

## Inhoudsopgave

|   |           |
|---|-----------|
| <b>GEBRUIKTE AFKORTINGEN</b>  | <b>4</b>  |
| <b>INLEIDING</b>  | <b>5</b>  |
| Wat zijn de doelen van de SWOO-Flieringa?   | 5         |
| Onderzoeksvoorstellen   | 5         |
| Gepromoveerd in 2007  | 5         |
| Rotterdams Oogheelkundig Instituut (ROI)  | 5         |
| De Institutional Review Board (IRB)   | 6         |
| De Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC)   | 6         |
| Fondsenwerving  | 7         |
| Het bestuur van de SWOO-Flieringa   | 9         |
| <b>I. DIAGNOSTIEK EN CHIRURGIE VAN HET ACHTERSEGMENT EN HOGERE VISUELE SYSTEMEN</b>   | <b>10</b> |
| 2000-06/II en 2000-06; Voortzetting follow-up imaging onderzoek bij glaucoom en oculaire hypertensie  | 10        |
| 2001-01; Bestudering van de aetiopathogenese van varicella zoster virus geïnduceerde uveïden bij de mens  | 11        |
| 2001-18; Intravitreale dexamethason bij bacteriële endophthalmitis  | 12        |
| 2001-20; The role of somatostatin and somatostatin-related peptides in the retina   | 13        |
| 2001-26; Een nieuwe chirurgische benadering van leeftijdsgebonden macula degeneratie  | 14        |
| 2002-04; Oogdrukverlagende effect van ab interno, excimer laser ablatie van het trabekelsysteem versus standaard trabeculectomie met MMC  | 16        |
| 2002-14; Polymerase chain reaction techniek voor de diagnostiek bij verdenking op bacteriële endophthalmitis  | 16        |
| 2003-07; Studies into the take of an autologous free RPE and choroid graft: an in vitro experiment  | 17        |
| 2003-16; Pilotstudie: Ibopamine 2% oogdruppels bij de behandeling van hypotonie na vitreoretinale chirurgie bij ablatio reniae of uveïtis : resultaten na zes maanden behandeling   | 18        |
| 2004-02; Genetisch epidemiologisch onderzoek bij glaucoom   | 18        |
| 2004-05; A dose-escalation clinical trial of intravitreal microplasmin in patients undergoing surgical vitrectomy for vitreomacular traction maculopathy (TG-MV-001)  | 19        |
| 2004-06; Is het mengsel van F6H8/Siliconenolie (Densiron, zwaarder dan water) beter een betere tamponade dan siliconenolie lichter dan water, bij patiënten met een complexe ablatio retinae in de onderkwadranten. Een multicenter prospectieve gerandomiseerde studie | 22        |
| 2004-08; Monitoring of stable glaucoma patients (glaucoma follow-up unit)   | 22        |
| 2005-04; Genetisch epidemiologisch onderzoek naar primair open kamerhoek glaucoom   | 23        |
| 2005-11; A non-controlled trial of Anti-TNF $\alpha$ Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab, Remicade®) in Exudative Age Related Macular Degeneration   | 24        |
| 2005-14; rt-PA administration by retinal branch vein route for Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) – a randomized – conventional therapy controlled – trial   | 25        |
| 2005-17; European Optic Disc Assessment Trial (EODAT)   | 25        |

|  |           |
|--|-----------|
| 2005-20; GDx-VCC scan of the retinal nerve fibre layer as an auxiliary tool to assess the prognosis of various types of Multiple Sclerosis _____                       | 26        |
| 2006-06; Collection of normative and glaucoma data using GDx VCC™ scanning laser polarimetry protocol no. GDx-2006-1-V1 _____  | 28        |
| 2006-07; Na-evaluatie resultaten en patienten satisfactie van pucker-chirurgie, een traditionele vitreoretinale indicatie. _____                                       | 28        |
| 2006-11; Mycophenolate sodium (Myfortic®) in the Treatment of Uveitis: a Pilot Study. ____   | 29        |
| 2007-02; Long term outcome in central serous retinopathy _____   | 30        |
| 2007-12; Testing of the reliability of the Radner reading chart _____  | 31        |
| <b>2. REFRACTIEVE EN RECONSTRUCTIEVE CHIRURGIE VAN HET VOORSEGMENT ____</b>  | <b>33</b> |
| 1993-50; Van Loenen-Martinet cornea fellowship _____   | 33        |
| 2003-01; Bestudering van de immunomodulerende rol van cornea fibroblasten en epitheel cellen bij de immunopathogenese van herpetische stromale keratitis _____         | 33        |
| 2003-02; Herpetische keratitis: interactie tussen virus en immuunsysteem _____   | 35        |
| 2003-04; Intrastromale ringsegmenten bij keratoconus ter verbetering van de uncorrected visual acuity (UCVA) en/of ter verbetering van de contactlens tolerantie _____ | 37        |
| 2003-12; LASEK versus ‘modified’ PRK in low to moderate myopia: effectiveness, haze and pain perception _____  | 38        |
| 2003-14; De behandeling van resterend astigmatisme na pterygiumchirurgie door middel van arcuate keratotomie met de Terry/Schanzlin astigmatoom _____                  | 39        |
| 2004-01 en 2004-01a; In vivo confocale microscopie van de cornea _____   | 39        |
| 2005-02; More efficient use of corneal donations: The Dutch lamellar corneal transplantation study (DLCTS-STUDY)” _____  | 40        |
| 2005-12; Introduction of the Dohlman-Doane Keratoprosthesis Type I _____   | 41        |
| 2005-18; Alpha herpesvirus infecties van het oog: resultante van virus reactivatie en het falen van de controlerende immuunreactie in de hersenen _____                | 42        |
| 2005-23; RGP contact lens wear in HSV keratitis _____  | 44        |
| 2006-03; A study of the variance and age-relatedness of intracorneal reflectivity assessed by in vivo confocal microscopy of the normal cornea. _____                  | 44        |
| 2006-12; Strooilicht als mogelijke parameter voor een functioneel classificatie systeem voor nastaar en glare klachten _____   | 45        |
| <b>3. DIAGNOSTIEK EN CHIRURGIE VAN TRAAWEGEN, ADNEXAE EN ORBITA ____</b>   | <b>47</b> |
| 2001-27; Genetische differentiatie van hoog en laag risico oogmelanoom patiënten dmv microarray technologie (verslag over de periode 2004-2007) _____                  | 47        |
| 2002-12; Protocol ‘Kwaliteit van Leven (KvL) en kosten bij (oogsparende) behandeling van oogmelanoom _____   | 48        |
| 2002-18; Analyse van kritische regio's op chromosoom 1,3,8 geassocieerd met klinische eindpunten bij oogmelanoom patiënten. _____                                      | 49        |
| 2005-07; Intratumor heterogeniteit in uvea melanomen _____   | 50        |
| 2005-08; Retrospectieve evaluatie van evisceratie door middel van “klassieke”, “sclerale patch” en “sclerale modificatie” technieken _____                             | 51        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>4.</b> | <b><i>OPHTHALMOGENETICA EN KINDEROOGHEELKUNDE</i></b>                               | <b>52</b> |
|           | 2005-06; 25 Patient Smart Eye Patch <sup>TM</sup> evaluation                        | 52        |
| <b>5.</b> | <b><i>BELEID EN MANAGEMENT IN DE GEZONDHEIDSZORG</i></b>                            | <b>53</b> |
|           | 2002-21; Effecten van klinische paden en zorglogistiek op patiëntenstroombeheersing | 53        |
|           | 2005-05; Oogzorg moet stromen   | 54        |
|           | 2005-24; Veiligheidscultuur OZR   | 55        |
|           | Nieuwe projecten in 2008 gestart of in aanvraagprocedure:                           | 57        |
|           | Publicaties Het Oogziekenhuis Rotterdam 2007  | 59        |

## GEBRUIKTE AFKORTINGEN

|            |   |
|------------|---|
| AIOS       | Assistent In Opleiding tot Specialist   |
| ARVO       | The Association for Research in Vision and Ophthalmology                        |
| CCMO       | Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek                                       |
| Erasmus MC | Erasmus Medisch Centrum (Rotterdam)   |
| IRB        | Institutional Review Board  |
| iMTA       | institute for Medical Technology Assessment                                     |
| METC       | Medisch Ethische Toetsings Commissie  |
| NOG        | Nederlands Oogheekundig Genootschap   |
| OZR        | Het Oogziekenhuis Rotterdam   |
| SWOO       | Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Het Oogziekenhuis Prof. Dr. H.J. Flieringa |
| WMO        | Wet medisch-wetenschappelijk Onderzoek met Mensen                               |

## INLEIDING

Wetenschappelijk onderzoek? Har(t)d nodig! Ook het afgelopen jaar heeft Het Oogziekenhuis hard aan de weg getimmerd wat betreft het wetenschappelijk onderzoek.

Dankzij de giften van particulieren donateurs en de sponsoring van vele externe organisaties en instituten kon het wetenschappelijke onderzoek ook in 2007 weer verder voortgezet worden. Met dit onderzoeksjaarverslag willen we graag aan u allen laten weten wat we hebben bereikt en wat we de komende jaren nog gaan doen! Hartelijk dank voor uw bijdrage! Dankzij uw bijdrage kunnen behandelingen steeds veiliger en effectiever worden!

### Wat zijn de doelen van de SWOO-Flieringa?

- Stimuleren wetenschappelijk onderzoek
- Beheer financiën (klinisch-) wetenschappelijk onderzoek
- Toezicht houden op een verantwoorde financiële besteding

### Onderzoeksvoorstellen

In 2007 werden twintig nieuwe onderzoeksvoorstellen ter beoordeling aan de Institutional Review Board voorgelegd.

Er zijn dertien 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-Flieringa uiteindelijk of er financiële middelen beschikbaar gesteld werden.

### Gepromoveerd in 2007

18 april 2007

**Sharmila Boekhoorn**, proefschrift getiteld:

Environmental and Genetic Risk Factors for Aging Macula Disorder

2 juli 2007

**Suzanne IJzer**, proefschrift getiteld:

Autosomal recessive retinal dystrophies: genotypes & phenotypes

Er waren 2007 *negen* promoties in voorbereiding: Dhr. T. Hillenaar, Mw. L.M.J. van Koolwijk, Dhr. D.F. de Korne, Mw. K.J.M. Maaijwee, Dhr. T.A. Mai (promoveert in Groningen), Mw. H.W. Mensink, Mw. J. van der Schoot, Mw. E. van Sprundel en Mw. E.J. van Vliet.

### Rotterdams Oogheelkundig Instituut (ROI)

Rotterdam is de afgelopen jaren door inspanningen van Het Oogziekenhuis Rotterdam en de Erasmus Universiteit Rotterdam een belangrijke rol gaan spelen in de ontwikkeling van de oogheelkundige zorg. Hier vinden talloze initiatieven op medische en organisatorisch terrein plaats. Innovatie is een belangrijk kenmerk in deze ontwikkeling en wetenschappelijk onderzoek is hierbij onontbeerlijk.

Inmiddels is het Rotterdams Oogheelkundig Instituut (ROI) het onderzoeksinstituut van Het Oogziekenhuis, tot stand gekomen. Hiermee kan worden voldaan aan de hoge kwaliteitseisen voor klinisch onderzoek en kunnen bestaande onderzoekslijnen verder uitgebouwd worden. ROI is gevestigd in een gebouw naast Het Oogziekenhuis waarin ook andere instellingen gericht op oogzorg, VISIO en Focuskliniek, een plaats hebben.

### **ROI staat voor:**

- onderzoek gericht op vernieuwing van de behandeling en diagnostiek van patiënten met oogaandoeningen;
- hoge ethisch standaarden voor de patiënten die deelnemen aan wetenschappelijk onderzoek;
- kwalitatief hoogwaardige contract research in opdracht van industriële partners;

- een inspirerende werkomgeving en ontmoetingsplek voor onderzoekers uit zeer uiteenlopende disciplines.

ROI werkt samen met wetenschappelijk vooraanstaande (inter)nationale partners en maakt gebruik van de eigen omvangrijke en gevarieerde patiëntenpopulatie van het Oogziekenhuis Rotterdam. Met de samenwerkingspartners levert ROI een belangrijke bijdragen aan internationaal oogheelkundig onderzoek.

### **Onderzoek**

Het onderzoek is gericht op een breed terrein van de oogheelkunde te weten etiologie, diagnostiek, therapie en prognose. Er zijn vier hoofdonderzoekslijnen gedefinieerd:

1. Onderzoek naar innovatie van beeldvormende technieken van het oog (Imaging). Het optisch laboratorium van ROI staat onder leiding van Prof. dr. Johannes de Boer (hoogleraar optische fysica in VU-Amsterdam).
2. Immunologie / virologie. Fundamenteel georiënteerde en klinische studies in samenwerking met de afdelingen Immunologie/Interne, Virologie (Prof. A. Osterhaus) en Melanoma Research van het Erasmus MC.
3. Health Service Research (Organisatieonderzoek, Veiligheidsonderzoek) in samenwerking met iBMG van het Erasmus MC en het Centrum voor Ziekenhuis- en Verplegingswetenschappen van de KU Leuven.
4. Klinisch epidemiologisch onderzoek in samenwerking met Prof. E. Steyerberg, hoogleraar Medische Besliskunde ErasmusMC.

Naast deze geformuleerde onderzoekslijnen is ruimte voor onderzoek naar bijzondere casuïstiek en bijzondere projecten zoals onderzoek naar zeldzame aandoeningen o.a. door genetisch onderzoek.

### **Kwaliteit**

ROI heeft in 2008 de certificering voor EVI- CTSite of Excellence behaald. European Vision Institute - Clinical Trials. Sites of Excellence (EVI.CT.SE) is een netwerk van Europese Oogheelkundige Clinical Research Sites, gericht op het uitvoeren van klinische onderzoek volgens de hoogste kwaliteitsstandaarden en volgens de Europese en international Directives for Clinical Trial Research.

#### 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 binnen Het Oogziekenhuis beoordeelt de IRB ook de medisch-ethische aspecten van onderzoeksvoorstellen. In 2007 waren lid van de IRB: Prof. Dr. J.C. van Meurs (voorzitter), Prof. Dr. H.G. Lemij (secretaris), Mw. Dr. M. Tjon Fo Sang, Dr. A.D.A. Paridaens, Mw. Dr. L. Remeijer en Mw. Drs. M. Wefers Bettink-Remeijer, allen oogarts en Dr. R.J. Wubbels (projectmanager research).

Mw. Dr. L. Remeijer en Mw. Drs. M. Wefers Bettink-Remeijer woonden 25 september 2007 voor het laatst een IRB vergadering bij. Per 1 januari 2008 zijn zij opgevolgd door de oogartsen Mw. Dr. O. Weijtens (oogarts OZR en Sint Franciscus Gasthuis Rotterdam) en Drs. J. van Rooij (oogarts OZR).

Secretariële ondersteuning werd in 2007 geboden door Mw. J. de Groot.

#### De Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC)

De METC heeft, op eigen verzoek, per 1 januari 2004 haar erkenning ingevolgde de WMO verloren. De Medisch Ethische Toetsingscommissie Erasmus MC geeft WMO oordelen en

verklaringen van 'geen bezwaar' (bij niet-WMO onderzoek) voor onderzoeksprojecten van Het Oogziekenhuis Rotterdam.

#### Fondsenwerving

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 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 is dus moeilijk aan te boren als financieringsbron voor het wetenschappelijk onderzoek in Het Oogziekenhuis. Het Oogziekenhuis oriënteert zich dus vooral op het werven van fondsen uit de derde geldstroom. De derde geldstroom betreft de private financiering door bedrijven, non-profit instellingen en charitatieve fondsen, die de SWOO-Flieringa een warm hart toedragen. Zoals de Rotterdamse Vereniging Blindenbelangen, die al jaren een zeer belangrijke bijdrage levert.

De volgende externe sponsors hebben verder een belangrijke bijdrage geleverd aan diverse projecten:

- Alcon
- Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid
- Carl Zeiss Meditec (USA)
- Centocor
- Eli Lilly and Company
- Hoornvliesstichting
- Instituut voor Virologie Erasmus MC
- Koningin Wilhelmina Fonds
- Pfizer
- Prof. Dr. Henkes Stichting
- Rotterdamse Vereniging Blindenbelangen
- Stichting Glaucoomfonds
- Stichting Oogfonds
- Stichting voor Ooglijders
- TromboGenics
- Visio
- ZonMw

Naast de externe sponsors hebben ook diverse eigen activiteiten geld opgeleverd. Hierbij kan men denken aan de inkomsten die men verwerft uit de activiteiten van de Focuskliniek, maar bijvoorbeeld ook aan het werven van particuliere donateurs.

Naast éénmalige giften komt er elk jaar ook een aantal vaste donateurs bij. Per eind 2007 waren er meer dan 1400 geïnteresseerden die twee keer per jaar de nieuwsbrief ontvingen. Met het halfjaarlijks toezenden van de nieuwsbrief hopen we een blijvende betrokkenheid van de verschillende soorten donateurs bij de activiteiten van de SWOO-Flieringa te stimuleren.

De SWOO-Flieringa wordt verder op diverse andere manieren onder de aandacht gebracht van diverse doelgroepen:

2007:

- Deelname aan het Wereld van Witte de With-festival om op een leuke manier het wetenschappelijk onderzoek van Het Oogziekenhuis onder de aandacht te brengen van een groot en breed publiek;

2008:

- Organisatie “Dag over Toegankelijkheid”: een dag voor studenten van de Hogeschool Rotterdam. Hoe internet iemand die zeer slechtziend is? Met een muis...? Nee, natuurlijk niet! Maar hoe wel? Hoe is het om met een blinde stok je weg te moeten vinden? Welke hulpmiddelen zijn er om toch nog gebruik te maken van de computer?
- Deelname aan de Ziezo-beurs, dé beurs over leven met een visuele beperking, om mensen met een visuele beperking te informeren over wetenschappelijk onderzoek.
- Deelname aan het Wereld van Witte de With-festival.

Verder worden regelmatig via internet en intranet berichten geplaatst om zowel de interne als de externe doelgroepen te informeren over de activiteiten van de SWOO-Flieringa.

### **Fondsenwerving: niet alleen offline, maar ook online!**

De SWOO-Flieringa is vrij vooruitstrevend in haar online fondsenwerving, want kent u de SWOO-widget al?



Een widget is een kleine applicatie die een (potentiële) donateur danwel geïnteresseerde kan downloaden en op zijn desktop danwel in zijn website kan plaatsen. De SWOO-widget is op dit moment verkrijgbaar via [www.allegoededoelen.nl](http://www.allegoededoelen.nl).

Ook kunnen via deze website banners gedownload worden die ook weer op andere websites geplaatst kunnen worden. Via deze widget en de banners wordt gelinkt naar een online geefmodule. Via de website van Alle Goede Doelen worden ook regelmatig berichten over de SWOO geplaatst.

### **Historie**

De eerste geldstroom bestemd voor de patiëntenzorg was van oudsher ondergebracht in de Stichting Het Oogziekenhuis Rotterdam. Voor het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek 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.

## Het bestuur van de SWOO-Flieringa



Drs. U.F. Hiddema  
Algemeen directeur  
Het Oogziekenhuis Rotterdam  
Voorzitter SWOO-Flieringa



Drs. J.C.A. Sol  
Financieel directeur  
Het Oogziekenhuis Rotterdam  
Penningmeester SWOO-Flieringa



Drs. G.S. Baarsma  
Oogarts  
Het Oogziekenhuis Rotterdam  
Vice-voorzitter SWOO-Flieringa



Drs. A.D.A. Paridaens  
Oogarts  
Het Oogziekenhuis Rotterdam  
Secretaris



Prof. Dr. G. van Rij  
Oogarts  
Erasmus MC  
Oogziekenhuis Focuskliniek  
Bestuurslid SWOO-Flieringa



Drs. F. Flieringa  
Bestuurslid SWOO-Flieringa

De financieel administratieve afwikkeling van de projecten is in handen van de heer J. Den Dulk. Mevrouw C. Boele verzorgt de donateursadministratie. Het coördineren en administratief beheren van de wetenschappelijke activiteiten berust bij mevrouw J. De Groot. Verder wordt de fondsenwerving verzorgd door mevrouw M. van Zuilen.

