

Oogheelkundig onderzoek in Nederland



Het nationale onderzoeksplan 2022-2030

In opdracht van Nederlands Oogheelkundig Gezelschap

Oktober 2021 – updated Juni 2022

Oktober 2021

Het nationale onderzoeksplan is samengesteld in opdracht van het NOG door de Nederlandse oogheeskundige wetenschappers onder leiding van Prof. S.I Imhof en dr. M.A Meester-Smoor. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar worden gemaakt door middel van druk, fotokopie, geluidsband, elektronisch of op welke wijze dan ook, zonder schriftelijke toestemming van de commissie Wetenschap van het NOG. Alle afbeeldingen gebruikt in dit rapport zijn danwel auteursrecht vrij of zijn aangekocht voor gebruik

Voorwoord

Het Nationale Onderzoeksplan Oogheelkunde

In dit Nationale Onderzoeksplan Oogheelkunde hebben wij geïnventariseerd welke onderzoekslijnen en thema's in Nederland bestaan en waar toekomstig onderzoek op gericht zal zijn om blindheid en slechthooftheid te voorkomen of genezen. Hiertoe hebben de Cirkels van Kennis en de NOG Kennisagenda 2020 de basis gevormd.

Met het onderzoek en de toename van kennis gaan we patiënten beter behandelen, zorgen we dat in **10 jaar 10% minder mensen (30.000 ogen)** slechthoofdig of blind worden en zullen we ook patiënten beter kunnen voorlichten en begeleiden.

Verbetering van patiëntenzorg

Dit kan alleen met wetenschappelijke vooruitgang. De toekomstige ontwikkelingen op het gebied van de oogheelkunde hangen grotendeels af van het onderzoek wat momenteel gedaan wordt, en van de volgende generatie oogartsen die met deze kennis gaat werken.

De zorg voor de oogheelkundige patiënt zal altijd moeten verbeteren en oogheelkundig wetenschappelijk onderzoek is daarbij hard nodig. Wetenschappelijk onderzoek heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de verbetering van de zorg en kennis waardoor veel oogaandoeningen tegenwoordig al heel goed te behandelen zijn. Denk hierbij aan de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie (35.000 patiënten in 2019). Voorheen was geen behandeling mogelijk, terwijl tegenwoordig in veel gevallen de visus gestabiliseerd of zelfs verbeterd kan worden met medicamenteuze behandeling. Toch staan er nog veel onderzoeksvragen open en zijn er nog te veel blinden en slechthoofdig. Tegen de achtergrond van het gestaag toenemende aantal patiënten door vergrijzing en bevolkingsgroei, groeit ook de druk om te handelen. Ongeveer 500.000 mensen in Nederland lijden aan glaucoom, cataract, diabetische retinopathie of leeftijdsgebonden maculadegeneratie (bron: NZA DIS open data, 2019). In de komende decennia zal dit aantal alleen maar toenemen.

In Nederland zijn deze vier oogziekten qua aantal belangrijke oorzaken van blindheid en slechthoofdig. Het ligt voor de hand dat als er meer onderzoek gedaan wordt naar deze aandoeningen, er relatief gezien de meeste winst te behalen is in kwaliteit van leven, mogelijke besparing van chronische zorg en besparing van maatschappelijke kosten. Maar ook bij minder vaak voorkomende en aangeboren aandoeningen is veel winst te halen. Veel oogaandoeningen vergen namelijk een langdurige behandeling en een intensief vervolgtraject of komen voor bij kinderen die nog een heel leven voor zich hebben.

Vermijdbare blindheid en slechthoofdig

Naar schatting is 56% van alle blindheid en slechthoofdig in Nederland (168.000 mensen) te voorkomen of te behandelen en is dus vermijdbaar (Bron: WHO Vision 2020 Netherlands).

Niet alleen in Nederland is blindheid en slechthoofdig een toenemend probleem. Wereldwijd wordt een stijging van het aantal blinden en slechthoofdig vastgesteld (Bron: The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020; Prof Matthew J Burton et al. The Lancet Global Health Commission; 2021).