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

**2000-06/II en 2000-06;**

**Voortzetting follow-up imaging onderzoek bij glaucoom en oculaire hypertensie**

**Looptijd:** tot september 2008

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

**Onderzoekers:**

Dr. H.G. Lemij (oogarts, OZR), Mw. M. Triesscheijn en Mw. M. Simileer (medewerksters afdeling perimetrie, OZR), Dr. N.J. Reus (arts-onderzoeker, OZR), en Dr. K. Vermeer (onderzoeker, OZR), Drs. T.A. Mai (arts-onderzoeker, OZR), Drs J.G. van der Schoot (arts-onderzoeker)

**Sponsor:**

Het onderzoek is gedeeltelijk gefinancierd door de SWOO-Flieringa. Voorts is er in het prille begin een financiële bijdrage geleverd door de Stichting Glaucoomfonds. De firma Alcon heeft haar bijdrage in de vorm van oogdruppels stopgezet en verstrekt nu, ter compensatie, een jaarlijkse financiële bijdrage (voor drie achtereenvolgende jaren), waarmee de benodigde oogdruppels betrokken worden van apotheek Westblaak (apotheker J. Janssen). De firma MSD heeft in het begin ook een financiële bijdrage geleverd, die na drie jaren werd stopgezet. Deelprojecten zijn in het begin gefinancierd door Laser Diagnostic Technologies en later door Carl Zeiss Meditec.

**Doel en opzet van het onderzoek:**

Dit project werd reeds vóór 1995 onder een andere naam gestart en in 1995 verlengd. Inmiddels is het zo enorm verbreed en herhaaldelijk verlengd, dat de oorspronkelijke projectomschrijvingen en protocollen niet meer toereikend zijn. Daarom is het project formeel eind 2004 afgesloten. Waar nodig is het project omgezet in projectnummers: 2000-06 en 2000-06/II. De voorgaande versies van dit project hebben geleid tot diverse publicaties en twee promoties. Glaucoom is een groep oogandoeningen die de zenuwvezellaag van het netvlies en de oogzenuw aantasten. In 1993 is een meetmethode, die de dikte van de zenuwvezellaag van het netvlies bepaalt, commercieel verkrijgbaar geworden,. Deze methode, scanning laser polarimetrie, is het werkingsprincipe van de zogeheten Nerve Fiber Analyser GDx, afgekort tot GDx. In Het Oogziekenhuis staat deze techniek centraal in een reeds lang lopende lijn van onderzoek. Hierbij zijn diverse generaties van de techniek betrokken geweest. Naast het uittesten van de diverse generaties, heeft de klinische bruikbaarheid van deze meettechniek steeds centraal gestaan in de diverse onderzoeken. Het betreft hier vooral objectieve glaucoomdetectie (ook zeer vroeg in het ziekteproces) en het vaststellen van eventuele verslechtering van glaucoom (progressie). Hierbij is veel aandacht besteed aan structuur-functie relaties en vergelijkingen met andere meetmethoden (Scanning Laser Tomografie (SLT), commercieel verkrijgbaar als de Heidelberg Tomograph (HRT) en de Topographical Scanning System (TopSS), driedimensionale papilfotografie en roodvrije fundusfotografie). In 2005 is de heer N.J. Reus (oogarts, OZR) cum laude gepromoveerd op het project. Na de promotie van de heer Reus, is het onderzoek overgenomen door Mevrouw L. van Koolwijk (artsonderzoeker). Zij was echter ook betrokken bij een glaucoomgenetica onderzoek. Dit bleek zoveel van haar tijd en aandacht te vergen, dat zij haar aandacht voor project 2000-06 (/II) heeft afgestoten en een voltijdse opvolger voor haar vanaf begin 2006 is aangetrokken, te weten de heer T.A. Mai. In 2006 is de heer K.A. Vermeer eveneens gepromoveerd.

**Voortgang en resultaten in 2007:**

Het onderzoek is in 2007 nog in volle gang. De heer Mai heeft zich voornamelijk beziggehouden met het analyseren van reeds verzamelde gegevens. Ook heeft hij diverse

manuscripten geschreven die ter publicatie zijn aangeboden. In december heeft hij zijn functie neergelegd en is in Groningen met de opleiding Oogheelkunde gestart. Hij zal in 2008 promoveren op het onderhavige onderzoek. Voor hem in de plaats is mevrouw J.G. van der Schoot (arts-onderzoeker) aangesteld. Zij zal diverse analyses op de reeds aanwezige gegevens verrichten, de resultaten opschrijven en ter publicatie aanbieden. Daarnaast zal zij vanaf september 2008 haar werkzaamheden voortzetten in een vervolgproject, waarbij sommige van de gebruikte technieken voortgezet zullen worden voor vergelijkbaar onderzoek (waaronder de GDx en standaard automatische perimetrie), nieuwere technieken toegevoegd zullen worden (diverse vormen van spectral domain OCT) en sommige andere afgestoten (waaronder roodvrije fundusfotografie en blauw-geel perimetrie).

**Publicaties en presentaties** (enkel peer reviewed artikelen vermeld):

Mai TA, Reus NJ, Lemij HG.

Diagnostic Accuracy of Scanning Laser Polarimetry with Enhanced versus Variable Corneal Compensation. *Ophthalmology*. 2007 Apr 23; [Epub ahead of print]

Mai TA, Reus NJ, Lemij HG.

Structure-function relationship is stronger with enhanced corneal compensation than with variable corneal compensation in scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Apr;48(4):1651-8. Erratum in: *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 May;48(5):1917.

Vermeer KA, Reus NJ, Vos FM, Lemij HG, Vossepoel AM.

Split bundle detection in polarimetric images of the human retinal nerve fiber layer. *Methods*

*Inf Med*. 2007;46(4):425-31.

**2001-01; Bestudering van de aetiopathogenese van varicella zoster virus geïnduceerde uveïtiden bij de mens**

**Looptijd:** 2002 tot en met 2007

**Projectleider/onderzoekskoördinator:** Prof. A.D.M.E. Osterhaus (viroloog, Erasmus MC), Prof. G. van Rij (oogarts, Erasmus MC), Drs. G.S. Baarsma (oogarts, OZR)

**Onderzoekers:**

Drs. J.C. Milikan (AIOS, OZR), Drs. G.S. Baarsma (oogarts, OZR), Dr. R.W.A.M. Kuijpers (oogarts, Erasmus MC), Prof. G. van Rij (oogarts, Erasmus MC), Prof. A.D.M.E. Osterhaus (viroloog, Erasmus MC) en Dr. G.M.G.M. Verjans (onderzoeker afdeling virologie, Erasmus MC)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa (50%) en Prof. Dr. Henkes Stichting (50%)

**Doel en opzet van het onderzoek:**

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

### **Voortgang en resultaten in 2007:**

- De intra-oculaire T-cel reactie bij patiënten met een VZV-geïnduceerde uveïtis (n= 5) is met name gericht tegen VZV eiwitten die gedurende de latente fase van het virus in humane ganglia tot expressie komen. Van een aantal T-cel clonen (TCC) is het gedeelte van het virus eiwit, dat wil zeggen het peptide, waar deze T-cellen tegen gericht zijn geïdentificeerd. Deze TCC maken diverse ontstekingsfactoren (cytokinen) die in uveïtis muismodellen gerelateerd zijn aan T-cel gemedieerde weefselschade: tumor necrosis factor alpha en interferon gamma. Verder kunnen deze TCC VZV-geïnfecteerde cellen herkennen en doden.
- Zowel HSV als VZV kunnen humane RPE cellen infecteren. Deze virus-geïnfecteerde RPE cellen worden herkend en gedood door virus-specifieke TCC die uit het oog van patiënten met herpetische uveïtis gekweekt zijn. De cytotoxische activiteit van deze TCC blijkt belangrijker te zijn dan secretie van cytokines voor het controleren van het virus in RPE cellen: dit is een mogelijke verklaring voor de rol van T-cellen in de pathogenese bij herpetische uveïtis.
- Verder zijn er bij 1 patiënt T-cellen uit het oog geïsoleerd die zowel HSV als VZV herkennen. Deze unieke bevinding dat HSV/VZV-kruisreactieve T-cellen bestaan, zowel in het bloed van een groot aantal donoren als wel in het oog, duidt op een mogelijke rol van deze bijzondere T cellen in HSV- en VZV-geïnduceerde uveïtis.

### **Verwachtingen voor de toekomst:**

De gedetailleerde inventarisatie van de lokale virus-specifieke T-celreactie in ogen van patiënten met VZV-geïnduceerde uveïtis is vereist om nieuwe "handgrepen" te identificeren, zowel van het virus als de mens. Op grond van deze handgrepen kunnen in de toekomst nieuwe effectievere behandelmogelijkheden ontwikkeld worden. Het onderzoek richt zich in het komende jaar op het schrijven van manuscripten en het proefschrift van de betrokken AIO Dhr. Drs. J.C. Milikan .

### **Publicaties en presentaties:**

- Characterization of the Varicella Zoster Virus (VZV)-specific Intra-Ocular T-Cell Response in Patients with VZV-induced Uveitis at the Single Cell Level. J.C.M. Milikan, R.W.A.M. Kuijpers, G.S. Baarsma, A.D.M.E. Osterhaus, and G.M.G.M. Verjans. Exp. Eye Research. 2006. 83:69-75.
- Identification of viral antigens recognized by ocular infiltrating T cells from patients with varicella zoster virus-induced uveitis. J.C.M. Milikan, P.R. Kinchington, G.S. Baarsma, R.W.A.M. Kuijpers, A.D.M.E. Osterhaus, and G.M.G.M. Verjans. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007. 48:3689-97.
- G.M.G.M. Verjans, R.Q. Hintzen, J. van Dun, A. Poot, J.C.M. Milikan, J.D. Laman, A.W. Langerak, P.R. Kinchington, and A.D.M.E. Osterhaus. Selective retention of herpes simplex virus specific T cells in latently infected human trigeminal ganglia. 2007. Proc Natl Acad Sci USA. 104:3496-3501.

### **2001-18; Intravitreale dexamethason bij bacteriële endophthalmitis**

**Looptijd:** tot 2009

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

#### **Onderzoekers:**

Dr. J.C. van Meurs (oogarts, OZR), Mw. Drs. L.C. Ugahary (AIOS, OZR), Drs. E. Peperkamp (oogarts, OZR), Drs. K. van Overdam (oogarts, OZR), Dr. E. Busch (oogarts, OZR) en Drs. M. Veckeneer (oogarts, OZR)

Onderzoek in samenwerking met het Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen (Dr. M. Tilanus, oogarts, C. Mayland Nielsen, AIOS), Het Universitair Medisch Centrum Utrecht (Dr. P. van den Biesen, oogarts, C. Bennebroek, AIOS)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Voortgang en resultaten in 2007:**

Het onderzoek loopt in Het Oogziekenhuis Rotterdam. Er zijn al 60 patiënten geïnccludeerd. De andere studiecentra zijn in 2006 begonnen. In Utrecht zijn 15 patiënten geïnccludeerd en in Nijmegen 3. De productie van de studiemedicatie werd per juli 2004 verzorgd door het Erasmus MC (prof. Dr. A. Vulto), door veranderde regelgeving de enige gecertificeerde apotheek voor dit doel. Helaas heeft het onderzoek een jaar stil gelegen omdat ook de apotheek van het ErasmuMC niet langer voldeed aan verder regelgeving. In juni 2008 is een amendement ingestuurd naar de METC Erasmus MC voor hervatting van de studie met de studiemedicatie nu gemaakt door de apotheker van Haarlemse iekenhuzen, die wel een fabrikanten vergunning hebben verkregen (Dr. Inge Mulder, apotheker).

**Publicaties:**

Gan IM, Ugahary LC, van Dissel JT, Van Meurs JC.

Effect of intravitreal dexamethasone on vitreous vancomycin concentrations in patients with suspected postoperative bacterial endophthalmitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005.

Gan IM, Ugahary LC, van Dissel JT, et al. Intravitreal dexamethasone as adjuvant in the treatment of postoperative endophthalmitis: a prospective randomized trial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005;1-6.

**Verwachting**

Hoe langzaam de recrutering en hoe vaak de studiemedicatie op of verlopen is, de studiegroep groeit en wordt steeds bijzonderder. Het is de bedoeling nog twee jaar door te includeren en uiteindelijk tot een promotie van Drs. Ugahary en/of Drs. Gan te komen.

**2001-20; The role of somatostatin and somatostatin-related peptides in the retina**

**Looptijd:** tot en met 2007

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

**Onderzoekers:**

PM van Hagen (internist-immunoloog Erasmus MC), R Croxen (moleculair bioloog, Erasmus MC), GS Baarsma (oogarts OZR), RW Kuijpers (oogarts Erasmus MC), J van Meurs (oogarts OZR), LJ Hofland (medisch bioloog Erasmus MC)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Doel en opzet van het onderzoek:**

This study includes a number of clinically relevant questions with regard to the expression of the neuropeptide somatostatin and related peptides in the human retina, but also to the expression of their receptors. We like to introduce sophisticated new techniques in the somatostatin-retina research such as the synthesis of gene-vectors and DNA chip technology.

Expression of somatostatin, the somatostatin related peptide cortistatin and their receptors in the human retina. The role of the somatostatin receptor in human retinal endothelial proliferation. Expression of somatostatin, the somatostatin related peptide cortistatin and both their receptors in the RPE of patients with age-related macular degeneration (ARMD). Functional role of somatostatin analogues and their receptors in RPE. Somatostatin receptor expression and cortistatin production by polyclonal T cell lines isolated from patients with viral and non-viral retinitis.

Chip technology (DNA micro-assays) for RPE analysis

**Voortgang en resultaten in 2007:**

We have investigated the role of the somatostatin receptor in RPE cells by culturing donor RPE cells and transfecting them with a retroviral vector that over-expresses either somatostatin receptor subtype 2a and 3. The vectors have been constructed for subtype 2 and 3 expression and transfections performed in RPE cells. Clonal cell lines, stably expressing the receptors were prepared for RPE and were tested for binding of <sup>125</sup>I sst14 to whole cells and membrane extracts to determine over-expression levels. Further, the effects of somatostatin analogues on the transfected RPE cell lines were studied with respect to cell proliferation, growth factor synthesis (> 500 factors), gene expression and apoptosis.

**Publicaties en presentaties:**

Croxen R, Baarsma GS, Kuijpers RW, van Hagen PM. Somatostatin in diabetic retinopathy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004 Aug;1 Suppl 3:518-24. Review.

Missotten T, Baarsma GS, Kuijpers RW, van der Born LI, van der Loos T, Croxen R, Hofland LJ, van Hagen PM. Somatostatin-related therapeutics in ophthalmology: a review. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(11 Suppl):118-26.

Intriguing new results; octreotide (activation of the sst2a receptor) act as a stimulator for VEGF synthesis by human RPE cells. Manuscript has been written and will be published in 2008/2009. results will be presented at the ARVO 2009

**Verwachtingen voor de toekomst:**

Based on the recent results we expect one or two other publications

**2001-26; Een nieuwe chirurgische benadering van leeftijdsgebonden macula degeneratie**

**Looptijd:** tot en met 2007

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

**Onderzoekers:** Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts, OZR), Drs. K. Maaijwee (arts-onderzoeker, OZR)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Doel en opzet van het onderzoek:**

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

**Voortgang en resultaten in 2006:**

Tot nu toe zijn 200 patiënten geopereerd, met redelijke resultaten. In London en Keulen wordt de techniek ook gebruikt en er wordt over gepubliceerd. De studie wordt gecontinueerd. Een langere follow-up is noodzakelijk. Een dier-experimenteel onderzoek om met name de revascularisatie van het vrije choroidea transplantaat te bestuderen is in september 2003 begonnen in Keulen.

**Publicaties en presentaties:**

[1-5] 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

Van Meurs JC, Van Den Biesen PR. Autologous retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration: short-term follow-up. *Am J Ophthalmol* 2003;136:688-95.

Van Meurs JC. Retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related maculopathy. Chapter 5, in *Vitreoretinal Surgery, Essentials in Ophthalmology*, editors Krieglstein GK, Weinreb RN, Kirchhof B, Wong D, 73-87. 2005. Berlin Heidelberg New York, Springer.

Maaijwee KJ, Van Meurs JC, Kirchhof B, Mooij NM, Mackiewicz J, Kobuch K, Jousen AM. Histological evidence for revascularization of an autologous RPE-choroid graft in the pig. *Br J Ophthalmol* 2006.

Maaijwee K, Van Meurs JC. Submacular surgery. *Ophthalmology* 2006;113:1471-1472.

Jousen AM, Heussen FM, Joeres S, Llacer H, Prinz B, Rohrschneider K, Maaijwee KJ, Van Meurs J, Kirchhof B. Autologous translocation of the choroid and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:17-30.

Jousen AM, Joeres S, Fawzy N, Heussen FM, Llacer H, Van Meurs JC, Kirchhof B. Autologous translocation of the choroid and retinal pigment epithelium in patients with geographic atrophy. *Ophthalmology* 2007;114:551-560.

Maaijwee K, Heimann H, Missotten T, Mulder P, Jousen A, Van Meurs J. Retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration: long-term results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007.

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, ARVO 2006, Euretina 2006, Advanced Vitreous Course Duke University, NC, BEAVRS 2006, Tel Aviv 2007, ARVO 2007

### **Verwachting:**

Manuscripten over de angiografie gegevens bij deze patiëntengroep en de invloed van het operatiebeloop zijn nu in revisie bij de tijdschriften *Retina* en *IOVS*. Drs. Maaijwee heeft een Nederlandstalige versie van de beste leeskaart (Radner) gemaakt en gevalideerd bij studenten (manuscript geaccepteerd bij het NTvG). Nu wordt dit ook bij oudere patiënten onderzocht (publicatie voor een Engelstalig tijdschrift).

In samenwerking met TU studenten:

Helpt het laten trillen van het insertie-instrument het op de juiste plaats loslaten van een transplantaat? De meetresultaten zouden gepatenteerd kunnen worden om een instrumentontwikkeling mogelijk te maken.

Het manuscript voor de promotie van Drs. Maaijwee gaat in de herfst 2007 naar de manuscriptcommissie.

Promotie van Mevrouw Maaijwee is in april 2008 afgerond, waarbij t.o.v. 2006 diverse publicaties zijn gerealiseerd:

twee publicaties over angiografie bij deze transplantaten, een over resultaten bij een subgroep patiënten, een over de invloed van het operatie beloop, een over het tril instrument en een over het gebruik van de verbeterde leeskaart.

[6-12]

## **2002-04; Oogdrukverlagende effect van ab interno, excimer laser ablatie van het trabekelsysteem versus standaard trabeculectomie met MMC**

**Looptijd:** tot medio 2007

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

**Onderzoekers:**

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

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Doel en opzet van het onderzoek:**

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

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

**Voortgang en resultaten in 2007:**

Per januari 2006 werden 32 patiënten geïnccludeerd. In de lasergroep 16 en in de TEGroep 16. Het oogdrukverlagende effect van de AIDA laser valt tegen. Zeven patiënten uit de lasergroep moesten inmiddels een TE/Baerveldt implant ondergaan. Een patiënt uit de lasergroep is binnen een jaar na de ELT overleden. De laatste patiënt werd geïnccludeerd op 30-5-2005.

In juni 2007 zijn de laatste gegevens verzameld van de 2 jaar follow-up en inmiddels statistisch bewerkt.

Er is significant lagere intraoculaire druk na een trabeculectomie met mitomycine-c dan na een ab interno excimerlaser trabeculopunctuur. Er zijn geen significante verschillen in postoperatieve visus tussen de groepen op alle tijdstippen. Eén patiënt moest na ELT een cataractextractie ondergaan nadat de lens was geraakt met de laserprobe. Eén patiënt kreeg na een trabeculectomie een hypotonie waarvoor een revisie van de filterblaas moest worden verricht.

Momenteel wordt gewerkt aan een artikel ter publicatie.

## **2002-14; Polymerase chain reaction techniek voor de diagnostiek bij verdenking op bacteriële endophthalmitis**

**Looptijd:** tot 01.01.2007

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

**Onderzoekers:**

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

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Voortgang en resultaten in 2006:**

Een eerste pilot is klaar en een eerste manuscript versie is geschreven door Dr. A. van Belkum. De uitkomsten zijn evenwel nog niet goed te interpreteren: in elk sample, ook bijvoorbeeld steriel BSS, wordt een pseudomonas signaal gevonden. Overleg over interpretatie en vervolg vindt binnenkort plaats. Besloten is niet verder te gaan met deze techniek.

**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.

**Verwachting 2007:**

De PCR techniek lukt niet in de huidige samenwerking. Op dit moment wordt in samenwerking met de nieuwe bacterioloog van het MCRZ, Dr. Ossewaard, onderzocht of een specifiek kweekmedium de opbrengst van de voorste oogkamerpunctie verhoogt. Dit kweekmedium wordt nu gebruikt bij de glasvochtkweken, om de opbrengst van de regulier kweek te optimaliseren.

**2003-07; Studies into the take of an autologous free RPE and choroid graft: an in vitro experiment**

**Looptijd:** tot eind 2007

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

**Onderzoekers:**

Dr. J.C. van Meurs (oogarts, OZR), Mw. Drs. K.J.M. Maaijwee (arts-onderzoeker, OZR), Dr. A.M. Jousen en Prof. Dr. B. Kirchof (beiden oogarts, University Eye Clinic, Köln), Drs. G.S. Baarsma (oogarts, OZR), R. Croxen (afdeling Inwendige Geneeskunde, Erasmus MC), Dr. P.M. van Hagen (internist-immunoloog, Erasmus MC), Dr. L.J. Hofland (afdeling Inwendige Geneeskunde, Erasmus MC), Dr. F.W.M. de Rooij (hoofd laboratorium Metabolisme, afdeling Inwendige geneeskunde Erasmus MC)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Doel en opzet van het onderzoek:**

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

**Voortgang en resultaten in 2007:**

De resultaten zijn op het ARVO congres in 2005 en 2007 gepresenteerd.