Belangrijkste doel van dit Nationale onderzoeksplan

Het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) heeft opdracht gegeven om het voorliggende onderzoeksplan op te stellen, met als belangrijkste doel het duidelijk maken dat blindheid en slechthooftheid met wetenschappelijk onderzoek fors verminderd kunnen worden.

Dit Onderzoeksplan Oogheelkunde Nederland heeft tot doel de prestaties van wetenschap in de oogheelkunde transparant te maken (de onderzoekskaart). Daarnaast geeft het de onderzoeksstrategieën op korte en lange termijn weer voor de belangrijkste oogheelkundige kennisvragen uit de recent opgestelde Kennisagenda Oogheelkunde (2020). Het is ook bedoeld om de samenwerking tussen fundamentele wetenschap en (universitaire en niet-universitaire) klinische praktijk te bevorderen, en hierbij vooral de participatie van patiënten(verenigingen) te bevorderen. Ook het verbeteren van de samenwerking tussen universitaire instellingen en het bedrijfsleven wordt nagestreefd. Deze aanpak zal ervoor zorgen dat verschillende onderzoeksactiviteiten in netwerken leiden tot verbetering van patiëntenzorg. Bovendien moet het Onderzoeksplan Oogheelkunde Nederland helpen om de zichtbaarheid van de oogheelkunde in het land te versterken en het belang van het onderwerp over te brengen aan beleidsmakers en om fondsen/subsidieverstrekkers enthousiast te maken om het toekomstige onderzoek in Nederland te financieren.

Samenwerken

In Nederland leveren ongeveer 700 actieve oogartsen samen oogheelkundige zorg voor 17,5 miljoen inwoners. Op Europees niveau heeft Nederland per inwoner een relatief klein aantal oogartsen; de kwaliteit van de zorg meet zich echter met de wereldtop. Nederlandse oogartsen lopen wereldwijd voorop in adequate taakherschikking en in het doelmatig behandelen van bijvoorbeeld leeftijdsgebonden maculadegeneratie en besparen de maatschappij daarmee honderden miljoenen euro's. Tweedelijs oogheelkunde wordt geleverd dicht bij de patiënt in een netwerk met de eerste lijn; derdelijns zorg is geconcentreerd in de academische centra en Het Oogziekenhuis Rotterdam.

Het budget voor oogheelkundig wetenschappelijk onderzoek wordt geschat op ongeveer twee miljoen euro per jaar, wat overeenkomt met slechts 1 promille van wat er in Nederland aan oogheelkundige zorg wordt uitgegeven. Het geschetste beeld van de te behalen grote winst komt hiermee in gedrang, terwijl de Nederlandse wetenschappers tot de wereldtop behoren. Hun onderzoek is onder andere gericht op hoe vaak oogziekten voorkomen, de preventie van oogziekten en het doelmatiger behandelen hiervan. Met meer geld voor wetenschappelijk onderzoek kunnen de patiënt en de maatschappij, zeker met de toegenomen vergrijzing, verder vooruit geholpen worden. Omdat vrijwel iedereen gedurende zijn of haar leven te maken krijgt met een visuele beperking of een oogaandoening, en hierdoor oogzorg nodig heeft, neemt de vraag naar oogzorg toe. Hierdoor is het volgende nodig:

- Betrouwbare onderzoeks- en epidemiologische data, omdat deze essentieel zijn voor betere oogzorg. Robuuste indicatoren zijn nodig om veranderingen vorm te geven en de juiste actie te ondernemen.
- Excellent onderzoek, omdat dit cruciaal (geweest) is voor beter begrip en voor betere behandeling van oogaandoeningen. Oplossingsgericht, basaal klinisch en relevant onderzoek is dringend nodig om innovatieve preventie- en behandelingsstrategieën te ontwikkelen en toe te passen in oogzorg.