**Verwachting:**

In 2007 heeft Drs. Maaijwee deze proefopstelling afgerond, met een laatste maximale stimulatiepoging met hypoxische prikkel en groeifactorstimulatie. Wij hebben geen revascularisatie kunnen aan tonen, mogelijk hebben wij na te lange tijd pas (niet na drie dagen, maar pas na twee weken) histologie verkregen, waarbij er al weefsel afbraak was. Wel is de opstelling als orgaankweek succesvol: retina en pigmentblad blijven microscopisch histologisch intact. Mogelijk dat het model in andere centra in gebruik zal komen voor geneesmiddel- of hulpmiddelonderzoek.

**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, OZR)

**Onderzoekers:**

Dr. J.C. van Meurs (oogarts, OZR), Mw. Drs. E. Ganteris-Gerritsen (AIOS, OZR) en

Mw. Drs. L.C. Ugahary (AIOS, OZR)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Voortgang en resultaten in 2007:**

Door problemen met de levering van Ibopamine is er vertraging opgetreden. Daarnaast was er ook sprake van een zwangerschapsverlof. 19 patiënten hebben de zes maanden studie voltooid. Drs. E. Ganteris heeft hierover op het NOG in 2005 een voordracht gehouden en schrijft in 2007 het manuscript. Dit manuscript is juni 2008 ingestuurd naar Ophthalmology.

**Publicaties en presentaties:**

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

**Ugahary LC, Ganteris E, Veckeneer M, et al.** Topical ibopamine in the treatment of chronic ocular hypotony attributable to vitreoretinal surgery, uveitis, or penetrating trauma. Am J Ophthalmol 2006;141:571-3.

**Verwachting:**

Het manuscript is in de herfst 2007 te verwachten. Dit manuscript is juni 2008 ingestuurd naar Ophthalmology

**2004-02; Genetisch epidemiologisch onderzoek bij glaucoom**

**Looptijd:** mei 2005 tot 1 januari 2007; vervolgens van 1 januari 2008 tot zomer 2009.

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

**Onderzoekers:**

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

**Sponsor:** het deelonderzoek glaucoom wordt gefinancierd door SWOO-Flieringa

**Doel en opzet van het onderzoek:**

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

Binnen het project wordt 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. Dr. H.G. Lemij is gevraagd mee te werken aan het onderdeel over glaucoom. Hiertoe worden oogheekundige 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 Oogziekenhuis. Ook werkte de heer Bij de Vaate, research nurse verbonden aan Het Oogziekenhuis, regelmatig mee aan het project.

#### **Voortgang en resultaten in 2007:**

In 2007 heeft Drs. L. van Koolwijk (onderzoeker), in overleg met haar begeleiders, een jaar lang een glaucoom-genetica onderzoeksstage in Londen gedaan, onder leiding van A.C. Viswanathan, oogarts/glaucoomspecialist in het Moorfields Eye Hospital. Zij heeft daar een aantal artikelen geschreven, die in haar proefschrift opgenomen zullen worden. De ervaring die zij er heeft opgedaan is van belang voor het onderhavige onderzoeksproject. Dit project is voor 2007 tijdelijk bevroren. Per 1 januari 2008 zal zij de draad weer oppakken. De Heer Bij de Vaate heeft zijn werkzaamheden voor dit project in 2007 neergelegd en heeft een andere betrekking gevonden.

#### **Publicaties en presentaties:**

Een artikel is gepubliceerd in *Investigative Ophthalmology and Visual Science* in 2007. Daarnaast is op de ARVO over andere resultaten van dit onderzoek gerapporteerd.

#### **2004-05; A dose-escalation clinical trial of intravitreal microplasmin in patients undergoing surgical vitrectomy for vitreomacular traction maculopathy (TG-MV-001)**

**Looptijd:** juni 2005 tot juli 2007

**Projectleider/onderzoekscoördinator:** M.A.H. Veckeneer (oogarts, OZR)

**Onderzoekers:** Dr. M.A.H. Veckeneer (oogarts, OZR), Drs. E.J. Feron (oogarts, OZR), Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts, OZR)

**Sponsor:** TromboGenics

#### **Doel en opzet van het onderzoek:**

##### *Vitreous*

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

##### *Posterior Vitreous Detachment*

The human vitreous gel undergoes progressive liquefaction with age. Concurrent with the process of vitreous liquefaction there is a weakening of the adhesion at the vitreoretinal interface between the cortical vitreous gel and the inner limiting lamina. Posterior vitreous detachment (PVD) is a separation of the cortical vitreous gel from the inner limiting lamina as far as the posterior border of the vitreous base. PVD is usually a sudden event during which liquefied vitreous from the centre of the vitreous body bursts through a hole in the posterior vitreous cortex and then dissects the residual cortex gel away from the inner limiting lamina. This process may induce a tear in the retina which, if there is residual vitreoretinal traction around the break, can in turn result in rhegmatogenous retinal detachment. Vitreoretinal

traction may also result in macular hole formation, and some forms of cystoid macular oedema are due to vitreoretinal traction during incomplete PVD. Conversely, PVD protects against proliferative diabetic retinopathy, a blinding complication of diabetes whereby new blood vessels grow into the cortical vitreous leading to haemorrhage, fibrosis and retinal detachment.

### *Surgical Vitrectomy*

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

### *Pharmacologic Vitreolysis*

A pharmacologic agent that could facilitate the induction of a posterior vitreous detachment should allow for faster surgical vitrectomy with fewer complications. Independent of its potential benefits in the setting of surgical vitrectomy, such an agent, administered in an office-based setting without need for surgery may also help prevent the blinding complications of diabetic retinopathy. Diabetic retinopathy is a major cause of visual loss and the leading cause of blindness in the 20- to 60-year age groups. The posterior vitreous acts as a scaffold for new vessel formation. Akiba et al reported that patients with nonproliferative diabetic retinopathy followed for a mean of 32 months developed the complication of retinal neovascularization in 21.5% of cases if the posterior vitreous body was attached and in only 3.4% of cases if the posterior vitreous body was detached ( $p < 0.05$ ). Vitreoretinal traction may also lead to other complications of diabetic retinopathy, such as retinal tear or detachment, macular edema or vitreous hemorrhage. Based on these findings, induction of PVD (by surgical vitrectomy and/or pharmacologic vitreolysis) in diabetic retinopathy may help protect against proliferative disease, macular edema and other complications.

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

### *Microplasmin*

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

### *Opzet*

Multicenter trial.

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

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

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

### Eindrapportage 2007

Alle 60 voorgenomen patiënten zijn in deze multicenter studie opgenomen en hebben de studie afgerond

In Rotterdam zijn 7 patiënten geïncludeerd. Er was sprake van een goede verdeling over de cohorten en de pathologie varieerde van diabetisch macula oedeem tot macula gat.

| Cohort | Patient nr | Diagnosis           | VA pre injection | VA post injection day 180 | OCT pre injection | OCT post injection | Result according pt |
|--------|------------|---------------------|------------------|---------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| 2      | 02         | Diabetic CME        | 20/80            | 20/63                     | Cystoid CME       | Macula dry         | improved            |
| 3      | 11         | Macular hole st. II | 20/180           | 20/50                     | MH st. II         | MH closed          | unchanged           |
| 3      | 05         | Macular hole st. II | 20/160           | 20/80                     | MH st. II         | MH closed          | Improved            |
| 5      | 07         | Diabetic CME        | 20/50            | 20/50                     | Diabetic CME      | DME resolved       | Improved            |
| 5      | 08         | Macular hole st. II | 20/100           | 20/200                    | MH st. II         | MH st. IV          | worsened            |
| 5      | 10         | MH st. II           | 20/200           | 20/160                    | MH st. II         | MH st. IV          | unchanged           |
| 6      | 02         | VMTS                | 20/25            | 20/63                     | VMTS              | No traction        | Improved            |

De data van de hele studie is momenteel verwerkt. Publicatie wordt in de zomer van 2008 verwacht.

### Verwachtingen voor de toekomst:

Het effect van microplasmin op de glasvochtstructuur en op de verkleefing van het glasvocht met de retina is zeer duidelijk. Zo is het de vraag of de vitrectomie na injectie nog een bijdrage levert aan het resultaat.

De firma (Thrombogenics) is dan ook een vervolg studie begonnen met als titel: A randomized, sham-injection controlled, doublemasked, ascending-dose, dose-range-finding trial of microplasmin intravitreal injection for non-surgical PVD induction for treatment of diabetic macular edema. The MIVI II (Microplasmin for Vitreous Injection II) Trial. Bij deze studie wordt enkel microplasmine toegediend en vindt geen operatie meer plaats.

Het Oogziekenhuis Rotterdam participeert ook in de MIVI II studie. Op 5 juni 2007 is de eerste patiënt in Rotterdam in die studie geïncludeerd. Nu medio juni 2008 zijn er 6 patiënten geïncludeerd. We verwachten in totaal 10 patiënten te includeren.

**2004-06; Is het mengsel van F6H8/Siliconenolie (Densiron, zwaarder dan water) beter een betere tamponade dan siliconenolie lichter dan water, bij patiënten met een complexe ablatio retinae in de onderkwadranten. Een multicenter prospectieve gerandomiseerde studie**

**Looptijd:** 2006 tot 2009

**Projectleider/onderzoekscoördinator:** Prof. Dr. J.C. Van Meurs (oogarts, OZR)

**Onderzoekers:**

Prof. Dr. J.C. Van Meurs (oogarts, OZR), Drs. E. Peperkamp (oogarts, OZR), Drs. K. van Overdam (oogarts, OZR), Drs. M. Veckeneer (oogarts, OZR), H. Bij de Vaate (research medewerker, OZR), 18 centra in Duitsland en Engeland, studiecentrum in Keulen (Prof. Dr. Kirchhof)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Doel en opzet van het onderzoek:**

Recidief netvliesloslatingen door littekenweefsel komen vooral in de onderhelft van het netvlies voor. In deze studie zal na de pilotstudie 2003-2006 onderzocht worden of bij het gebruik van zware olie minder recidief netvliesloslating onderin optreedt. In alle centra bij elkaar zijn tot nu toe 70 van de geplande 300 geïncludeerd.

**Verwachting:**

Tot nu toe is de voortgang van deze studie nog niet voldoende. Het plan is een herstart te maken. In 2007 is dit nog niet gebeurd.

**2004-08; Monitoring of stable glaucoma patients (glaucoma follow-up unit)**

**Looptijd:** tot januari 2009.

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

**Onderzoekers:**

Dr. H.G. Lemij (oogarts, OZR), Drs. E. van Sprundel (arts-onderzoeker, OZR), in samenwerking met: N.S. Klazinga (Prof. of Social Medicine, Academisch Medisch Centrum Amsterdam), M.A. Koopmanschap (Senior-Researcher, Institute for Medical Technology Assessment), M.J.G.P van der Horst-Debets (ophthalmic technician, OZR), K. Goor (Institute for Medical Technology Assessment), J.S. de Koning (Academisch Medisch Centrum Amsterdam), T. Ploch (Academisch Medisch Centrum Amsterdam)

**Sponsor:** ZonMw

**Doel en opzet van het onderzoek:**

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

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

Usual care for glaucoma patients consists of diagnosis, lifelong monitoring and treatment and is provided by ophthalmologists. However, monitoring stable glaucoma patients will presumably not require the specialist expertise of an ophthalmologist and may be carried out

by less specialised professionals. Therefore, in the proposed study the quality of care given to stable glaucoma patients will be evaluated when provided by ophthalmic technicians or optometrists in a hospital setting based on pre-set protocols and under supervision of ophthalmologists.

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

About halfway 2004, The Rotterdam Eye Hospital started a Glaucoma follow-up unit within the hospital. In this unit, stable glaucoma patients will be monitored by either an ophthalmic technician or a primary care optometrist. Expectedly, this substitution of care will create capacity in the Glaucoma outpatient clinics, which can be used by the ophthalmologists to treat other, more complicated patients. Additionally, the waiting list for new patients may be shortened. In the follow-up unit, stable patients continue to be monitored in a setting that is familiar to them. Primary care optometrists can get more familiar with glaucoma. If necessary, supervision is relatively easy available. Furthermore, optometrists and their role will be better recognised, which supposedly will lead to growing faith in their competence among ophthalmologists and patients.

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

#### **Voortgang en resultaten in 2007:**

Het onderzoek verloopt voorspoedig. Er zijn voldoende patiënten naar de zogeheten Glaucoompost verwezen en de protocollering, zoals eerder werd opgesteld en gaandeweg enigszins aangepast, lijkt goed te functioneren. Waar nodig, zijn enkele kinderziekten aangepakt. Vragenformulieren zijn opgesteld en allerlei logistieke zaken geregeld. In 2007 is de daadwerkelijke analyse van start gegaan, terwijl de data-acquisitie gestaag vordert. De eerste resultaten zijn bemoedigend voor de glaucoompost. Hierover is op de jaarvergadering van het NOG gerapporteerd. Bovendien is hierover gerapporteerd in Singapore en Boston.

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

**Looptijd:** mei 2005 tot 1 januari 2007; vervolgens van 1 januari 2008 tot zomer 2009.

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

#### **Onderzoekers:**

Dr. H.G. Lemij (oogarts, OZR), Mw. Drs. L.M.E. van Koolwijk (arts-onderzoeker, OZR), Prof. Dr. C.M. van Duijn (genetisch-epidemioloog, Erasmus MC), Prof. Dr. G.A. Oostra (moleculair bioloog, Erasmus MC), Dr. C.C.W. Klaver (oogarts / epidemioloog, Erasmus MC)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

Dit onderzoek is een aanvulling op onderzoek 2004-02. Verslag: zie bij onderzoek 2004-02

## **2005-11; A non-controlled trial of Anti-TNF $\alpha$ Chimeric Monoclonal Antibody (Infliximab, Remicade®) in Exudative Age Related Macular Degeneration**

**Looptijd:** 2006-2009

**Projectleider/onderzoekscoördinator:**

P.M. van Hagen (internist-immunoloog, Erasmus MC)

**Onderzoekers:**

Drs. G.S. Baarsma (oogarts, OZR), Drs. T.O.A.R. Missotten (oogarts, OZR),

Dr. R.W.A.M. Kuijpers (oogarts, Erasmus MC)

**Sponsor:** Centocor

**Algemene opmerkingen:**

De start van de inclusieperiode viel samen met de lancering van Avastin (Bevacuzimab), een anti-VEGF-A antibody voor off-label intravitreale injectie in de behandeling van maculadegeneratie, Macugen (pegaptanib), een specifieke anti-VEGF-A inhibitor, en Lucentis (Ranibizumab), een niet-specifiek anti-VEGF-A antibody.

Gezien de goede resultaten met een trial van Avastin in 116 patiënten in Het Oogziekenhuis en de publiciteitscampagnes in nationale en internationale pers, was het ethisch noodzakelijk de patiënten in te lichten over deze andere behandelingsmodaliteiten.

Het merendeel van de patiënten koos voor de gekende effecten van intravitreale anti-VEGF-A injecties boven deelname aan de studie.

**Inclusie:**

Een totaal van 18 patiënten (studie aantal n=40) wenste deel te nemen aan de studie (per 01-05-2007). Twee patiënten konden niet deelnemen aan de studie door contra-indicaties voor het gebruik van anti-TNF- $\alpha$  medicatie. De resterende 16 patiënten kregen de studiemedicatie.

Op dit ogenblik (21-05-2007) verlieten 3 patiënten de studie: 2 patiënten wegens niet-gerelateerde ziekten (1 auto-ongeluk en 1 schildklierproblemen) en 1 patiënt bij wie de visus afnam. Deze laatste patiënt koos voor Avastin-injecties.

**Voorlopige resultaten in 2006:**

De gezichtsscherpte bleef stabiel gedurende de beschikbare follow-up

: 2 maanden, (n=14) :  $+0.04 \pm 0.5$  ETDRS lijnen

: 4 maanden, (n=13) :  $+0.04 \pm 1$  ETDRS lijnen.

: 6 maanden, (n=6) :  $-0.33 \pm 1$  ETDRS lijnen

Behalve in de patiënt die naar Avastin overschakelde, werden er geen nieuw bloedingen of vochtcollecties opgemerkt. In de andere patiënten verdwenen de bestaande bloedingen.

**Voorlopige conclusie:**

- a. Infliximab lijkt natte ARMD te stabiliseren maar lijkt de visus niet te doen verbeteren na 2,4 en 6 maanden therapie;
- b. De inclusie van de nog benodigde 24 patiënten neemt waarschijnlijk nog 1 jaar in beslag;
- c. De studie zal geheel klaar zijn rond juni 2009

## **2005-14; rt-PA administration by retinal branch vein route for Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) – a randomized – conventional therapy controlled – trial**

### **Het gebruik van rt-PA in central retinal vein occlusion (CRVO, venastamocclusie).**

**Looptijd:** 1 juli 2006 – 1 juli 2008

**Projectleider/onderzoekscoördinator:** Drs. K.A. van Overdam (oogarts, OZR)

**Onderzoekers:**

Drs. K.A. van Overdam (oogarts, OZR), Drs.T.O.A.R. Missotten (oogarts, OZR)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Doel en opzet van het onderzoek:**

Door rechtstreekse injectie van rt-PA in één van de retinale venen (diameter 100 µm) tijdens een vitrectomie bij patiënten met een ischemische CRVO en een initiële visus van minder dan 1/10, wordt in dit project getracht de klassieke prognose te verbeteren.

Ischemische CRVO met een initiële visus <1/10 hebben volgens de Central Vein Occlusion Study (CVOS) 85% kans om blijvend minder dan 1/10 te zien.

Voor de studie worden alleen patiënten geïncludeerd die minder dan 4 weken klachten hadden op het moment van presentatie in Het Oogziekenhuis Rotterdam.

**Voortgang en resultaten in 2007:**

Van november 2006 tot en met december 2007 werden 10 patiënten met een ischemische CRVO en een initiële visus van minder dan 1/10 behandeld met een vitrectomie en rt-PA injectie. In verband met de met deze nieuwe chirurgische behandeling gepaard gaande leercurve, werd besloten deze patiënten niet te includeren in de gerandomiseerde studie, maar de resultaten te gebruiken voor een pilot-studie.

Deze groep van 10 patiënten behandeld met rt-PA werd vergeleken met een groep van 15 vergelijkbare patiënten zonder rt-PA injectie. De resultaten van deze pilot-studie zijn gepresenteerd op de 202<sup>e</sup> jaarvergadering van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap.

Uit de resultaten van deze pilot-studie komt naar voren dat de behandeling met rt-PA een kleine, maar significante visuswinst oplevert. Tevens lijkt de kans op CRVO gerelateerde complicaties als rubeosis en neovasculair glaucoom, te verminderen. Wel lijkt de kans op macula oedeem toe te nemen. De kans op complicaties tijdens en na de vitrectomie met rt-PA blijkt niet groot te zijn.

## **2005-17; European Optic Disc Assessment Trial (EODAT)**

**Looptijd:** tot eind 2007

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

**Onderzoekers:**

Dr. H.G. Lemij (oogarts, OZR), Mw. C. van den Akker (medewerkster afdeling perimetrie, OZR), Dr. N.J. Reus (onderzoeker, OZR)

**Logistieke organisatie:** MediTech, Vaals

**Sponsor:** Pfizer

**Doel en opzet van het onderzoek:**

Het beoordelen van papillen is een hoeksteen in de diagnostiek van glaucoom. Er is enige literatuur die suggereert dat oogartsen het vaak moeilijk vinden om van een papil te beoordelen of deze typisch glaucomateus of gezond is. De literatuur is echter zeer summier. In het onderzoek wordt nagegaan in hoeverre een 300-tal Europese oogartsen in staat zijn dit onderscheid te maken, aan de hand van ruim honderd stereopapilfoto's. Daartoe wordt, in samenwerking met 11 andere oogheelkundige centra in 11 verschillende Europese landen

een set van ruim 100 foto's ter beoordeling aangeboden. Het is een logistiek uitdagende exercitie, die in handen is van de Clinical research organisation Meditech in Vaals. Lijsten met potentiële kandidaten zijn verkregen via bevriende glaucoomspecialisten in de deelnemende landen (de grote 5 inclusief 6 kleinere landen).

De instructies en scoreformulieren zijn voor ieder land vertaald. Kandidaten worden per brief uitgenodigd deel te nemen. Bij een positief antwoord, krijgen zij de set papilfoto's toegestuurd. Na terugzenden (anoniem), krijgen zij een presentje. Daarnaast is van de geïnccludeerde ogen bepaald met moderne beeldvormende technieken (GDx en HRT) in hoeverre deze met automatisch software classifiëren de ogen correct kunnen classificeren.

#### **Voortgang en resultaten in 2007:**

De studie is, volgens planning, in de zomer van 2007 gestopt. Daarna was het moeilijk om van een handjevol deelnemende oogartsen, allen uit Italië, de resultaten te ontvangen. In december 2007 waren alle gegevens verzameld op die van één oogarts na. Zijn gegevens zijn in het voorjaar van 2008 ontvangen. De resultaten vertonen geen wezenlijke verschillen met die van de eerder verzamelde gegevens: de respons wisselt sterk per land. Interim resultaten zijn reeds op diverse congressen verteld en zijn met veel belangstelling ontvangen. Het blijkt dat de automatisch classifiëren van de GDx en HRT het doorgaans veel beter doen dan de meeste oogartsen, hetgeen goede argumenten levert om beeldvormende technieken in de dagelijkse praktijk in te voeren. In 2008 zullen alle analyses verricht worden en het manuscript voor publicatie geschreven. Dit zal worden aangeboden aan een internationaal peer-reviewed vaktijdschrift.

#### **2005-20; GDx-VCC scan of the retinal nerve fibre layer as an auxiliary tool to assess the prognosis of various types of Multiple Sclerosis**

##### **Projectleider/onderzoeks coördinator:**

Mw. Drs. M. Wefers-Bettink-Remeijer (oogarts, OZR)

##### **Onderzoekers:**

Mw. Drs. M. Wefers Bettink-Remeijer (oogarts, OZR), Drs. T.A.M. Siepman (neuroloog, Erasmus MC)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

##### **Looptijd en voortgang:**

De inclusie heeft vertraging opgelopen eerst door de ziekte van Hans Bijdevaate en daarna het zwangerschapsverlof van Dorine Siepman.

Gevolg: Wij zijn bezig de de laatste patienten te includeren , waarbij wij ons voorlopig hebben geconcentreerd op patienten met de primair progressieve vorm van M.S.

Dit omdat er al een flink aantal onderzoeken in de tussentijd in de literatuur zijn verschenen over vergelijkbaar onderzoek maar niet bij deze subgroep.

Het nadeel van deze patienten groep is dat zij vaak al flink geïncvalideerd zijn qua motiliteit en wij een aantal patienten niet bereid hebben gevonden langs te komen alleen voor onderzoek.

##### **Wat het onderzoek inhoudt:**

Bij M.S. treedt er zenuwvezelverlies op.

Met behulp van zenuwvezellaag metingen in het oog en tegelijkertijd vaststellen van het stadium van M.S. wordt onderzocht of er een correlatie is van de dikte van de zenuwvezellaag in het oog en het stadium van M.S.

##### **Publicaties en andere presentaties in het verslagjaar:**

Er is abstract voor presentatie op een neurologisch congres ingediend.

Over de pilot voorafgaande aan dit onderzoek is gesproken op de MS dag en in 2005.

**Verwachtingen voor de toekomst:**

In de loop van 2008 de groep patiënten voor de eerste meting te completeren (dit is gelukt) en de resultaten te publiceren in een peer-reviewed journal (neurologisch of oogheelkundig). Met behulp van de normaalwaardes van de glaucoom groep nog een controle groep in te stellen.

**2006-01; Effects of post-operative topical steroid versus intraoperative subconjunctival steroid injection and postoperative miotic on intraocular inflammation following cataract extraction.**

**Looptijd:** tot medio 2009

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

**Onderzoekers:**

M. Dieleman (arts-onderzoeker), P.W.T. de Waard (oogarts, OZR)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Doel en opzet van het onderzoek:**

Primary Objective: Comparison of incidence of post-cataract extraction ocular inflammation with subconjunctival steroid injection versus traditional eye drops.

Secondary Objective: Evaluation of usefulness of physostigmine following cataract surgery.

**Study design:**

Randomized.

Group 1 (n=100): subconjunctival depot of betamethasone.

Group 2 (n=100): treatment with traditional dexamethasone eye drops.

Group 3 (n=100): as group 2 plus administration of Eserine.

Group 4 (n=100): as group 1 plus administration of Eserine.

**Study population:**

Patients (n=400) with indication for cataract extraction.

**Intervention (if applicable):**

Group 1: subconjunctival steroid injection.

Group 2: topical steroids (3x per day during 3-4 weeks).

Group 3: as group 2 plus Eserine.

Group 4: as group 1 plus Eserine.

**Main study parameters/endpoints:**

- Laser flarecount, examined by laser flarecounter, before operation and on day 30 .
- Thickness of the macula, examined by OCT, before operation and on day 30.

**Voortgang en resultaten in 2007:**

Since february 2007, 260 patients were included. Up till now about 230 finished the study and the first 150 patients were analysed preliminary, showing no statistical significant difference between subconjunctival injection of betamethason once at the end of the operation and dexamethason eyedrops for 3-4 weeks with respect to ocular inflammation and cystoid macular edema.

Patients preferred the subconjunctival injection to the eyedrops especially because of the difficulties patients of all ages report in administering eyedrops.

**Publicaties en presentaties:**

The preliminary results mentioned above were presented by Dieleman and de Waard on June 17<sup>th</sup> at the Rotterdam Eyehospital lecture evening.

**Verwachtingen voor de toekomst:**

The inclusion of the patients will be completed by February 2009. Then another 2 to 3 months will be needed to complete the datasets after which statistical analysis is planned.

**2006-06; Collection of normative and glaucoma data using GDx VCC™ scanning laser polarimetry protocol no. GDx-2006-1-V1**

**Looptijd:** 2006

**Projectleider/onderzoekscoördinator:** H.G. Lemij (oogarts, OZR)

**Onderzoekers:** T.A. Mai (onderzoeker, OZR)

**Sponsor:** Carl Zeiss Meditec

**Doel en opzet van het onderzoek:** Het verzamelen van normatieve en glaucoomdata met de meest recente versie van de GDx VCC

**Voortgang en resultaten in 2006:** Er waren diverse problemen bij het verzamelen van de data. Ten eerste duurde het veel langer dan voorzien om goedkeuring van de METC te verkrijgen bij deze multi-centre trial, die in de meeste deelnemende landen al liep, na goedkeuring van de plaatselijke METCs. Daarnaast bleek de hoofdonderzoeker niet in staat voldoende patiënten in de korte, nog resterende tijd tussen start van de studie in Rotterdam en de sluitingsdatum van de multi-centre trial te vergaren. In totaal zijn er ongeveer 20 mensen geïnccludeerd.

**Publicaties en presentaties:** Geen

**Verwachtingen voor de toekomst:**

Dit onderzoek is afgerond. De sponsor heeft toegezegd nog een rapportage te verzorgen van de verkregen resultaten. De resultaten zullen worden gebruikt voor het opstellen van een normatieve database van de GDx VCC en voor het ontwikkelen van een automatische classifieer voor glaucoomdetectie.

**2006-07; Na-evaluatie resultaten en patiënten satisfactie van pucker-chirurgie, een traditionele vitreoretinale indicatie.**

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

**Onderzoekers:**

Prof. Dr. J. C. van Meurs (oogarts, OZR), D. Bouwens (oogarts), F. de Jong (keuze-co-assistent, OZR, nu arts)

**Sponsor:** geen

**Voortgang en resultaten in 2007:**

Bouwens en Van Meurs hebben een methode ontwikkeld die een maat aan beeldvertekening geeft. Hiermee zijn 107 patiënten die een vitrectomie voor macula pucker ondergingen onderzocht na 1 jaar en 57 na 5 jaar. Deze 57 patiënten zijn ook geïnterviewd over hun subjectieve waardering van de chirurgie. Hoewel de grote meerderheid van de patiënten beter gaat zien en minder beeldvertekening krijgt, zou niet meer dan een kleine meerderheid de chirurgie opnieuw kiezen. Mogelijk omdat bij slechts 8 % van de patiënten de beeldvertekening helemaal verdwijnt!

Het manuscript wordt in de zomer van 2007 afgemaakt door Prof.Dr. J.C. van Meurs en is nu in revisie bij von Graefe's Archive.

Presentatie: EURETINA, Monaco, Juni 2007

**Verwachting:**

De verwachting is dat de indicatiestelling voor macula pucker chirurgie verder wordt bijgesteld.

**2006-11; Mycophenolate sodium (Myfortic®) in the Treatment of Uveitis: a Pilot Study.**

Protocolnummers:

Novartis protocolcode: CERL080ANL05

ABR nummer: 14260

EUDRACT nummer: 2006-004709-24

**Looptijd:** september 2007- juni 2008

**Projectleider/onderzoekscoördinator:**

Dr. J.A.M. van Laar (internist-immunoloog, ErasmusMC)

**Onderzoekers:**

Dr. J.A.M. van Laar (internist-immunoloog, ErasmusMC)

Dr. P.M. van Hagen (internist-immunoloog, ErasmusMC)

Dr. P.L.A. van Daele (internist-immunoloog, ErasmusMC)

Dr. R.W.A.M. Kuijpers (oogarts, ErasmusMC)

Dr. G.S. Baarsma (oogarts, OZR)

Dr. T. Missotten (oogarts, OZR)

Mw. M.W. van der Ent, (research verpleegkundige, ErasmusMC)

**Sponsor:**

ErasmusMC

Novartis BV

LSBS

**Doel en opzet van het onderzoek:**

Een vergelijkbaar effect aantonen van Myfortic en ciclosporine in de tweede lijn voor de behandeling van uveïtis middels:

- Enkelblind prospectief gerandomiseerd onderzoek met 24 uveïtis patiënten.
- Behandeling middels inductie steroïden en 4 maanden immuunsuppressieve therapie.
- Refractair voor steroïden of relevante immunosuppressieve therapie in het verleden.

**Doel en opzet van het onderzoek:**

Nadat goedkeuring voor het onderzoek door de METC op 20 maart 2007 werd verkregen is de eerste patiënt op 17 september geïnccludeerd en gestart met de studiemedicatie. Het werd snel duidelijk dat er zeer weinig patiënten waren die aan de aanvankelijke inclusiecriteria konden voldoen. Derhalve werd een amendement bij de METC ingediend met een voorstel tot uitbreiding van de inclusie criteria met al voorbehandelde patiënten. Dit werd op 6 september goedgekeurd. Hierna verliep de inclusie beter; inmiddels zijn in totaal 9 patiënten geïnccludeerd. Er moeten nog 15 volgen. De inclusie is wisselend en afhankelijk van de toevoer door de oogartsen. In de studieperiode is de zorg en communicatie tussen de oogartsen en internisten van de diverse centra geoptimaliseerd, waarbij de maandelijkse bijeenkomsten en instelling van research verpleegkundigen (RN's) op de afdeling interne geneeskunde en oogheelkunde van het ErasmusMC en OZR een belangrijke rol hebben gespeeld. De verzameling van gegevens is momenteel goed geregeld door de inbreng van deze RN's. Algemene bloedafnames en controles zijn volgens protocol gebeurd, de

afdeling immunologie heeft de cytokinen, regulatoire T-cellen, en CD subsets op de afgesproken tijden bepaald. Bloed voor immunoblots is opgeslagen. De meeste oogonderzoekingen zoals bepaald in het protocol zijn afgenomen door de behandelende oogartsen. Er is nog geen AIO ingesteld voor datamanaging, echter de RN's en hoofdonderzoeker nemen een groot deel van deze taken over.

**Actualiteit:**

De inhoud en doel van het onderzoek zijn onveranderd, er zijn geen veranderingen in de studieopzet of uitvoering.

**Belang:**

- Qua ontstaansmechanismen worden de gegevens pas geanalyseerd na inclusie en behandeling van de laatste patiënt:
- Qua behandeling blijft de studie actueel, echter de inclusiecriteria zijn aangepast (zie inleiding)

**Tijdsplanning:** Het ziet er naar uit dat de studie met een jaar verlengd moet worden, door de trage inclusie.

**Voortgang en resultaten in 2007:**

- Er zijn 9 patiënten met actieve therapie refractaire uveitis behandeld, waarvan 6 met Myfortic en 3 met ciclosporine.
- Er zijn 3 patiënten met een relaps die voldoen aan de exit criteria.
- De follow up is door 5 patiënten bereikt. Van deze zijn er 4 zonder medicatie.
- Een patiënte met ciclosporine heeft reversibele luchtweginfecties en hypertensie ontwikkeld tijdens de behandeling hiermee.
- Er worden momenteel 4 patiënten gescreend voor eventuele deelname aan de studie.

**Voorlopige conclusies:**

- Myfortic heeft vrijwel geen bijwerkingen
- De combinatie Myfortic/ prednison 60mg/kg/dag afbouw wordt goed verdragen
- De combinatie lijkt evenredig effectief als ciclosporine/ prednison 60mg/kg/dag afbouw

**Publicaties en presentaties:** geen

**2007-02; Long term outcome in central serous retinopathy**

**Looptijd:** 1 jaar en 4 maanden

**Projectleider/onderzoekscoördinator:** T.O.A.R. Missotten

**Onderzoekers:**

J.P. Martinez Ciriano (oogarts, OZR), J.C. van Meurs (oogarts, OZR), C. Eenhorst (aios, OZR), T. van der Loos (internist, OZR), T.O.A.R. Missotten (oogarts, OZR)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa Stichting

**Voortgang en resultaten in 2007:**

The data has been acquired, analysed and prepared for publication.

The preliminary data have been presented at the NOG meeting 2008. Final data have been presented at the local grand rounds (grote refereeravond) meeting in April 2008, and selected as an oral presentation (by C. Eenhorst and al.) at the Euretina meeting in Vienna (24-5-2008).

The data is prepared for publication in Ophthalmology and will be submitted in the first weeks of June 2008.

As the final cohort included 53 patients, without controls, and *Helicobacter pylori* incidence has a very variable regional and age distribution, the *Helicobacter pylori* data will not be included in the manuscript.

An amendment of the MEC-2007-02 proposal is being prepared. We would like to use the remaining funding to – after IRB and MEC approval – enlarge the current CSR cohort with this year's patient group in order to acquire a total a 100 patients, and include 100 age and race matched controls.

In the supplementary subjects, study would be restricted to serologic *Helicobacter pylori* contact examination (ELISA).

The funding remaining in MEC-2007-02 study ( $\pm$  3000 Euro) is sufficient for these additional serologic tests.

### **2007-12; Testing of the reliability of the Radner reading chart**

Testen van de betrouwbaarheid van de Nederlandse Radner leeskaart

**Looptijd:**  $\pm$  juli-december 2007

**Projectleider/onderzoekscoördinator:**

Dr. K.J.M. Maaijwee (Aios, OZR)

**Onderzoekers:**

Dr. K.J.M. Maaijwee (Aios, OZR), Prof. Dr. J.C. van Meurs (oogarts, OZR), Dr. P. Mulder, Prof. Dr. W. Radner

**Sponsor:**

SWOO-Flieringa stichting

### **Doel en opzet van het onderzoek:**

In een voorgaand onderzoek zijn de meest identieke Nederlandstalige zinoptotypen geselecteerd (Ned Tijdschr Geneeskd 2007;151:2494-6). Zinoptotypen zijn hoogstandaardiseerde zinnen om de invloed van zincomplexiteit op de leesprestatie te minimaliseren. Dit principe is geïntroduceerd door Radner in 1998 voor de Duitstalige Radner leeskaart.

Nadat de Nederlandstalige Radner leeskaart (3 versies) in logaritmische schaal was gedrukt, was nu het doel om de betrouwbaarheid van de metingen van de leesprestatie in een heterogene groep patiënten te testen.

Opzet: 36 patiënten met een macula aandoening en met een leeftijd van boven de 50 jaar zijn geselecteerd. Zij lazen de 3 versies in een willekeurige volgorde op tijdens 2 metingen (met een maand tussen beide metingen).

Gemeten variabelen waren: bereikte leesvisus (logRAD), logRAD-score (leesvisus gecorrigeerd voor aantal leesfouten), leessnelheid per zin, maximale leessnelheid, critical print size en logRAD/logMAR ratio.

### **Voortgang en resultaten in 2007:**

De voortgang verliep erg voorspoedig, gezien de patiënten werden gekozen uit de grote patiënten populatie die maandelijks Avastin injecties krijgt in ons ziekenhuis. Het benodigde aantal deelnemers was dus erg snel bereikt.

Daarnaast waren de patiënten erg gemotiveerd om ook aan de tweede meting deel te nemen.

Resultaten: zie bijgevoegd gepubliceerd artikel.

### **Publicaties en presentaties**

- poster op het Nederlands Oogheelkundig Congres, 2 april 2008:  
De betrouwbaarheid van de Radner leeskaarten
- Kristel Maaijwee, Paul Mulder, Wolfgang Radner, en Jan C van Meurs

artikel:

Maaijwee K, Mulder P, Radner W, van Meurs JC. Reliability testing of the Dutch version of the Radner Reading charts. *Optom Vis Sci.* 2008 May;85(5):353-358

### **Verwachtingen voor de toekomst**

De Radner leeskaart is geschikt voor zowel wetenschappelijk onderzoek als de dagelijkse praktijk van zowel huisarts, opticien, optometrist, oogarts, etc. Van belang is nu om de leeskaart meer bekendheid te geven.

De opbrengst van de leeskaart gaat naar de SWOO-Flieranga stichting. Er lopen momenteel al meerdere onderzoeken die de Radner leeskaart gebruiken.

Indien nodig zullen in de toekomst verbeteringen aan de leeskaart worden aangebracht, die op haar beurt dan weer toetsing behoeven.

### **Omvangsindicatie**

Gezien de Nederlandse Radner leeskaart zowel zeer betrouwbaar als makkelijk in gebruik is, is het doel de leeskaart te implementeren in de dagelijkse praktijk variërend van huisarts tot oogarts.

## **2. REFRACTIEVE EN RECONSTRUCTIEVE CHIRURGIE VAN HET VOORSEGMENT**

### **1993-50; Van Loenen-Martinet cornea fellowship**

#### **Onderzoekers:**

In 2007 is er tijdelijk geen corneafellow aangesteld op de cornea-afdeling van het Oogziekenhuis Rotterdam. Door de zeer snelle ontwikkelingen binnen de corneachirurgie van de afgelopen jaren was er geen mogelijkheid om iemand een reële invulling te geven van een chirurgisch fellowship. De nadruk van de artsen verbonden aan het corneateam lag op het zelf toepassen van de nieuwe chirurgische vaardigheden. Hierdoor was er in 2007 te weinig ruimte voor kennisoverdracht.

#### **Looptijd:**

De looptijd van het fellowship wordt ingekort. Het fellowship heeft een looptijd van een half jaar.

#### **Doel en opzet van het onderzoek:**

De nadruk komt meer te liggen op het zelfstandig conservatief kunnen behandelen en vervolgen van patiënten met uitgebreide corneopathologie. Binnen de corneachirurgie komt de nadruk meer te liggen op het verwerven van de basistechnieken binnen de cornea- en conjunctivachirurgie.

#### **Voortgang en resultaten in 2007:**

Niet van toepassing voor 2007.

#### **Verwachtingen voor de toekomst:**

In 2008 zullen Andrea Schneeman en Aateke Jansen binnen hun opleidingstijd een corneastage volgen. Eventuele kosten voor onderzoek zullen rusten op het budget van het fellowship.

In 2009 zal Dianne Donker dit eveneens doen. Ook buitenlandse kandidaten komen in aanmerking het fellowship te volgen. Meerdere buitenlandse kandidaten hebben zich reeds gemeld om het corneafellowship te volgen.

### **2003-01; Bestudering van de immunomodulerende rol van cornea fibroblasten en epitheel cellen bij de immunopathogenese van herpetische stromale keratitis**

**Looptijd:** 2004 tot en met 2008.

#### **Projectleiders:**

Dr. G.M.G.M. Verjans (Afd. Virologie; Erasmus MC) en Dr. L. Remeijer (oogarts, OZR).

#### **Onderzoekers:**

Mevr. Drs. R. Duan (AIO; OZR), Dr. L. Remeijer (oogarts; OZR), Prof. A.D.M.E. Osterhaus (viroloog; Erasmus MC) en Dr. G.M.G.M. Verjans (immunoviroloog; Erasmus MC).

#### **Sponsoring:**

Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Oogziekenhuis, Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid, Hoornvlies Stichting Nederland, Stichting OOG en Stichting voor Ooglijders.