(WHO Vision 2020 Netherlands)

Met het hier beschreven nationale onderzoeksplan wordt het (inter)nationale toponderzoek maar ook de lacunes van de oogheekundige kennis in kaart gebracht. Om blindheid en slechtziendheid te verminderen is financiering nodig zodat we toponderzoek kunnen doen en blijven doen. We gaan in nauwe samenwerking met onderzoekers, partnerorganisaties en patiënten blindheid en slechtziendheid in 10 jaar verminderen met 10%: 30.000 ogen minder blind of slechtziend.

Commissie Wetenschap van het Nederlands Oogheekundig Gezelschap (NOG)
Oktober 2021



Inhoudsopgave

1. Het Nederlandse oogheelkundige wetenschappelijke landschap	7
2. Financiering van het oogheelkundig wetenschappelijk onderzoek in Nederland	8
3. NOG Kennisagenda 2020.....	10
4. Cirkel van kennis	12
5. De deelgebieden in het onderzoek.....	14
5.1. Oncologie van het oog	14
5.2 Uveitis (ontsteking van binnenkant van het oog)	21
5.3. Glaucoom	25
5.4. Hoornvliesaandoeningen	29
5.5. Lens en Refractiechirurgie.....	33
5.6. Leeftijdsgebonden maculadegeneratie en centrale sereuze chorioretinopathie	39
5.7. Diabetische retinopathie.....	44
5.8. Kinder oogheelkunde	48
5.9. Genetische oogziekten (ophthalmogenetica).....	53
5.10. Neuro-ophthalmologie.....	58
5.11. Vitreoretinale aandoeningen	62
5.12. Aandoeningen van de orbita.....	67
5.13. Blinden en slechtzienden zorg	71
6. De toekomst van oogheelkundig onderzoek in Nederland	76
Bijlage 1	78

1. Het Nederlandse oogheelkundige wetenschappelijke landschap

Het oogheelkundig wetenschappelijk onderzoek concentreert zich in de universitaire medische centra, Het Oogziekenhuis Rotterdam, STZ-ziekenhuizen en de in oogheelkundige zorg gespecialiseerde instellingen zoals Bartiméus, Koninklijke Visio, en de Robert Coppes Stichting (figuur 1). Voor dit rapport heeft een inventarisatie plaatsgevonden van lopende onderzoeken en onderzoeksvragen wat verder in dit rapport te vinden is.



Figuur 1. Centra in Nederland waar oogheelkundig onderzoek plaatsvindt.

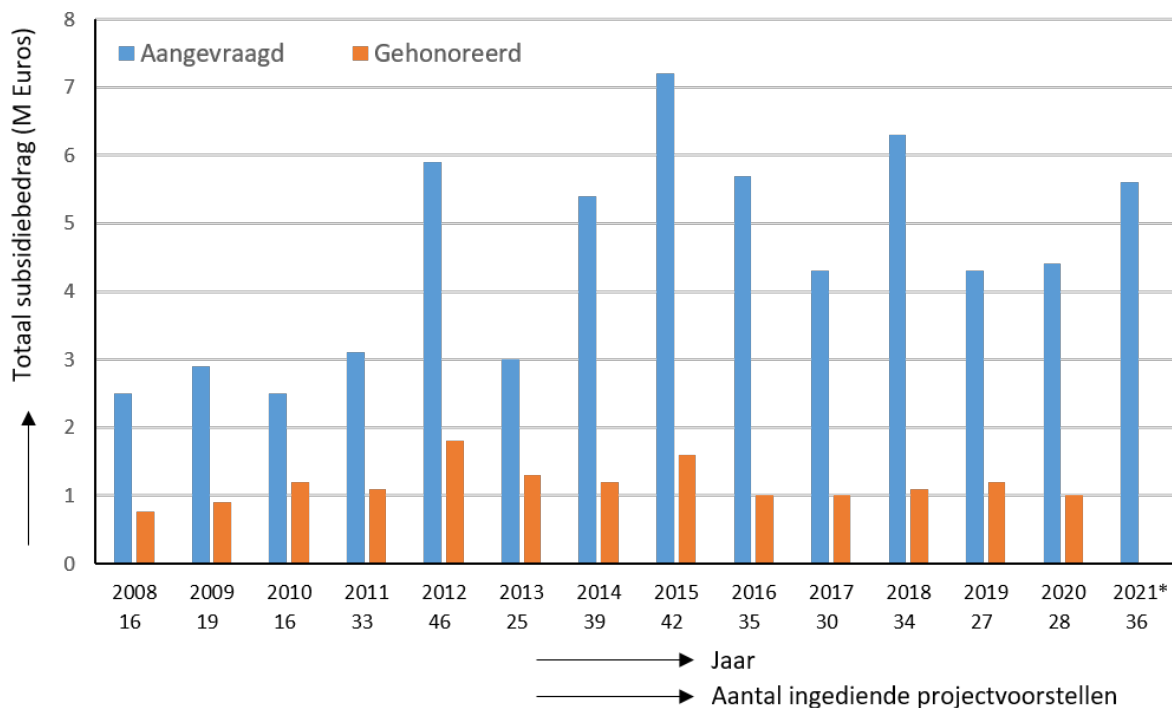
2. Financiering van het oogheeskundig wetenschappelijk onderzoek in Nederland

Wetenschappelijk onderzoek kan niet uitgevoerd worden zonder financiële middelen. Binnen de financiering van wetenschappelijk onderzoek bestaan vier verschillende geldstromen. De eerste geldstroom is een jaarlijkse bijdrage die de overheid aan de verschillende universitaire centra verstrekt, en dus ook bij de afdelingen oogheeskunde terecht komt. De tweede geldstroom wordt door de overheid of de EU verstrekt, maar komt via instanties als de KNAW, de NWO, of de EU aan de hand van subsidierondes bij onderzoekers terecht. Het betreft hier persoonsgebonden of projectgroep subsidies. De derde geldstroom bevat de middelen afkomstig van gezondheidsfondsen en private instellingen zonder winstoogmerk. De vierde geldstroom bevat de middelen afkomstig van bedrijven en andere private organisaties mét winstoogmerk.

Het Nederlands oogheeskundig wetenschappelijk onderzoek staat wereldwijd hoog aangeschreven, wat zich vertaalt in de vele samenwerkingen binnen en buiten Nederland en in de successen met het binnenhalen van de daarbij horende subsidies uit het Europese onderzoeks- en innovatieprogramma Horizon 2020 van de Europese Unie. Ook zijn er afgelopen jaren persoonsgebonden subsidies uit 2^{de} (d.w.z. NWO; Veni, Vidi, Vici subsidies en Horizon 2020, ERC subsidies) en 3^{de} geldstroom (zoals bijvoorbeeld KWF persoonsgebonden subsidies) voor oogheeskundig onderzoek binnengehaald. De concurrentie binnen deze subsidierondes is hoog en het vergt veel tijd en inzet van onderzoekers en hun team.

In Nederland bestaan meerdere gezondheidsfondsen die oogheeskundig onderzoek subsidiëren. Er zijn fondsen die zich richten op een één specifieke aandoening, doelgroep, of type onderzoek en algemene fondsen die deze specificatie niet hebben. Een aantal fondsen heeft een samenwerkingsverband opgericht, genaamd Uitzicht (www.uitzicht.nl), om gezamenlijk projectvoorstellen uit Nederland te ontvangen en deze onafhankelijk te laten beoordelen en toe te kennen. Hiermee wordt het de aanvragers en de fondsen gemakkelijker gemaakt om bijdragen voor onderzoek in te dienen, resp. om deze gemotiveerd al dan niet toe te kennen.

Ondanks de successen van binnengehaalde subsidies, is er een groot tekort aan onderzoeksgeld. Er zijn vele onderzoeken die 'op de plank' blijven liggen. Onderstaande grafiek (figuur 2) laat het verschil zien tussen aangevraagd en toegekende subsidies bij Uitzicht.