#### **Doel en opzet van het project:**

De afweerreactie in het hoornvlies die volgt op een herpes simplex virus infectie (HSK) komt overeen met de reacties die men waarneemt op andere plaatsen in het lichaam: bijv. reumatoïde artritis. Hoewel deze reactie belangrijk is om de uitbreiding van het virus te beperken kan zij de functie van het hoornvlies nadelig beïnvloeden door litteken vorming. Deze littekenvorming wordt veroorzaakt door een chronische ontstekingsreactie in de diepere lagen van het hoornvlies. Onherstelbare beschadiging van het weefsel kan ontstaan doordat de betrokken ontstekingscellen ontstekingshormonen (cytokines en chemokines)

produceren die het celtype welke direct betrokken is bij de weefselschade, d.w.z. de granulocyt, activeren. T cellen, dendritische cellen (o.a. Langerhans cellen), macrofagen, en cornea fibroblasten en epitheelcellen (cellen die normaal aanwezig zijn in het hoornvlies) kunnen deze cytokines en chemokines produceren. Het doel van het project is de bestudering van de rol van cornea fibroblasten en epitheel-cellen op de chronische ontstekingsreactie bij herpes simplex virus infecties van het hoornvlies. Tevens werd onderzocht in welke mate resistentie tegen antivirale middelen zoals acyclovir (ACV) optreedt bij HSV keratitis en of mutaties in bepaalde virus genen een rol spelen bij het verloop van de ziekte.

#### **Tot nu toe verkregen belangrijkste resultaten:**

- HSK-geassocieerde cytokines, bijv. interleukine 1 (IL-1) en tumor necrosis factor  $\alpha$ , induceren de productie van het cytokine Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF) in humane cornea fibroblasten en epitheelcellen. IL-17 verhoogt de GM-CSF secretie en GM-CSF activeert en verlengt de levensduur van granulocyten.
- Het experimentele HSK muismodel is opgezet en laat zien dat de HSK pathogenese afhankelijk is van de muizenstam en virus stam. Verschillen berusten meest waarschijnlijk op differentiële cytokine/chemokine expressie in de virus-geïnfecteerde cornea.
- IL-1 induceert de aanmaak van COX-2 en daarmee de productie van prostaglandine E2 (PGE2) in cornea fibroblasten. PGE2 stimuleert dendritische cellen om naïeve T helper cellen (CD4+ T cellen) te laten differentiëren tot pathogene IL-17 secreterende T cellen: Th17 cellen.
- De prevalentie van ACV resistentie bij HSV keratitis patiënten is relatief hoog: 11 van de 173 (6,4%) geteste cornea HSV-1 isolaten is ACV resistent. Deze resistentie is te wijten aan mutaties in het HSV-1 thymidine kinase gen en correleert met het klinische beeld, d.w.z. klinische resistentie onder ACV therapie, van de desbetreffend patiënten.
- ACV resistentie analyse van sequentiële cornea HSV-1 isolaten geven aan dat HSV keratitis patiënten met meerdere stammen geïnfecteerd worden: een mix van ACV gevoelige en ACV resistente stammen. Deze virus stammen kunnen allen een latente infectie veroorzaken die na verloop van tijd kunnen reactiveren en leiden tot een recidiverende HSV keratitis. Klinische ACV resistentie wordt bepaald door de virus stam die reactiveerd.
- Er is geen correlatie aantoonbaar tussen de hypervariabele regio's van de HSV-1 genen US1, US4, US7 en US12 en het verloop van HSV keratitis.

#### **Voorlopige conclusies:**

- I.t.t. voorafgaande studies in HSK patiënten en muismodellen blijkt dat cornea cellen zoals fibroblasten en epitheel cellen een belangrijke intermediaire rol kunnen spelen bij de transitie van een relatief onschuldige acute  $\rightarrow$  ernstige chronisch cornea ontstekingen. Dit wordt grotendeels gemedieerd door cytokines en chemokines.
- I.t.t. voorafgaande studies aan immuuncompetente individuen met HSV-1-geïnduceerde ziekte zoals herpes labialis is de prevalentie van ACV resistentie bij HSV keratitis patiënten erg hoog: ~0,6% versus 6,4%. Deze resultaten duiden op het belang van ACV resistentie bepalingen op cornea HSV-1 isolaten van patiënten die slecht op ACV therapie reageren. Deze *in vitro* bepalingen kunnen gelijktijdig worden uitgevoerd met andere antivirale middelen waardoor de reactie op een alternatief antiviraal middel voorspeldt kan worden.
- ACV resistente HSV-1 stammen kunnen leiden tot een latente HSV-1 infectie en na reactivatie aanleiding geven tot een klinisch ACV resistente recidiverende HSV keratitis.
- Voorafgaande studies aan het HSV keratitis muizenmodel hebben aangetoond dat naast het immuunsysteem het genotype van de HSV-1 stam van groot belang is voor het ziekteverloop. Tot op heden zijn deze "ziektegenen" niet geïdentificeerd. Onze studies aan cornea isolaten van HSV keratitis patiënten duiden erop dat mutaties binnen de HSV-1 genen US1, US4, US7 en US12 met grote zekerheid niet de "ziektegenen" zijn.

**Wordt van het oorspronkelijke plan afgeweken:**

Ja, ontwikkelingen binnen “het HSV keratitis veld” duiden op de mogelijkheid dat het virus genotype een rol speelt bij de ziekte en dat patiënten met een klinisch resistente HSV keratitis mogelijkwerwijs resistentie zijn geworden voor ACV. Mede op grond van deze recente aanwijzingen, en de ruimte binnen het project door de participatie van Mevr. Drs. J. van Dun (OZR project 2003-02) is besloten beide issues nader te onderzoeken.

**Verwacht men de tijdraming te halen:**

Nee, mede door zwangerschapsverlof (16 weken; juli t/m november 2006) en problemen aan het thuisfront heeft Mevr. Drs. R. Duan vertraging opgelopen. Een verlenging van een ½ jaar is vereist om het onderzoek succesvol af te ronden met een promotie in mei/juni 2009.

**Literatuur opgave:**

1. Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor Expression in Human Herpetic Stromal Keratitis: Implications for the Role of Neutrophils in HSK. R Duan, L Remeijer, JM van Dun, ADME Osterhaus, and GMGM Verjans. 2007. Invest Ophthalmol Vis Sci.48:277-284.
2. Acyclovir Resistant Corneal Herpes Simplex Virus Type 1 Isolates in Patients with Herpetic Keratitis. R Duan, RD de Vries, ADME Osterhaus, L Remeijer, and GMGM Verjans. 2008. J Infect Dis. In press.
3. Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 Genotypes in Patients with Herpetic Keratitis: no Association with Clinical Outcome. R Duan, JM van Dun, L Remeijer, M Siemerink, PG Mulder, P Norberg, ADME Osterhaus, and GMGM Verjans. 2008. Br J Ophthalmol, Accepted with major revision.
4. Prevalence and Clinical Consequences of Human Alpha Herpesviruses in Human Corneal Tissues. L Remeijer, JM van Dun, R Duan, PGM Mulder, ADME Osterhaus, and GMGM Verjans. 2008. Manuscript in preparation.
5. Acyclovir Sensitivity of Sequential Corneal Herpes Simplex Virus Type 1 Isolates From Patients with Herpetic Keratitis. R Duan, RD de Vries, F van Loenen, ADME Osterhaus, L Remeijer, and GMGM Verjans. 2008. J Infect Dis. Manuscript in preparation.

**2003-02; Herpetische keratitis: interactie tussen virus en immuunsysteem**

**Looptijd:** 2004 tot en met 2007

**Projectleiders:**

Dr. G.M.G.M. Verjans (Afd. Virologie; Erasmus MC) en Dr. L. Remeijer (oogarts, OZR).

**Onderzoekers:**

Mevr. Drs. J. van Dun (researchanalist, OZR), Dr. L. Remeijer (oogarts, OZR), Prof. A.D.M.E. Osterhaus (viroloog, Erasmus MC) en Dr. G.M.G.M. Verjans (immunoviroloog, Erasmus MC).

**Sponsors:**

SWOO-Flieringa, Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid, Hoornvlies Stichting Nederland, Stichting OOG en Stichting voor Ooglijders.

**Achtergrond:**

Een herpes simplex virus (HSV) infectie van de cornea kan leiden tot een herpetische keratitis (HSV keratitis). De presentatie van de ziekte kan verschillen: zoals anatomische locatie (epitheel vs. stroma), duur (acuut vs. chronisch) en gevolg (regenererend epitheel defect vs. corneale blindheid). De eigenschappen van het virus (o.a. virus stam en route van infectie) en de gastheer (o.a. immuunstatus en genetische predispositie), dan wel de interactie tussen beiden, zijn bepalend voor het verloop van de ziekte. De rol van zowel het virus als de intra-corneale ontstekingsreacties bij de (immuno-)pathogenese van HSV-keratitis zal bestudeerd worden.

### Vraagstellingen onderzoek:

**A.** Wat is de incidentie van "HSV besmetting" van donor cornea's en "Donor-to-Acceptor"-transmissie van HSV door penetrerende keratoplastiek (PKP)?

Resultaten:

#### De resultaten van het onderzoek duiden op:

- Een relatief lage incidentie van "HSV besmetting" van donor cornea's: m.b.v. PCR is HSV-1 DNA aangetoond in slechts 2 van de 273 geteste corneosclerale rims (0,7%)
- Geen HSV-1, HSV-2 of varicella zoster virus (VZV) DNA aantoonbaar in 80 voor transplantatie afgekeurde donor cornea's
- Een relatief hoge incidentie van "HSV besmetting" van cornea's: m.b.v. PCR is HSV-1 DNA aangetoond in cornea's van patiënten met Fuchs endotheel dystrofie, Pseudophake Bulleuze keratopathie . In 15 van de 367 geteste cornea's zijn positief voor HSV-1 DNA: 4,1%. De aanwezigheid van het virus beïnvloedt de transplantaat overleving niet.
- Aanwezigheid van nauw verwante herpesvirussen in corneoscleral rims en cornea's: d.w.z. HSV-2 en VZV is aangetoond in buttons van patiënten met Fuchs endotheel dystrofie, Pseudofake bulleuze keratopathie en keratoconus. De prevalenties van beide virussen zijn: HSV-2 (8 van de 367 geteste cornea's zijn positief: 2,2%) en VZV (7 van de 367 geteste cornea's zijn positief: 1,9%).
- Bij patiënten met een HSV keratitis in de voorgeschiedenis werd in 40 van de 83 (48,2%) geteste cornea's HSV-1 DNA gevonden. In deze patiënten groep werd geen HSV-2 en slechts bij één patiënt VZV DNA in de cornea aangetoond. Deze hoeveelheid aan HSV-1 DNA neemt af naarmate de tijd tussen transplantatie en laatste recidief groter wordt. Dit beïnvloedt de kans op transplantaat overleving. Belangrijker is echter de invloed van cornea vascularisatie op de transplantaat-overleving.

#### Manuscripten:

- Prevalence and Clinical Consequences of Human Alpha Herpesviruses in Human Corneal Tissues. Lies Remeijer, Jessica M. van Dun, Rui Duan, Paul G.M. Mulder, Albert D.M.E. Osterhaus, and Georges M.G.M. Verjans. 2008. Manuscript in preparation.

**B.** Is er een correlatie tussen het virus en de ziekte: invloed hypervariabele regio's van de HSV-1 genen US1 en US12, en US4 en US7, op ziekteverloop?

Resultaten:

#### De resultaten van het onderzoek duiden op:

- **Geen correlatie tussen hypervariabele regio's van de HSV-1 genen US1 en US12 en het verloop van HSV keratitis.**
- Geen correlatie tussen hypervariabele regio's van de HSV-1 genen US4 en US7 en het verloop van HSV keratitis.

#### Manuscripten:

- Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 Genotypes in Patients with Herpetic Keratitis: no Association with Clinical Outcome. Rui Duan, Jessica M. van Dun, Lies Remeijer, Martin Siemerink, Paul G. Mulder, Peter Norberg, Albert D.M.E. Osterhaus, and Georges M.G.M. Verjans. 2008. Br J Ophthalmol, Accepted with major revision.

**C.** Hoe ziet de intra-corneale HSV-specifieke T celreactie eruit: welke HSV eiwitten worden door welke T cellen (CD4<sup>+</sup> en/of CD8<sup>+</sup>) herkend? Correlatie tussen intra-corneale HSV-specifieke T cel reactie en ziekteverloop?

Resultaten:

De resultaten van het onderzoek duiden op:

- De herkenning van structurele HSV-1 eiwitten, o.a. tegument eiwitten, door HSV-specifieke cornea infiltrerende T cellen.
- Echter, tot op heden enkel 12 van de 80 HSV-1 eiwitten gescreend. Door technische problemen in het genereren van recombinante HSV-1 eiwitten kon het merendeel van de andere HSV-1 eiwitten niet geanalyseerd worden. Derhalve kan er geen uitspraak gedaan worden over “correlatie tussen intra-corneale HSV-specifieke T cel reactie en ziekteverloop”. Momenteel zijn wij, i.s.m. met prof. D. Koelle (Seattle, USA) en prof J. Haas (München, Duitsland) met een nieuwe clonerings/ expressie-strategie begonnen.

**Manuscripten:**

Geen

- D.** Ondersteuning verlenen aan project 2003-1 getiteld: “Bestudering van de immunomodulerende rol van corneafibroblasten en epitheelcellen bij de immunopathogenese van herpetische stromale keratitis”.

**Resultaten:**

De studie naar de rol van het cytokine Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF) in humane HSK is afgerond. De resultaten laten zien dat zowel humane cornea fibroblasten als epitheel cellen na *in vitro* stimulatie met HSK-geassocieerde cytokines, zoals tumor necrosis factor alpha en interleukine 1 beta, een factor uitscheiden die het leven van granulocyten verlengt, granulocyten activeert en tevens aanzet tot de secretie van interleukine 8: een chemokine betrokken is bij de inductie van granulocyt infiltratie van weefsels. Uitgebreide analyse wees uit dat deze functie voor een groot deel bepaald wordt door GM-CSF. Bovengenoemde cytokines worden met name geproduceerd door geactiveerde macrofagen. Het T cel cytokine, interleukine 17, verhoogde de GM-CSF secretie door de cornea fibroblasten nog meer. Verder, werd GM-CSF in HSK maar niet in controle cornea's aangetoond.

Tevens heeft Mevr. Drs. J. van Dun in deze periode de “cornea specimen” en “uveitis specimen” banken beheerd en analytische ondersteuning verricht t.b.v. de lopende herpesvirus diagnostiek en research aangaande klinisch materiaal van met name het OZR en de Nederlandse Hersenbank.

**Manuscripten:**

- D.M.E. Osterhaus. Selective retention of herpes simplex virus specific T cells in latently infected human trigeminal ganglia. **2007**. Proc Natl Acad Sci USA. 104:3496-3501.

**2003-04; Intrastromale ringsegmenten bij keratoconus ter verbetering van de uncorrected visual acuity (UCVA) en/of ter verbetering van de contactlens tolerantie**

**Looptijd:** maart 2003 tot maart 2007

**Projectleider/onderzoekscoördinator:** Mevr. Drs. A.J.M. Geerards (oogarts, OZR)

**Onderzoekers:** Mevr. Drs. A.J.M. Geerards (oogarts, OZR), W. Vreugdenhil (contactlens specialist, optometrist, OZR)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Doel en opzet van het onderzoek:**

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

**Voortgang en resultaten in 2006:**

In 2004 zijn er 16 patiënten geopereerd. In 2005 zijn 19 patiënten geopereerd. In 2006 zijn er 18 patiënten geopereerd.

**Resultaten:**

Er is een significante winst van de UCVA post plaatsing tov pre-plaatsing. Dit geldt voor elke follow up periode tot 1 jaar. Er is geen significante verbetering van de BCVA pre en post plaatsing. Hierbij kan wel vermeld worden dat een groter aandeel gecorrigeerd wordt met een bril i.p.v. met contact lenzen. Bij 4 patiënten zijn de ringsegmenten verwijderd. Een in verband met extrusie door onvoldoende diepte, drie bij extreme konus zonder merkbaar resultaat. Er is een casus van een ernstige keratitis na plaatsen van de ringsegmenten waarbij een transplantatie noodzakelijk was.

**Publicaties:** geen

**Presentaties:**

17 dec 2005: symposium Gortzak-Moorstein, Artis Amsterdam: Intacs bij keratoconus

Nov 2006, Suriname : Intacs for keratoconus

Maart 2007 NOG: resultaten van INTACS bij keratoconus

April 2007, OZR, refereeravond: Intacs voor keratoconus

Februari 2008: klinische les specialistische cursus oogheelkunde

April 2008 : NOG : bijzondere indicaties van Intacs

**2003-12; LASEK versus 'modified' PRK in low to moderate myopia: effectiveness, haze and pain perception**

**Looptijd:** tot ca. september 2007

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

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

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Doel en opzet van het onderzoek:**

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

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

**Voortgang en resultaten in 2007:**

Alle patiënten zijn geïncludeerd en de follow-up is compleet. De data zullen geanalyseerd worden.

**Publicaties en presentaties:**

Er zijn nog geen presentaties gegeven of publicaties verschenen.

## **2003-14; De behandeling van resterend astigmatisme na pterygiumchirurgie door middel van arcuate keratotomie met de Terry/Schanzlin astigmatoom**

**Looptijd: 2004-2006**

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

**Onderzoekers:** Drs. H. van Cleynenbreugel (oogarts, OZR)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

### **Doel en opzet van het onderzoek:**

Het bestuderen van de invloed van pterygiumchirurgie op pre-existent astigmatisme. Het beoordelen van het al dan niet zinvol zijn van aanvullende chirurgie d.m.v. de Terry/Schanzling astigmatoom ter correctie van resterend astigmatisme.

### **Voortgang en resultaten in 2007-2008:**

De data van de geïnccludeerde patiënten kon niet meer worden ingevoerd door Hans Bijdevaatte, welke verantwoordelijk was voor de inclusie en het onderzoek van de patiënten, alsook het invoeren van de bekomen gegevens. Op dit moment wordt er gekeken of een student of keuze-co de data kan invoeren waarna deze beoordeeld en bewerkt kunnen worden.

**Publicaties en presentaties:** geen tot op heden

## **2004-01 en 2004-01a; In vivo confocale microscopie van de cornea**

### **Looptijd:**

Het project is in april 2005 van start gegaan met de komst van Christien Weenen als artsonderzoeker.

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

### **Onderzoekers:**

Mw. Drs. C. Weenen (AIOS, OZR), Drs T.Hillenaar (arts-onderzoeker, OZR, sept-dec 2006), Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts, OZR)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

### **Doel en opzet van het onderzoek:**

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

### **Voortgang en resultaten in 2007:**

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

Er is een groot aantal patiënten (n=200) met herpetische keratitis onderzocht. De nadruk van dit onderzoek ligt op het vergelijken van het beloop van stromale keratitis met spleetlamponderzoek en de in vivo confocale microscopie. De uitkomsten worden gerelateerd aan klinische gegevens.

### **Case studies:**

Epikeratoplastiek: artikel in voorbereiding, het wachten is op histologie van een nog te opereren patiënte. Er is nog geen histologie omdat de operatie van patiënte werd geannuleerd. Het manuscript wordt herschreven.

Endothelial mapping:

Data verkregen uit dit deel van het onderzoek worden, tezamen met ijkingsdata verkregen binnen de studie naar de normale reflectiviteit van de cornea (SWOO 2006-03), verwerkt in de ijkingsstudie van de confoscan 4.

Maligne atypie bij Melanosis corneae: case study

#### **Verwachtingen voor de toekomst:**

Na een inventariserende fase zijn in 2006 en 2007 de vervolprojecten met de in vivo confocale microsocopie beschreven.

- Onderzoek intracorneale reflectie van licht in normale ogen. Onderzoek beschreven en goedgekeurd door IRB van Het Oogziekenhuis Rotterdam en de METC van het Erasmus MC. Het betreft hier het SWOO project 2006-03a; gestart in 2007
- Onderzoek intracorneale reflectie van licht ogen met lamellaire chirurgie. Onderzoek beschreven en goedgekeurd door IRB Oogziekenhuis en METC Erasmus MC. SWOO-Flieringa project 2006-03b gestart in 2007
- Fuchs dystrofie: Relateren data confoscan aan resultaten operatie voor cataract en eventuele progressie van de dystrofie tot een transplantatie bij SWOO-Flieringa project 2005-16 uitgewerkt in 2007. gestart in 2008.
- Bepalen of het mogelijk is om de confoscan beelden te gebruiken in de behandeling van stromale HSV keratitis, pilot SWOO-Flieringa project 2007-03. gestart in 2008

#### **Publicaties en presentaties:**

Binnen project 2004-1 zal waarschijnlijk 1 case studie gepubliceerd kunnen worden. De overige data zullen in de verschillende bovengenoemde studies terug komen.

#### Endothelial mapping:

Gepresenteerd op vergadering corneawerkgroep van het NOG januari 2007.