Figuur 2. Bij Uitzicht aangevraagde en gehonoreerde bedragen van 2008 tot 2021. * Bij het maken van deze grafiek is het gehonoreerde bedrag van 2021 nog niet bekend. Bron: www.uitzicht.nl

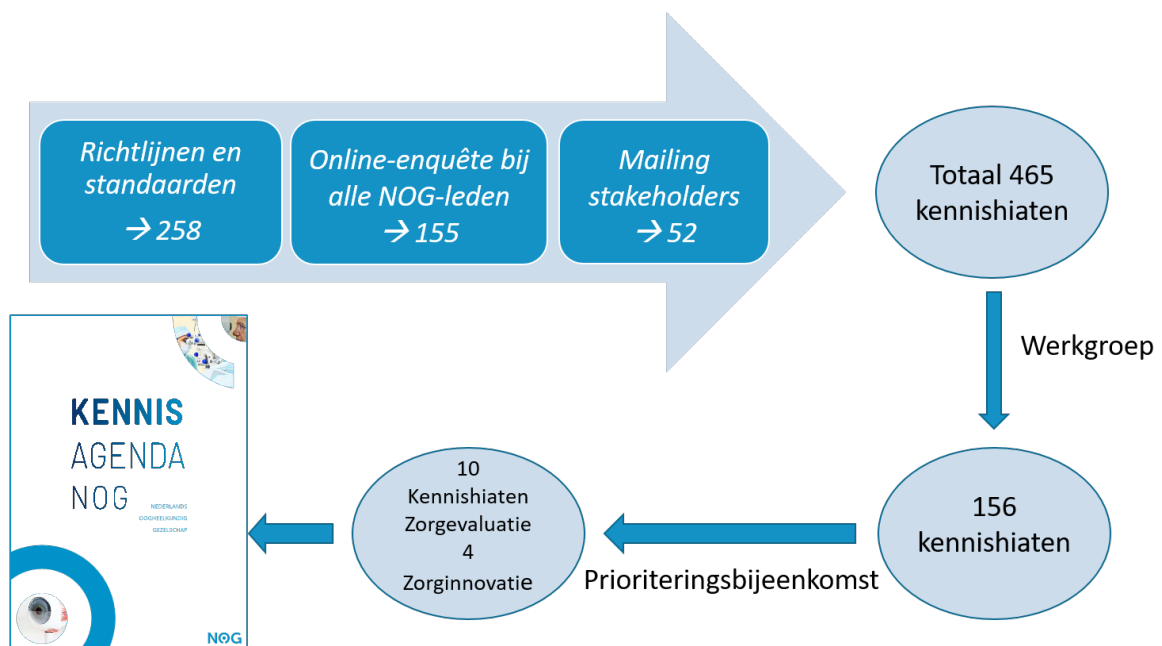
Het onderzoek in Nederland wordt uitgevoerd door postdocs, laboratoriumpersoneel en promovendi onder leiding van PIs (principal investigators) verbonden aan de verschillende onderzoekscentra in Nederland. In bijlage 1 wordt een overzicht gepresenteerd van afgeronde en lopende promotieonderzoeken. Alleen promotieonderzoeken afgerond in 2015 of later zijn in dit overzicht weergegeven. Het weerspiegelt de onderzoeksactiviteiten binnen de verschillende vakgebieden en geeft een overzicht welke PIs en promotoren hierbij betrokken zijn.

3. NOG Kennisagenda 2020

In de [kennisagenda](#) die in 2020 opgesteld is, beschrijft het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) de belangrijkste kennishiaten binnen de Oogheelkunde.

De notitie is, onder begeleiding van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten, tot stand gekomen met inzet van leden van het NOG. Daarnaast zijn patiëntenverenigingen en overige belanghebbende partijen (zoals optometristen, huisartsen, zorgverzekeraars en aangrenzende wetenschappelijke verenigingen) geraadpleegd.

De gevolgde werkwijze is schematisch weergegeven in figuur 3.



Figuur 3. Werkwijze voor het opstellen van de NOG kennisagenda.