#### Maligne atypie bij Melanosis corneae:

Case report gepresenteerd op NOG 2007

#### **2005-02; More efficient use of corneal donations: The Dutch lamellar corneal transplantation study (DLCTS-STUDY)”**

**Looptijd:** 2005-2008

#### **Projectleider/onderzoekscoördinator:**

Drs. H. Van Cleynenbreugel, Oogziekenhuis Rotterdam, Schiedamse Vest 180, 3011 BH Rotterdam, tel. 010/4017777

#### **Onderzoekers:**

H. Van Cleynenbreugel (oogarts, OZR), L. Remeijer (oogarts, OZR), in samenwerking met R.M.M.A. Nuyts (oogarts, Academisch Ziekenhuis Maastricht (principal investigator))

**Sponsors:** ZonMw en SWOO-Flieringa

#### **Doel en opzet van het onderzoek:**

Het onderzoek bestaat uit 2 delen waarbij enerzijds penetrerende keratoplastiek (PKPL) met posterieure lamellaire keratoplastiek (PLK) wordt vergeleken, anderzijds penetrerende keratoplastiek (PKPL) met diepe anterieure lamellaire keratoplastiek (PLK).

#### **Voortgang en resultaten in 2007-2008:**

De inclusie van PLPK versus PLK werd in juni 2007 stopgezet omdat het beoogde aantal patiënten in deze groep was behaald (70). Ook het door het Oogziekenhuis beoogde aantal werd gehaald (12). In de DALK versus PKPL groep werd het vooropgestelde aantal patiënten (70) niet geïncludeerd. Een aanvraag om de inclusietijd te verlengen werd niet

geaccordeerd door ZonMw. De inclusie binnen deze groep is ook stopgezet. Het door het Oogziekenhuis beoogde aantal patiënten werd niet gehaald (1 i.p.v.12). Op dit moment worden de data verwerkt door Yanny Cheng, arts-onderzoeker in het Academisch Ziekenhuis Maastricht.

**Publicaties en presentaties:**

Preliminary results werden door Yanny Cheng getoond op het ESCRS congres 2007 en het NOG congres 2007. Tot op heden nog geen publicaties.

**2005-12; Introduction of the Dohlman-Doane Keratoprosthesis Type I**

**Looptijd:** 2005-2012

**Projectleider:** Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts, OZR)

**Hoofdonderzoeker:** Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts, OZR)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Looptijd**

Het project is in oktober 2005 van start gegaan. De eerste patiënt is in december 2005 geïnccludeerd in de studie. Het gehele onderzoek zal 7 jaar in beslag nemen. Naar verwachting 2 jaar van inclusie van de patiënten en 5 jaar follow-up om een vergelijking met andere operatietechnieken mogelijk te maken.

**Doel en opzet van het onderzoek**

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

**Voortgang en resultaten in het verslagjaar**

Vanaf 2005 tot einde 2007 zijn met regelmatige tussenpozen 11 patiënten geopereerd. De ingreep is chirurgisch technisch in alle 11 patiënten succesvol verlopen. 7 van de 11 patiënten hebben een zo goede gezichtsscherpte dat zij weer zelfstandig kunnen lopen. Bij 2 patiënten traden er complicaties op in het achtersegment van het oog, die zeer moeilijk te behandelen zijn. Tevens blijkt in het vervolg traject dat er, onder de gebruikte antibiotische profylaxe, een grote gevoeligheid bestaat voor de ontwikkeling van schimmelkolonisatie van het oogoppervlak. Bij een aanvullende ingreep, meerdere maanden na het plaatsen van het kunsthoornvlies, zijn in 3 gevallen schimmelinfecties opgetreden, die hebben geleid tot het vervangen van het kunsthoornvlies door een normaal donorhoornvlies. Tot nu toe heeft geen van deze patiënten hierbij echter een lagere gezichtsscherpte ontwikkeld dan voor de operatie.

Tot nu toe zijn alle verzoeken tot vergoeding van de keratoprothese (Kpro) welke zijn ingediend bij de verzekeraars via een coulance regeling gehonoreerd. Het budget voor deze studie door de SWOO toegekend is tot nu toe nog niet aangesproken. Echter bij een verwachte toename van het aantal patiënten, zal het in de toekomst naar verwachting wel nodig zijn om een kleine voorraad van een drietal van deze Kpro's aan te schaffen, om spoed operaties in deze patiënten groep uit te kunnen voeren met de juiste sterkte Kpro. Tevens wordt verwacht dat een enkele verzekeraar toch de aanvraag af zal wijzen.

**Verwachtingen voor de toekomst**

De chirurgische therapie moet worden aangepast in overleg met glaucoom- en retinachirurgie. In overleg met Dr. C. Dohlman en meerdere subspecialisten op het gebied van infectiepreventie, infectieziekten en schimmeltherapie moet de antibiotische profylaxe

worden aangepast. Met deze maatregelen kan het aantal complicaties worden teruggedrongen.

### **Publicaties en presentaties in het verslagjaar**

2007 SOE Wenen Start-up experience Boston Kpro type 1. L.Remeijer

### **2005-18; Alpha herpesvirus infecties van het oog: resultante van virus reactivatie en het falen van de controlerende immuunreactie in de hersenen**

**Looptijd:** 2006 – 2010

**Projectleiders:** Dr. G.M.G.M. Verjans (Afd. Virologie, Erasmus MC) en Dr. L. Remeijer (oogarts, OZR)

**Onderzoekers:** Mevr. Drs. J. van Dun (research analist OZR; t/m 31.07.07), Dhr Ing. Freek van Loenen (research analist OZR; vanaf 01.02.08), Dr. L. Remeijer (oogarts, OZR), Prof. A.D.M.E. Osterhaus (viroloog, Erasmus MC) en Dr. G.M.G.M. Verjans (immunoviroloog, Erasmus MC).

**Sponsor:** Stichting Wetenschappelijk Onderzoek Oogziekenhuis, Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid, Hoornvlies Stichting Nederland, Stichting OOG en Stichting voor Ooglijders.

#### **Doel en opzet van het project:**

Primaire infecties met de alpha herpesvirussen herpes simplex virus (HSV) en varicella zoster virus (VZV) leiden per definitie altijd tot infectie van het trigeminale ganglion (TG) waarin het virus gedurende het leven van de gastheer in slapende vorm (d.w.z. latent) aanwezig blijft. Reactivatie van het virus, en daaropvolgend transport via de oogzenuw naar het oog, kan leiden tot ernstige oogontstekingen: herpetische keratitis en uveïtis. Met name recidiverende en chronische herpetische oogontstekingen kunnen onherstelbare schade veroorzaken. De eigenschappen van het virus (o.a. virus stam) en de gastheer (o.a. lokale (d.w.z. TG) en systemische virus-specifieke immuniteit), dan wel de interactie tussen beiden, bepalen de kans op reactivatie. De rol van zowel het virus als de lokale ontstekingsreacties, betrokken bij de onderdrukking van virus reactivatie in het TG, zullen bestudeerd worden. Het doel van het project is tweeledig. Ten eerste zal het virus betrokken bij herpetische oogaandoeningen in detail bestudeerd worden. Ten tweede zal de lokale beschermende virus-specifieke cellulaire immuunreactie in alpha herpesvirus besmette humane TG biotopen, als model systeem ter inventarisatie van de risicofactoren voor reactivatie van het virus potentieel leidend tot herpetische oogaandoeningen, gekarakteriseerd worden.

#### **Vraagstellingen project en resultaten in 2007:**

##### **A. *Wat is de incidentie en mate van acyclovir (ACV) gevoeligheid van cornea HSV-1 isolaten, en is er een correlatie met het verloop van het ziektebeeld, bij patiënten met herpetische keratitis?***

De prevalentie van ACV resistentie bij HSV keratitis patiënten is relatief hoog: 11 van de 173 (6,4%) geteste cornea HSV-1 isolaten is ACV resistent. Deze resistentie is te wijten aan mutaties in het HSV-1 thymidine kinase gen en correleert met het klinische beeld, d.w.z. klinische resistentie onder ACV therapie, van de desbetreffend patiënten. De helft van deze ACV resistente HSV-1 isolaten zijn kruisresistent voor gancyclovir (manuscript No 1).

ACV resistentie en genetische analyses zijn uitgevoerd op sequentiële cornea HSV-1 isolaten (n >2 isolaten/patiënt) van 15 patiënten met een recidiverende HSV keratitis. De resultaten tonen aan dat patiënten met meerdere stammen geïnfecteerd worden: een mix van ACV gevoelige en ACV resistente stammen die merendeels afgeleid zijn van hetzelfde "moedervirus": dwz het virus is in de tijd, en mogelijk onder druk van ACV, gemuteerd tot een ACV resistente stam. Deze virus stammen kunnen allen een latente infectie veroorzaken die na verloop van tijd kunnen reacteren en leiden tot een

recidiverende HSV keratitis. Klinische ACV resistentie wordt bepaald door de virus stam die reactiveerd (manuscript No 2).

**B. *Is er een correlatie tussen het virus genotype en de ernst c.q. verloop van de herpetische keratitis?***

Gedetailleerde analyse van het virus genotype en de klinische gegevens van 178 herpetische keratitis patiënten heeft aangetoond dat er geen klinisch relevante correlatie aantoonbaar is tussen de HSV-1 genen US1, US4, US7 en US12 en het verloop van de ziekte (manuscript No 3).

**C. *Hoe wordt het latente virus in humane TG gecontroleerd: welke cellen zijn hierbij betrokken, welke virus eiwitten worden herkend en hoe kan deze "chronische" immuunreactie wel het virus onderdrukken zonder de neuronen te beschadigen?***

De analiste is deels betrokken geweest bij experimenten t.b.v. van een studie welke door prof. Osterhaus en Dr. Verjans in 2004 geïnitieerd en grotendeels door Dr. GMGM Verjans en Dr. RQ Hintzen (Neurologie; Erasmus MC) uitgevoerd is. T cellen, met name CD8<sup>+</sup> T cellen met een effector/memory phenotype, infiltreren humane HSV en VZV latent geïnficeerde TG. Iit VZV, worden HSV latent geïnficeerde TG geïnfiltreerd door HSV-specifieke T cellen en liggen de cytotoxische CD8<sup>+</sup> T cellen als een krans om de HSV geïnficeerde neuronen (manuscript No 4).

Tot op heden zijn 12 van de 80 HSV-1 eiwitten gescreend. Geen van deze 12 eiwitten worden preferentieel herkend door de humane TG-infiltrerende CD8<sup>+</sup> T cellen. Door technische problemen in het genereren van recombinante HSV-1 eiwitten kon het merendeel van de andere HSV-1 eiwitten niet geanalyseerd worden. Momenteel zijn wij, i.s.m. met prof. D. Koelle (Seattle, USA) en prof J. Haas (München, Duitsland) met een nieuwe clonerings/ expressie-strategie begonnen.

Gezien de anatomie van het humane TG wordt verondersteld dat niet de neuronen zelf maar de satelliet cellen die het neuron omgeven een belangrijke controlerende rol spelen. Onze data tonen aan dat deze cellen professionele antigeen presenterende cellen zijn die zowel op macrofagen als op dendritische cellen lijken. Zowel de TG T cellen en satelliet cellen expresseren eiwitten die een neuron beschermende functie kunnen verklaren. Begin 2007 is dit deelproject deels overgenomen door een studente die hier momenteel fulltime (t/m eind 2007) als research analist aan werkt (financiering vanuit afdeling Virologie).

**D. *Definitie van virus-specifieke immunologische parameters, mede afhankelijk van de resultaten uit C., met diagnostische waarde ter bepaling van het risico van (recidiverende) herpetische oogaandoeningen.***

Tot op heden nog geen aanwijzingen voor virus-specifieke immunologische parameters die geïmplementeerd kunnen worden in deelproject D. Patiëntenmateriaal, d.w.z. bloed, virus en oogvocht/weefsels, t.b.v. dit deelproject zijn geïnventariseerd en worden i.s.m. met de behandeld oogartsen verder aangevuld en ingevroren.

**Afwijking oorspronkelijk plan:** Niet van toepassing.

**Verwachtingen voor de toekomst:** Dit samenwerkingsproject tussen oogartsen van het OZR (Drs Baarsma en Remeijer), virologen (Drs Osterhaus en Verjans) en neurologen (Nederlandse Hersenbank en Dr Hintzen) biedt de unieke mogelijkheid om:

**A:** Patiënten te identificeren die een reactivatie van ACV resistente stammen doormaken: implementatie diagnostische ACV gevoeligheids assays t.b.v. differentiaal diagnose en wijziging antivirale therapie op indicatie, en

**B:** Identificatie van de "gaten in het T cel repertoire" van patiënten met (recidiverende) herpetische oogaandoeningen. Deze hiaten in hun T cel repertoire, welke resulteren in een onvoldoende remming van virus reactivatie in het TG, kunnen in de toekomst middels vaccinatie hersteld worden.

**Publicaties:**

1. Acyclovir Resistant Corneal Herpes Simplex Virus Type 1 Isolates in Patients with Herpetic Keratitis. R Duan, RD de Vries, ADME Osterhaus, L Remeijer, and GMGM Verjans. 2008. J Infect Dis. *In press*.
2. Acyclovir Sensitivity of Sequential Corneal Herpes Simplex Virus Type 1 Isolates From Patients with Herpetic Keratitis. R Duan, RD de Vries, F van Loenen, ADME Osterhaus, L Remeijer, and GMGM Verjans. 2008. J Infect Dis. *Manuscript in preparation*.
3. Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 Genotypes in Patients with Herpetic Keratitis: no Association with Clinical Outcome. R Duan, JM van Dun, L Remeijer, M Siemerink, PG Mulder, P Norberg, ADME Osterhaus, and GMGM Verjans. 2008. Br J Ophthalmol, *Accepted with major revision*.
4. Georges M.G.M. Verjans, Rogier Q. Hintzen, Jessica M. van Dun, Angelique Poot, Johannes C. Milikan, Jon D. Laman, Anton W. Langerak, Paul R. Kinchington, and Albert D.M.E. Osterhaus. Selective retention of herpes simplex virus specific T cells in latently infected human trigeminal ganglia. 2007. Proc Natl Acad Sci USA. 104:3496-3501.

**2005-23; RGP contact lens wear in HSV keratitis**

Retrospectief status onderzoek

**Looptijd:** gestart in 2006

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

**Onderzoekers:** Mw. Drs. W. Siewertz van Reesema (AIOS, OZR), Mw. Dr. L. Remeijer (oogarts, OZR)

**Sponsor:** geen

**Voortgang en resultaten in 2007:**

Afronding data verzameling van 94 patiënten met irregulair astigmatisme a.g.v. stromale herpetische keratitis. Bij alle patiënten was een harde zuurstofdoorlatende contactlens gepast ter verbetering van de visus. Alle patiënten hadden een zodanig verlaagde visus dat zij in aanmerking kwamen voor een corneatransplantatie.

Terwijl er het vermoeden bestond dat er door het dragen van een contactlens mogelijk een herpes virus infectie hernieuwd op kan treden. Wijzen de bewerking van de eerste resultaten op het tegenovergestelde. Statistische bewerking i.s.m. biostatistiek P. Mulder (EMC) en R. Wubbels (ROI)

**Publicaties en presentaties:**

- Presentatie op jaarvergadering NOG 2007, W. Siewertz van Reesema
- Presentatie op Europese Corneawerkgroep 2007, W. Siewertz van Reesema
- Presentatie binnen een voordacht over nieuwe therapeutische mogelijkheden voor HSV keratitis, SOE Wenen 2007, L. Remeijer

**Verwachtingen voor de toekomst:**

In 2008 zal het manuscript afgerond worden en aangeboden worden aan een peer-reviewed tijdschrift.

**2006-03; A study of the variance and age-relatedness of intracorneal reflectivity assessed by in vivo confocal microscopy of the normal cornea.**

**Looptijd:** Januari 2007 tot januari 2010

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

**Onderzoeker:** Drs T. Hillenaar (arts-onderzoeker, OZR)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Doel en opzet van het onderzoek:**

Het aantal studies over de reflectiviteit van de normale cornea is erg beperkt. Deze studie is gericht op het verkrijgen van fundamentele dataset met behulp van in vivo confocale microscopie van het normale menselijke hoornvlies, zodat bij pathologische veranderingen of operatief ingrijpen vergelijking met de normale cornea mogelijk is. Gezonde vrijwilligers in de leeftijd van 20 tot 80 jaar worden onderzocht.

Er zal onderzoek verricht worden naar de reproduceerbaarheid van de intracorneale reflectiviteit data, naar de invloed van leeftijd en het circadiane ritme op de intracorneale reflectiviteit en de correlatie tussen cornea reflectiviteit en gezichtsscherpte en contrast zien.

**Voortgang en resultaten in 2007:**

In 2007 zijn 55 gezonde personen voor deze studie geïnccludeerd en hebben hun eerste onderzoeken ondergaan. De inclusie in de leeftijdsgroepen tot 60 jaar verloopt voorspoedig. Inclusie van volledig gezonde ogen van de oudere leeftijdsgroepen verloopt zoals verwacht langzamer.

De inclusie van personen voor de studie naar de invloed van het circadiane ritme op de corneale reflectiviteit (n=20) is volledig afgerond.

**Verwachtingen voor de toekomst:**

Naar verwachting zal eind 2008 inclusie pas volledig zijn. Ten aanzien van recrutering van de oudere personen wordt contact gezocht met optometristen in het optometristen collectief gelieerd aan het Oogziekenhuis.

**Publicaties en presentaties:**

In het begin jaar 2007 geen publicaties noch presentaties.

**2006-12; Strooilicht als mogelijke parameter voor een functioneel classificatie systeem voor nastaar en glare klachten**

**Looptijd:** T/m december 2008

**Projectleider:** B.L.M. Zijlmans

**Onderzoekers:**

Het Oogziekenhuis Rotterdam: B.L.M. Zijlmans (oogarts), M.C.J. van Bree (arts-onderzoeker)

Nederlands Instituut voor neurowetenschappen: T.J.T.P. van den Berg

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

**Doel en opzet van het onderzoek:**

Evalueren of de strooilichparameter, gemeten volgens de compensation comparison methode, kan dienen als een leidraad voor betere beoordeling van de indicatie tot Nd:Yag capsulotomie bij patiënten met nastaar. Met name bij nastaar patiënten met een goede visus en glare klachten. In het verlengde hiervan het ontwikkelen van een functioneel classificatie systeem van nastaar gebaseerd op deze strooilichtparameter.

**Uitkomstmaten:**

*Bij nastaar patiënten:*

*Log(s) voor en na capsulotomie*

Relatie tussen log(s) en BCVA (ETDRS)

Relatie tussen log(s) en contrast gevoeligheid (Pelli-Robson)

Relatie tussen log(s) en EPCO score ( [www.EPCO2000.de](http://www.EPCO2000.de) )

Relatie tussen log(s) en subjectieve glare klachten (VFQ-25 en glare vragenlijst)

**Publicaties en presentaties:**

The effect of Neodymium:Yag laser capsulotomy on retinal straylight values in patients with posterior capsule opacification. M.C.J. van Bree, B.L.M. Zijlmans, T.J.T.P. van den Berg. J Cataract Refract Surg.

Geaccepteerd voor publicatie op 11-06-2008

**Verwachtingen voor de toekomst:**

Mogelijk 1-2 aanvullende publicaties

### 3. DIAGNOSTIEK EN CHIRURGIE VAN TRAAWEGEN, ADNEXAE EN ORBITA

#### 2001-27; Genetische differentiatie van hoog en laag risico oogmelanoom patiënten dmv microarray technologie (verslag over de periode 2004-2007)

**Looptijd:** januari 2005 – december 2006

**Projectleider:** Dr. A. de Klein (Universitair Hoofddocent Erasmus MC)

**Onderzoekers:** Drs. W van Gils (AIO, Erasmus MC), J.W.C. Vaarwater (moleculair biologisch analist Erasmus MC), Dr H Bruggewirth (mol. geneticus, Erasmus MC), Dr. D. Paridaens (oogarts, OZR)

#### **Doel en opzet van het project:**

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

#### **Behaalde resultaten:**

Van een 74-tal oogmelanoom patiënten is uit de ingevroren tumormateriaal RNA geïsoleerd en na een kwaliteit-controle is dit RNA gehybridiseerd op Affimetrix oligonucleotide-arrays. Voor expression profiling hebben we de Affymetrix GeneChips® Human Genome U133 Plus 2.0 gebruikt. Deze chip heeft 54,675 probe sets (dit zijn 38,500 genes). De ruwe data is bewerkt en genormaliseerd en met de hulp van de afd bio-informatica (drs E Lodder). Uit de analyse van de data blijkt dat expression profiling veruit de beste methode is om tumoren te classificeren en op deze manier de patiënten te selecteren die een hoog risico op metastasen hebben. Tevens blijkt dat bepaalde gebieden op chromosoom 3 en 8 specifiek verlaagd tot expressie komen en mogelijk epigenetische mechanismen als methylatie de oorzaak van deze lagere expressie is. Dit biedt mogelijkheden om bv metastaserende tumorcellen in bloed te detecteren m.b.v. specifieke , op methylatie gerichte assays.

#### **Publications:**

Kilic E, van Gils W, Lodder E, Beverloo HB, van Til ME, Mooy CM, Paridaens D, de Klein A, Luyten GP: Clinical and cytogenetic analyses in uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 47:3703-7.

van Gils W, Kilic E, Brüggewirth HT, Vaarwater J, Verbiest MM, Beverloo B, van Til-Berg ME, Paridaens D, Luyten GP, de Klein A. Regional deletion and amplification on chromosome 6 in a uveal melanoma case without abnormalities on chromosomes 1p, 3 and 8. Melanoma Res. 2008 Feb;18(1):10-5.

van Gils W, Mensink HW, Kilic E, Vaarwater J, Verbiest MM, Paridaens D, Luyten GP, de Klein A, Brüggewirth HT. Expression of APITD1 is not related to copy number changes of chromosomal region 1p36 or the prognosis of uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007 Nov;48(11):4919-23.

W van Gils, E Kiliç, M Verbiest, A Verhoeven, N Naus, G Luyten, A de Klein, H Brüggewirth Fine Mapping of Structural Deletions at Chromosome 3p and 3q in a Uveal Melanoma Cell Lines. (resubmitted IOVS 2008)

Kilic E, van Gils W, Lodder E, Beverloo HB, van Til ME, Mooy CM, Paridaens D, de Klein A, Luyten GP. Clinical and cytogenetic analyses in uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Sep;47(9):3703-7

van Gils W, Lodder EM, Mensink HW, Kilic E, Naus NC, Brüggewirth H, van Ijcken W, Paridaens D, Luyten GP, De Klein A. Expression profiling in uveal melanoma provides a strong marker for survival and reveals two regions on chromosome 3p related to prognosis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Jun 14. [Epub ahead of print] PMID: 18552379

**Verwachtingen voor de toekomst:**

Met behulp van de genen die verschillend tot expressie komen in tumoren van patiënten met een slechte prognose en in tumoren van patiënten met een betere prognose willen we selecteren voor de productie van kleinere, diagnostische chips (nieuwe aanvraag).

**2002-12; Protocol 'Kwaliteit van Leven (KvL) en kosten bij (oogsparende) behandeling van oogmelanoom**

**Looptijd:** tot 2007

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

**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 (senior verpleegkundige afd. Oogheelkunde, Erasmus MC), Dr. A.D.A. Paridaens (oogarts, Het Oogziekenhuis Rotterdam), 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)

**Sponsor:** Het onderzoek is *niet* gefinancierd door de SWOO-Flieringa

**Doel en opzet van het onderzoek:**

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

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

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

In deze studie wordt de kwaliteit van leven gemeten bij patiënten met een oogmelanoom. Dit zal onderzocht worden in een groep patiënten die behandeld wordt met enucleatie en een groep die behandeld wordt met stereotactische radiotherapie. Vanwege medisch-ethische redenen is randomisatie niet mogelijk; patiënten kiezen zelf welke behandeling zij willen ondergaan. Bij een tumordikte van > 12 mm en / of een tumor diameter > 16 mm is stereotactische radiotherapie niet de meest effectieve behandeling.

Het uiteindelijke doel is te bepalen of er, naast medische uitkomsten, verschil is in kwaliteit van leven tussen de twee behandelingen. Kwaliteit van Leven wordt geoperationaliseerd middels het begrip 'welbevinden'. Welbevinden wordt gemeten door 4 generieke

vragenlijsten en 1 ziektespecifieke vragenlijst. Middels deze vragenlijsten worden gemeten: angst; angst in de vorm van depressie, fysieke gevolgen, stemming en ziektespecifieke aspecten.

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

Het onderzoek loopt 5 jaar. De baseline is de vragenlijst die ingevuld wordt voor de behandeling, vervolgens wordt gemeten na 2, 6, 12, 24, 36, 48 en 60 maanden na behandeling. Dit onderzoek loopt nog door tot 2008.

Het onderzoek is gestart in januari 2002. De vragenlijsten worden in een database opgeslagen en geanalyseerd in samenwerking met H.J. Duivenvoorden, afdeling medisch psychologie Erasmus MC. Het manuscript is te verwachten in 2008.

### **2002-18; Analyse van kritische regio's op chromosoom 1,3,8 geassocieerd met klinische eindpunten bij oogmelanoom patiënten.**

**Looptijd:** tot eind 2006 (afgesloten medio 2007)

**Projectleider:** Dr. A. de Klein (UHD / klinisch cytogeneticus Erasmus MC)

**Onderzoekers:** Drs. W. van Gils (AIO, Erasmus MC), drs H.W. Mensink (AIOS, OZR), Dr. E Kilic (AIOS, Erasmus MC), Dr. G Luyten (oogarts, LUMC), Dr. D. Paridaens (oogarts, OZR), Dr. A. de Klein (UHD / klinisch cytogeneticus Erasmus MC)

#### **Inhoud van het onderzoek:**

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

#### **Tot nu toe behaalde resultaten:**

Een aantal kleinere chromosoom afwijkingen: kleine deletie op chromosoom 6q; partiële deleties op chromosoom 3 en 8 en deleties op chromosoom 1p zijn nader bestudeerd en met FISH gekarakteriseerd. Manuscripten van deze bevindingen zijn in bewerking of submitted.

#### **Presentaties en publicaties:**

van Gils W, Kilic E, Brüggewirth HT, Vaarwater J, Verbiest MM, Beverloo B, van Til-Berg ME, Paridaens D, Luyten GP, de Klein A. Regional deletion and amplification on chromosome 6 in a uveal melanoma case without abnormalities on chromosomes 1p, 3 and 8. *Melanoma Res.* 2008 Feb;18(1):10-5.

van Gils W, Mensink HW, Kilic E, Vaarwater J, Verbiest MM, Paridaens D, Luyten GP, de Klein A, Brüggewirth HT. Expression of AP1TD1 is not related to copy number changes of chromosomal region 1p36 or the prognosis of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Nov;48(11):4919-23.

W van Gils, E Kiliç, M Verbiest, A Verhoeven, N Naus, G Luyten, A de Klein, H Brüggewirth  
Fine Mapping of Structural Deletions at Chromosome 3p and 3q in a Uveal Melanoma Cell  
Lines. (resubmitted IOVS 2008)

Kilic E, van Gils W, Lodder E, Beverloo HB, van Til ME, Mooy CM, Paridaens D, de Klein A,  
Luyten GP. Clinical and cytogenetic analyses in uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci.  
2006 Sep;47(9):3703-7

van Gils W, Lodder EM, Mensink HW, Kilic E, Naus NC, Brüggewirth H, van Ijcken W,  
Paridaens D, Luyten GP, De Klein A. Expression profiling in uveal melanoma provides a  
strong marker for survival and reveals two regions on chromosome 3p related to  
prognosis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 Jun 14. [Epub ahead of print] PMID: 18552379

#### **Verwachtingen voor de toekomst:**

Project is met promotie van Walter van Gils (jan 2008 ) succesvol afgesloten.

#### **2005-07; Intratumor heterogeniteit in uvea melanomen**

**Looptijd:** augustus 2005 – augustus 2009

**Projectleider:** Dr. A. de Klein (klinisch cytogeneticus, Erasmus MC)

**Onderzoekers:** Drs. H.W. Mensink (AIOS, OZR), J.W.C. Vaarwater (moleculair biologisch  
analist, Erasmus MC), Dr. D. Paridaens (oogarts, OZR), Dr. A. de Klein (klinisch  
cytogeneticus, Erasmus MC)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

#### **Doel en opzet van het onderzoek**

Onderzoek naar de heterogeniteit bij uvea melanomen. Zowel histologisch als genomisch  
kan er variatie bestaan binnen één tumor. Dit kan gevolgen hebben voor de diagnostiek en  
hierop zal het onderzoek zich richten.

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

Het uiteindelijke doel van deze studie is het verbeteren van diagnostiek bij uvea melanoom  
patiënten en het selecteren van hoog en laag risico patiënten voor metastasering. Daarnaast  
hopen we meer kennis te vergaren over (epi-)genetische veranderingen die aan  
carcinogenese ten grondslag liggen.

#### **Voortgang en resultaten**

Intratumor heterogeniteit van chromosoom 3 heeft geen klinische consequenties. Verspreid  
door tumoren komen verschillende percentages van chromosoom 3 verlies voor, maar dit  
leidt niet tot een verschil in de chromosoom 3 status. Dit betekent dat het niet uitmaakt op  
welke plaats in de tumor je een biopt neemt en dat het resultaat verlies van chromosoom 3  
hetzelfde blijft. Daardoor is met een biopt de prognose van een patient goed te voorspellen.  
Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), een nieuwe techniek bij  
oogmelanomen, is gebruikt om chromosomale afwijkingen in gearhiveerd tumormateriaal te  
verifiëren. Deze techniek blijkt goed en efficiënt te werken.

Bij irismelanomen kijken wij naar verschillen en overeenkomsten met choroidea- en  
huidmelanomen met behulp van fluorescentie in situ hybridisatie.

#### **Verwachtingen voor de toekomst**

In 2008 worden de experimenten met chromosomale afwijkingen in irismelanomen afgerond  
en er wordt met MLPA gekeken naar methylering van interessante genen. Circa 3 artikelen  
zullen worden aangeboden aan peer-reviewed tijdschriften. Daarnaast lopen er verschillende

andere projecten binnen de Rotterdam Ocular Melanoma Studygroup (ROMS) waarin wordt geparticipeerd.

Presentaties en publicaties.

- Presentatie *NOG* maart 2007: H. Mensink 'Osteopontin als serummarker in uvea melanomen'
- Presentatie *European Workshop Uveal Melanoma* maart 2007 Parijs: H. Mensink 'Aneuploidy and intratumor heterogeneity in uveal melanoma'

### **2005-08; Retrospectieve evaluatie van evisceratie door middel van “klassieke”, “sclerale patch” en “sclerale modificatie” technieken**

**Looptijd:** April 2005 – Augustus 2007

**Projectleider:** Dr. D. Paridaens (oogarts, OZR)

**Onderzoekers:**

J.W.C. Vijlbrief (AIOS, OZR), F. Hafezi (oogarts, Zurich), R.J. Grootendorst (Orthopsie, OZR), Drs. W.A. van den Bosch (oogarts, OZR), Dr. D. Paridaens (oogarts, OZR)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

#### **Doel en opzet van het onderzoek:**

Evaluatie van evisceraties verricht in Het Oogziekenhuis Rotterdam tussen januari 2001 en januari 2005. Hierbij werd retrospectief gekeken naar complicaties die voorkwamen bij 73 geëviscereerde patiënten zoals conjunctivale afbraak, extrusie van het orbitale implantaat en aanvullende chirurgie. Ook werden er via follow-up afspraken 39 patiënten uitgenodigd op de polikliniek. Aldaar werd aanvullend gekeken naar de volume en grootte van de oogprothese, bewegingen van de prothese, complicaties en het voorkomen van “post evisceration socket syndrome” (PESS).

#### **Voortgang en resultaten in 2006:**

Vanuit de retrospectieve analyse is voornamelijk gekeken naar het voorkomen van conjunctivale afbraak, blootligging danwel extrusie van het orbitale implantaat. Conjunctivale afbraak en blootligging van het implantaat werd meer gezien bij een klassieke evisceratie in vergelijking met de ‘sclerale patch’ en ‘sclerale modificatie techniek’.

Uit het follow-up onderzoek is een score bedacht voor de analyse van het voorkomen van PESS. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de graad van ernst van de volgende symptomen die horen bij PESS. Bestaande uit: ptosis, enophthalmus en diepte van de sulcus superior.

#### **Verwachtingen voor de toekomst:**

De verwachting eind 2008 een publicatie van de nieuwe PESS-score in een peer reviewed journal.

#### **Presentaties en publicaties:**

NOG 2006 presentatie: J.W.C. Vijlbrief, Anterior surface breakdown following evisceration with ‘classic’, ‘scleral patch’ and ‘scleral modification’ techniques.

Submitted artikel: **J.W.C. Vijlbrief**, F. Hafezi, **D. Paridaens**, Der Ophthalmologe. Anterior surface breakdown following evisceration with ‘classic’, ‘scleral patch’ and ‘scleral modification’ techniques.

In bewerking (binnenkort volgt aanbieding aan peer-reviewed tijdschrift):

**JWC Vijlbrief**, F Hafezi, P Mulder, RJ Grootendorst, **WA van den Bosch**, **D Paridaens**. The Post Evisceration Socket Syndrome: Proposal for a PESS score

#### **4. OPHTHALMOGENETICA EN KINDEROOGHEELKUNDE**

##### **2005-06; 25 Patient Smart Eye Patch™ evaluation**

**Looptijd:** 1 jaar

**Projectleider/onderzoekscoördinator:** Drs. J.T.H.N. de Faber (oogarts, OZR)

**Onderzoekers:**

Drs. M.J.N. Tjon-Fo Sang (oogarts, OZR), M.F. Brouwer (orthoptiste, OZR),  
R.J. Grootendorst (teamleider orthoptische afdeling en kinderopklinik, OZR),  
F.J. Noordhuizen (orthoptiste, OZR)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa en externe financiering

**Doel en opzet van het onderzoek:**

Dit onderzoek is een feasibility study voor de Smart Eye Patch (S.E.P.). Dit is een elektronische afplakpleister die met behulp van een chip meet op welk tijdstip het oog van een kind afgeplakt is. Met behulp van telemedicine via het internet kan zowel de patiënt/ouders als ook de oogarts/orthoptiste waar ook in de wereld de Smart Eye Patch data lezen.

De data van deze patch zijn accuraat tot op de minuut en betrouwbaar. De meegeleverde software functioneert goed. De hardware van de pleister moet nog een aantal veranderingen ondergaan om een zo comfortabel mogelijk gebruik bij amblyope kinderen te garanderen.

De tweede fase is in 2007 met succes afgesloten. De derde fase, die in 2009 start, wordt momenteel voorbereid.

## 5. BELEID EN MANAGEMENT IN DE GEZONDHEIDSZORG

### 2002-21; Effecten van klinische paden en zorglogistiek op patiëntenstroombeheersing

**Looptijd:** 2005 tot 2009

**Projectleider/onderzoekscoördinator:** Drs. J.C.A. Sol (financieel directeur, OZR)

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

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

#### **Doel en opzet onderzoek:**

Twee kennisdomeinen ondersteunen het managen van patiëntenstromen, te weten klinische paden en zorglogistiek. In de studie wordt onderzocht wat het effect is van gecombineerd gebruik van klinische paden en zorglogistiek op service en efficiency uitkomsten. Dit wordt gedaan met een quasi-experimenteel non-equivalent groepsdesign met een experimentele en een controle groep. Er wordt gebruik gemaakt van een pretest-posttest interrupted time series design, lopend van 1 januari 2007 tot 1 januari 2009.

#### **Voortgang en resultaten in 2007:**

In 2007 is het logistieke klinisch pad strabismus ontwikkeld en geïmplementeerd binnen de experimentele groep. De strabismus-oogartsen hebben 2 dedicated kinder-dagdelen op de OK aangewezen gekregen. De capaciteit van het overlegspreekuur, waar patiënten met operatie indicatie gepresenteerd worden, is gekoppeld aan capaciteit op de OK om de wachttijd te beheersen. Dit heeft geleid tot een verkorting van de wachttijd van 6-9 maanden naar 2-3 maanden. Daarnaast wordt tijdens het overlegspreekuur samen met de patiënt de data voor operatie en postoperatieve controles gepland. Patiënten komen tussen het bezoek aan het overlegspreekuur en de operatie niet meer naar Het Oogziekenhuis voor screening of eventuele tussentijdse controles.

Een student van Erasmus Universiteit Rotterdam heeft het zorgproces cataract geanalyseerd op doelmatigheid en patiënttevredenheid. Uit dit onderzoek worden momenteel 2 publicaties voorbereid. In samenwerking met de Universiteit Twente is een benchmark-studie opgezet, waarin de relatie tussen afstemming van activiteiten in het zorgproces cataract en efficiëntie wordt onderzocht middels vergelijkend onderzoek in Het Oogziekenhuis Rotterdam, Moorfields Eye Hospital London en New York Eye and Ear Infirmary.

#### **Verwachtingen voor 2008:**

In 2008 zijn de experimentele en controle groep geswitcht en is gestart met de ontwikkeling van een logistiek klinisch pad voor acute retina patiënten. In samenwerking met de Erasmus Universiteit Rotterdam wordt de relatie tussen variatie van zorgprocessen van zowel electieve als acute retinapatiënten en coördinatiemechanismen onderzocht. Resultaten worden gebruikt in de ontwikkeling van het logistieke klinisch pad acute retina.

De effecten van het logistieke klinisch pad strabismus op service en efficiency worden in een artikel gepubliceerd. Resultaten van de studie naar doelmatigheid en patiënttevredenheid van het zorgproces cataract worden mondeling gepresenteerd op het internationale congres Care Pathways. Twee publicaties over deze studie zijn in voorbereiding.

#### **Publicaties en presentaties in 2007:**

Er zijn meerdere gastcolleges en presentaties gegeven door Sol of Van Vliet, een selectie:

- 1) Studiedag KULeuven 'Operationeel management in ziekenhuizen': "Optimale patiëntenstromen via logistiek management en klinische paden" (van Vliet)
- 2) Symposium European Association of Eye Hospitals 'Pathways for safety care': "How to communicate and cooperate to increase patient safety" (van Vliet)
- 3) Erasmus Universiteit Rotterdam, instituut Beleid en Management Gezondheidszorg, Master Zorg Management, module logistiek management: "Dromen over logistiek" (Sol);

- 4) Koninklijke Militaire Academie, Officier Logistiek Geneeskundige Dienst: "Logistieke klinische paden" (van Vliet).

## **2005-05; Oogzorg moet stromen**

**Looptijd:** 2005–2008

**Hoofdonderzoekers:**

Dr. M.A. Koopmanschap (iMTA), Drs. K.M. Holtzer-Goor (iMTA),  
I.s.m. Drs. F. Hiddema (algemeen directeur, OZR), Mevr. Drs. A. Blokker (Visio),  
Drs. M. Asselbergs (Ergra), Drs. T. Keuzenkamp (De Stromen)

**Sponsors:** SWOO-Flieringa, Visio

**Doel en opzet van het onderzoek:**

Uit "the Melbourne visual impairment study" is gebleken dat 50% van de bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen een verminderd gezichtsvermogen heeft, zonder zich daar bewust van te zijn. Hierdoor is de kans op valincidenten en depressies hoger.

In de studie 'Oogzorg moet stromen' wordt onderzocht en ontwikkeld:

- 1) Gevalideerde vragenlijst om een indruk te krijgen van de mate van slechtziendheid;
- 2) Ontwikkeling optometrisch screeningsprotocol;
- 3) Opstellen eenduidige verwijscriteria voor oogarts low vision of revalidatie;
- 4) Bepalen kwaliteit van leven, voor en na interventie;
- 5) Bepalen kosteneffectiviteit van een systematisch screeningsprogramma.

De studie wordt uitgevoerd onder bewoners van 9 huizen van de Stichting 'De Stromen'.

**Voortgang en resultaten in 2006:**

*Van de 664 bewoners die zijn geïnformeerd zijn over de studie, zijn er 381 bewoners per 01.01.2008 gescreend (57%). 19% valt uit, meestal door overlijden. Bij 64% is een oogprobleem geconstateerd, waarvan 67 bewoners naar Het Oogziekenhuis Rotterdam zijn verwezen.*

Het blijkt niet mogelijk een gevalideerde vragenlijst te ontwikkelen. (K.M. Holtzer-Goor, M.A. Koopmanschap, H. Talsma, C. Diepeveen, C. Vellekoop, F. Hiddema, T. Keuzenkamp, L.M. Lamers Validation of a new screening instrument for visual impairment in elderly, submitted)

**Publicaties en presentaties:**

Over de validatie van de selectievragenlijst is een artikel geschreven en opgestuurd aan het tijdschrift American Journal of Ophthalmology.

(K.M. Holtzer-Goor, M.A. Koopmanschap, H. Talsma, C. Diepeveen, C. Vellekoop, F. Hiddema, T. Keuzenkamp, L.M. Lamers Validation of a new screening instrument for visual impairment in elderly, submitted)

**Verwachtingen voor de toekomst:**

In 2008 zullen de kwaliteit van leven en kosten-effectiviteitsstudie worden afgerond.

In juni 2008 zal het eindrapport verschijnen.

## 2005-24; Veiligheidscultuur OZR

### Looptijd

september 2006 – juni 2007

### Onderzoekers:

Drs. D.F. de Korne (beleidsmedewerker Zorg, OZR), Dr. C. van Dyck (universitair docent, Bestuur en Organisatie, Vrije Universiteit, Amsterdam)

### Opdrachtgever:

Drs. U.F. Hiddema (algemeen directeur, OZR)

**Sponsor:** SWOO-Flieringa

### Doel en opzet van het onderzoek:

Het doel van de studie is tweeledig. Ten behoeve van voorbereiding van een omvangrijker onderzoeksproject naar veiligheidscultuur worden voor het OZR relevante parameters in kaart gebracht. De (mogelijke) ernst van consequenties wordt, via control en leren, beïnvloed door (1) de werksetting en (2) de foutenafhandeling. In de huidige studie is aandacht voor het gehele proces. Daarnaast wordt een nulmeting van de veiligheidscultuur binnen het OZR gedaan. De veiligheidscultuur wordt afgezet tegen die van andere organisaties waarvan gegevens reeds beschikbaar zijn. Ook worden relaties tussen veiligheidscultuur, kenmerken van de werksetting, control en leren, vastgesteld.

De veiligheidscultuur van het OZR is in kaart gebracht middels een interviewstudie en een vragenlijstonderzoek. Zesentwintig, random geselecteerde, medewerkers werkzaam in verschillende behandelteams en afdelingen en uit verschillende functiegroepen namen deel aan een interview (totaal 16 individuele interviews) of groepsgesprek (totaal 3 gesprekken). Ruim tweehonderd medewerkers van het OZR (response 57%) vulden een vragenlijst in waarin aandacht was voor omgaan met fouten, protocoltrouwheid en veiligheidsondersteunend leiderschap.

### Resultaten in 2007:

Uitkomsten van de twee studies laten een consistent beeld zien. Het OZR scoort, waar het gaat om omgaan met fouten, zeer goed op zowel beheersingsleren (correctie, analyse, leren) en sociale oriëntatie (communicatie, helpen). Er is sprake van een zeer open, oplossingsgerichte foutencultuur. Er is niet of nauwelijks sprake van een aversieve cultuur. De scores op awareness (anticipatie, verantwoord risico nemen, acceptatie) laten zien dat hier nog winst behaald kan worden. Uit interviews wordt daarbij duidelijk dat juist werkprocessen waarbij (nog) geen sprake is geweest van incidenten, latente problemen kunnen 'doorsudderend'. Het OZR is zich hiervan bewust, en er wordt op verschillende punten actie ondernomen om het belang van veiligheid (nog sterker) op de kaart te zetten.

Daar waar wordt afgeweken van protocollen wordt tijdsdruk als reden genoemd. Met name de artsen geven ook aan dat er grenzen zijn aan het nut van protocollering. Daar waar behandeling zeer gespecialiseerd en/of complex is, ontstaat de discussie of protocollen als voorschrift of meer als richtlijn dienen te worden opgevat. Er wordt onderscheid gemaakt tussen strikt te volgen protocollen (bijvoorbeeld Time Out) en situaties waarin meer flexibel kan worden opgetreden. Leidinggevend communiceren het belang van veiligheidsgericht handelen, maar kunnen dit nog sterker bekrachtigen in wat zij daadwerkelijk laten zien aan (voorbeeld-)gedrag.

### Publicaties en presentaties in 2007:

- Dyck, C. van. 2007. *Eindrapportage Veiligheidscultuur OZR*. Amsterdam: Vrije Universiteit.
- C. van Dyck, D.F. de Korne, G.J. Homsma & U.F. Hiddema. 'Walk the talk. The importance of incident reporting and leadership in creating a safety culture in a hospital.' Manuscript submitted to *Quality and Safety in Health Care*.

- D.F. de Korne, C. van Dyck, U.F. Hiddema & N.S. Klazinga. 'The relation between team characteristics and safety culture. Manuscript in preparation for *International Journal of Health Care Quality*.
- D.F. de Korne, U.F. Hiddema, F.G. Bleeker & C. van Dyck. 2007. 'Versterking veiligheidscultuur door multidisciplinaire teamtraining.' *Kwaliteit in Beeld* 6:7-10.
- U.F. Hiddema & D.F. de Korne. 2007. 'Veilige oogheelkunde vereist teamwork. Resultaten van onderzoek naar cultuur-, structuur- en leeraspecten van patiëntveiligheid in Het Oogziekenhuis Rotterdam.' *Congreskrant 201<sup>e</sup> Jaarvergadering Nederlands Oogheelkundig Gezelschap*: 3.
- C. van Dyck, D.F. de Korne & U.F. Hiddema. Safety culture: Safety related team differences at the Rotterdam Eye Hospital. Poster (037) and presentation at Patient Safety Research Conference, Porto, 24-27 September 2007.

**Nieuwe projecten in 2008 gestart of in aanvraagprocedure:**

**2007-03**

Quantitative monitoring of the inflammatory process in HSV keratitis by in vivo confocal microscopy

**L. Remeijer**

**2007-04**

A 12-month randomized, double-masked, controlled, multicenter, phase II study assessing safety and efficacy of verteporfin (Visudyne®) photodynamic therapy administered in conjunction with Lucentis versus Lucentis monotherapy in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration

**J. Martinez Ciriano**

**2007-05**

Primary Baerveldt glaucoma implant versus trabeculectomy study

**P.W.T. de Waard**

**2007-06**

Avastin-Injections in Age Related Macular Degeneration: Prospective Study for Optimal Frequency and Follow-up Determination

**T.O.A.R. Missotten**

**2007-09**

A case-control study of beneficial and adverse effects of Dermabond tissue adhesive for episcleral explants in retinal detachment surgery

**J.C. van Meurs**

**2008-01**

Spectral Domain Optical Coherence Tomography for Glaucoma Diagnostics

**H.G. Lemij / J. de Boer**

**2008-02**

High resolution 1050 nm wavelength centered spectral domain 3D Optical Coherence Tomography in Macular diseases

**T.O.A.R. Missotten / J. de Boer**

**2008-04**

Corneal complications following silicone frontalis suspension in adult neuro-and myogenic ptosis'

**A.D.A. Paridaens**

**2008-05**

The clinical importance of the neonatal Fc receptor in RPE

**G.S. Baarsma / P.M. van Hagen - Kiki van Bilsen (Erasmus MC)**

**2008-06**

Secondary macular edema after Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty (DSAEK): a prospective, non-comparative study

**H. van Cleynenbreugel**

**2008-07**

Aponeurogenic ptosis in soft contact lens wearers

**T. Devogelaere / A.D.A. Paridaens**

**2008-08**

Concurrent neuromuscular disorders in Graves' orbitopathy (4 patiënten)

**T. Devogelaere / A.D.A. Paridaens**

**2008-09**

Extension genetic research uvea melanoma

**A.D.A. Paridaens**

**2008-11**

Delays in presentation of patients with retinal detachment to treatment centres:

Comparison between different countries and health care systems

**J.C. van Meurs**

**2008-12**

Continuation of platelet inhibiting drugs in eyelid surgery

**O. Weijtens**

**2008-13**

Prevalence of Helicobacter pylori in patients with central serous retinopathy:

An observational case-control series

**T.O.A.R. Missotten**

**2008-14**

Risk factors for idiopathic orbital inflammation

**A.D.A. Paridaens**

**2008-15**

RESTORE (Novartis)

**J. Martinez Ciriano**

**2008-16**

Lateral eyelid block excision versus lateral tarsal strip to correct for horizontal eyelid laxity

**W. Bijlsma (A.D.A. Paridaens)**

**2008-17**

Effect of choline fenobirate (ABT-335/SLV348) on macular edema measured by optical coherence tomography in subjects with diabetic macular edema – a one-year, placebo-controlled, randomized study

**J. Martinez Ciriano**

**2008-18**

Verbetering van de differentiatie tussen oculaire en cerebrale visuele functiestoornissen bij kinderen

**J.H.T.N. de Faber (M. Tjon Fo Sang)**

**2008-19**

Bepaling van eiwitprofielen in restanten glasvocht bij acute post-operatieve endophthalmitis met behulp van Surface Enhanced Laser desorption/ionization time-of-flight (SELDI-tof) technologie

Extension op 2001-18 'Intravitreale dexamethason bij bacteriële endophthalmitis'

**J.C. van Meurs (aanvrager C. Bennebroek, UMC)**

## Publicaties Het Oogziekenhuis Rotterdam 2007

Bleyen I, **Van den Bosch WA**, Bockholts D, Mulder P, **Paridaens D**. Silicone Intubation with or without Balloon Dacryocystoplasty in Acquired Partial Nasolacrimal Duct Obstruction. *American Journal of Ophthalmology* 2007;144(5):776-80

Bootsma S, Tahzib N, **Eggink F**, de Brabander J, Nuijts R. Comparison of two pupillometers in determining pupil size for refractive surgery. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2007;85:324-8

**Van Cleynenbreugel H**. Late postoperative complications of backward implantation of a Vivarte phakic intraocular lens. Case Report. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Aug;33(8):1474-6

**Van Dooren BTH**, Mulder PGH, Nieuwendaal CP, Houdijn Beekhuis W, Melles GRJ. Endothelial cell density after posterior lamellar Keratoplasty: Five-to Seven-Year Follow-up. *American Journal of Ophthalmology* 2007 Sep;144(3):471-3

**Duan R, Remeijer L, van Dun JM**, Osterhaus ADME, Verjans GMGM. Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor Expression in Human Herpetic Stromal Keratitis: Implications for the Role of Neutrophils in HSK. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, January 2007; 48(1):277-84

**Eggink F**, Nuijts R. Revival of the Scleral Contact Lens. *Journal of Cataract & Refractive Surgery Today Europe* 2007;2 (8):56-7

**De Faber JTHN**. Higher-order aberrations: Explanation of idiopathic amblyopia? *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2007;33:753

Van Gils W, **Mensink HW**, Vaarwater J, Verbiest MM, **Paridaens D**, Luyten GP, De Klein A, Brüggewirth HT. Expression of AP1TD1 is not related to copy number changes of chromosomal region 1p36 or the prognosis of uveal melanoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2007 November;48(11):4919-23

Hafezi F, **Paridaens D**. Unusual orbital trauma with diplopia. *Ophthalmologie* 2007 Feb; 104(2):163-4

**F. Hiddema, D. de Korne, K. Sol**, A. Vingerhoets, K. Smolderen. 'Don't worry, get healthy!' Angstreductie als centrale bedrijfsfilosofie in een ziekenhuis. *Kwaliteit in Beeld* 2007; 17<sup>e</sup> jaargang, 5:14-15;23

Hollander den AI, Lopez I, **Yzer S**, Zonneveld MN, Janssen IM, Strom TM, Hehir-Kwa JY, Veltman JA, Arends ML, Meitinger T, Musarella MA, **Born van den LI**, Fishman GA, Maumenee IH, Rohrschneider K, Cremers FP, Koenekoop RK. Identification of novel mutations in patients with Leber congenital amaurosis and juvenile RP by genome-wide homozygosity mapping with SNP microarrays. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, December 2007;48(12):5690-8

**Van Koolwijk LME**, Despriet DDG, Van Duijn CM, Pardo Cortes LM, Vingerling JR, Aulchenko YS, Oostra BA, Klaver CCW, **Lemij HG**. Genetic Contributions to Glaucoma: Heritability of Intraocular Pressure, Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, and Optic Disc Morphology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, August 2007, Vol. 48, No. 8; 3669-3676

**D. de Korne, U. Hiddema**, F. Bleeker, C. van Dyck. Versterking veiligheidscultuur door multidisciplinaire teamtraining. *Kwaliteit in Beeld* 2007; 6:7-10

**Eric W. Lindstedt, Ingeborgh L. van den Born, Marc Veckeneer, Seerp Baarsma.** Sclerochoroidal calcification: idiopathic or associated with systemic disease? *Retinal cases & brief reports* 2007;1:141-144

**Mai TA, Reus NJ, Lemij HG.** Diagnostic Accuracy of Scanning Laser Polarimetry with Enhanced versus Variable Corneal Compensation. *Ophthalmology*, 2007, Volume 114, Number 11; 1988-1999

**Maaijwee KJM**, Meulendijks CFM, Radner W, **van Meurs JC**, Hoyng CB. De Nederlandse versie van de Radner-leeskaart voor het beoordelen van de functionele visus. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2007; 151:2494-7

van der Meulen IJE, **van Rooij J**, Hazes JWM, **van Cleynenbreugel H, Geerards AJM, Remeijer L.** Immunistromale corneale ulceratie na een oogoperatie bij patiënten met collageen-vasculaire auto-immuunaandoeningen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2007 21 april; 151(16):920-3

Van der Meulen IJE, Hazes JWM, **van Rooij J, Remeijer L.** Corneale melting na cataractchirurgie bij patiënten met collageenvasculaire auto-immuunaandoeningen. *Reumatologen Vademecum* 2007; Jaargang 10; nr. 12; 26 juni 2007

**Van Meurs JC**, Bird AC, Downes SM. Retinal Vascular Disease in Sickle Cell Patients. *Retinal Vascular Disease* 2007. Chapter 27.2, p. 712-734. ISBN 978-3-540-29541-9

**Moesen I, Paridaens D.** A technique for the reconstruction of lower eyelid marginal defects. *British Journal of Ophthalmology*; 91:1695-1697

**Moesen I, Hafezi F, Paridaens D.** Korneale Dellen bei konjunktivaler Chemose im Anschluss an eine transkonjunktivale Orbita-dekompression / Corneal Dellen Secondary to Conjunctival Chemosis Following Transconjunctival Orbital Decompression. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2007; 224: 856-857

Nayyirih G, Tahzib NG, **Eggink FA**, Odenthal MT, Nuijts RM. Artisan Iris-fixated toric phakic intraocular lens implantation for the correction of astigmatic refractive error after radial keratotomy. Case Report. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2007;33:531-5

**Noordhuizen FJ, Dekker I, Brouwer MF, de Faber JTHN, Tjon-Fo-Sang M.** Surgical effects of the Harada-Ito Procedure. *Tijdschrift voor Orthoptie (NVO)* 2007; 32 (4): 100-3

Paarlberg JC, den Hollander JC, Hafezi F, **Paridaens D.** Adenoid cystic carcinoma of the upper eyelid. *Ophthalmologie* 2007 Apr 20

Paarlberg JC, **van den Bosch WA, Paridaens D.** Case Report. Reconstruction Following Subtotal Full-Thickness Upper Eyelid Resection with Preservation of the Lid Margin. *Orbit* 2007; 26:319-321

**Paridaens D.** The Orbit, the Devil and the Ageing Cheek. *Orbit* 2007; 26:145-146

Palm SE, **Paridaens D.** Posterior uveal metastases from medullary thyroid carcinoma. *Retina* 2007 January;27(1):115-6

Reynies R, **Paridaens D**. Spontaneous globe luxation and floppy eyelid syndrome in a patient with Hashimoto's disease. Eye 2007 Feb; 21(2): 303-4

**Roos WDMH**. The time-out procedure. Patient Safety Toolbox. Instruments for improving safety in health care organisations (139-140). Bohn Stafleu van Loghum, April 2007 ISBN 9789031350056

De Vries S, **Geerards A JM**. Long-Term Sequelae of Isolated Chemical "Airbag" Keratitis. Case Report. Cornea 2007; 26(8): 998-999

**De Waard PWT**. Glaucoma Implants in the Treatment of Pediatric Glaucoma. Surgical and Medical Management of Pediatric Ophthalmology. First Edition - Jaypee Brothers Medical Publishers, 2007 , (p 1013-1016) – ISBN 81-8448-034-2.

CAT-152 Trabeculectomy Study Group\* (**De Waard PWT, Lemij H**. are members of the CAT-152 Trabeculectomy Study Group). A Phase III Study of Subconjunctival Human Anti-Transforming Growth Factor  $\alpha_2$  Monoclonal Antibody (CAT-152) to Prevent Scarring after First-Time Trabeculectomy. Ophthalmology 2007; 114, 10: 1822- 1830

CAT-152 Trabeculectomy Study Group\* (**De Waard PWT, Lemij H**. are members of the CAT-152 Trabeculectomy Study Group) Factors Affecting the Outcome of Trabeculectomy: An Analysis Based on Combined Data from Two Phase III Studies of an Antibody to Transforming Growth Factor--2, CAT-152. Ophthalmology 2007; 114, 10: 1831- 1838

Yzer S, Born van den LI, Zonneveld MN, Lopez I, Ayyagari R, Teye-Botchway L, Mota Vieira L, Cremers FP, Koenekoop RK. Molecular and phenotypic analysis of a family with autosomal recessive cone-rod dystrophy and Stargardt disease. Mol. Vis. 2007 Aug 31;13:1568-72

### **Overige Publicaties**

**De Faber JTHN**. Waarom voelen mijn ogen branderig als ik moe ben? NRC Next, 20 juni 2007

**De Faber JTHN**. Wat is eigenlijk een lui oog? Trouw, 5 november 2007

**De Faber JTHN**. Reply. Journal of Cataract & Refractive Surgery 2007; 33(11): 1837

**De Korne D & Hiddema F**. 'Cultuuromslag op operatiekamer nodig. Verwacht geen wonderen van verplichte check voorafgaand aan ingreep.' Reformatorisch Dagblad, 22 mei 2007

**Lemij HG**. 'Ook de Belgen moeten op een glaucoomhousse'. Scope, december 2007. Jaargang 19

**Posters/presentaties/publicaties 201<sup>e</sup> vergadering van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap, Rotterdam, 28 - 30 maart 2007**

**Eenhorst CAE, Missotten T**, van Meurs JC. Lange termijnverloop van serosa centralis. (poster V)

**Gan IM**, Veen AR, Bakker SLM. Divergentie paralyse bij een virale meningitis. Een case report. (poster HH)

**Ganteris-Gerritsen E, van den Bosch WA, Paridaens D**. Ooglid reconstructie door middel van een "Sandwich block". (poster PP)

**Geene H, Ganteris-Gerritsen E, Wefers Bettink-Remeijer M, de Faber JTHN**. Het heavy eye fenomeen, een zeldzame aandoening bij een tweeling. (poster XX)

**Hiddema UF, de Korne DF**. Veilige oogheelkunde vereist teamwork. Resultaten van onderzoek naar cultuur-, structuur- en leeraspecten van patiëntveiligheid in Het Oogziekenhuis Rotterdam. Congreskrant 201<sup>e</sup> Jaarvergadering Nederlands Oogheelkundig Gezelschap: 3

**Hiddema, UF, de Korne DF**. Oog voor veiligheid. Presentatie 28 maart 2007.

Homan MA, Zampieri V, **Tjon Fo Sang M, de Faber JTHN**. Spontaan gebroken lenticonus posterior lijkend op PHPV. (poster AA)

**Kesting S, Schneemann A**. Het oog in de forensische praktijk. (poster M)

**Lindstedt EW**, Keunen JE, Luyten GP, **Paridaens ADA**. Epibulbaire laesie stimuleert extraoculaire extensie uveamelanoom. (poster OO)

**Maaijwee KJM, Mulder P, Missotten T, van Meurs JC**. RPE-choroidea translocatie bij patiënten met exsudatieve leeftijdsgebonden maculadegeneratie: lange-termijn resultaten en invloed van preoperatieve variabelen. (poster AAA)

**Mensink HW**. Osteopontin als serummarker in uvea melanomen

**Paridaens D, Bleyen I, de Faber J**. Strabismus correctie als alternatieve behandeling voor prothese intolerantie. (poster SS)

**Reyniers R, Paridaens D**. Spontane subluxatie van de bulbus en floppy eyelid syndrome bij een patiënt met de ziekte van Hashimoto. (poster JJ)

**Schneemann A, Geerards AJM**. Phototherapeutische keratectomie bij Meesmans's dystrofie. (poster G)

**Tjon-Fo-Sang M, de Faber JT, van Ruyven R**. Een bijzonder geval van oculaire torticollis. (poster TT)

**Vreugdenhil W, Geraards AJM, Keramati F**. De overleving van een perforerende corneatransplantatie voor Fuchs endotheel dystrofie met en zonder contactlens. (poster H)

## **Posters/abstracts ARVO, Fort Lauderdale, Florida, May 6 - 10, 2007**

**Missotten T, Baarsma GS**, Kuijpers RWAM, van Hagen PM. Somatostatin Analog for the Treatment of Exsudative Age Related Macular Degeneration: A Randomised Trial. Presentation number: 4557. Poster board number: B238.

### **Overige posterpresentaties**

Van Dyck C, **de Korne DF, Hiddema UF**. Safety culture: Safety related team differences at the Rotterdam Eye Hospital. Poster (037) and presentation at Patient Safety Research Conference, Porto, 24-27 September 2007.

### **Gepromoveerd**

18 april 2007

**Sharmila Boekhoorn**, proefschrift getiteld:  
Environmental and Genetic Risk Factors for Aging Macula Disorder

2 juli 2007

**Suzanne IJzer**, proefschrift getiteld:  
Autosomal recessive retinal dystrophies: genotypes & phenotypes

### **Verslagen**

Januari-februari 2008

Cornea epitheel dystrofie van Meesmann  
Drs. J.B.M. Wigman, keuze co-schap  
Onder begeleiding van: Mw. Dr. L. Remeijer en Drs. T. Hillenaar

Maart 2008

Verslag semi-artsstage / keuze co-schap  
Drs. R.H.H. Cals  
Onder begeleiding van: Mw. Dr. L. Remeijer