De geprioriteerde onderzoeksvragen (in willekeurige volgorde) in het rapport zijn:

Top 10 Zorgevaluatie

1. Wat is de optimale behandeling en screeningsmethodiek voor LMD?
2. Wat is het beste perioperatieve beleid bij een cataractoperatie?
3. Wat is de optimale diagnostiek en behandeling van infectieuze keratitis?
4. Wat de optimale behandeling en monitoring van glaucoom?
5. Wat is de optimale behandeling en preventie op progressie bij myopie?
6. Is direct antibiotische behandeling/injectie met betere diagnostiek middels PCR effectiever bij endophthalmitis?

7. Zijn er biomarkers die het ontstaan en het verloop van uveïtis kunnen voorspellen (vóór starten en stoppen medicatie)?
8. Wat de optimale therapie voor (actieve) M. Graves' orbitopathie?
9. Wat is de optimale screeningsmethodiek en behandeling van oogmelanomen?
10. Wat is de optimale topicale en systemische immunotherapie bij corneatransplantaties, zowel op korte als lange termijn?

Top 4 Zorginnovatie:

1. Hoe komen potentiële glaucoomblinden tijdig bij de oogarts en hoe identificeert de oogarts degenen met het hoogste risico?
2. Wat is de optimale beeldvorming van de opticus, voor de diagnostiek bij pathologie van de visuele banen?
3. Preventie PVR (proliferatieve vitreoretinopathie); rol van vitreous cortex remnants bij de ontwikkeling van recidief netvliesloslating?
4. Wat is de threshold voor torische IOLS?

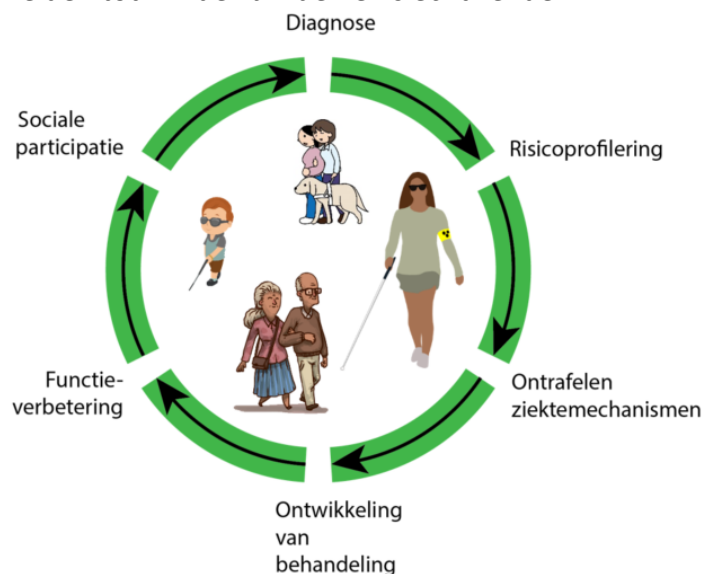
Deze vragen komen terug in de verschillende hoofdstukken binnen de deelgebieden van de oogheelkunde.



4. Cirkel van kennis

Onderzoekers in Nederland werken in hun eigen team binnen (inter)nationale samenwerkingsverbanden aan onderzoek naar een oogziekte, en delen hun expertise met de andere onderzoekers: de gezamenlijke kennis dient als basis voor nieuw onderzoek dat oplossingen voor de betere behandeling of het voorkómen van blindheid en slechthooftheid naderbij brengt.

Ieder onderzoek binnen een deelgebied kent dezelfde stappen waarbij opgedane kennis doorgegeven wordt aan de volgende stap: de cirkel van kennis (zie figuur 4). Bij het doorlopen van de cirkel van kennis worden onderzoeken en hun uitkomsten optimaal benut. Onderzoek waarbij diagnostiek getoetst wordt, leidt tot inzichten in welke risicofactoren aanleiding kunnen geven tot het onderzoeken van ziekteprocessen. Deze kunnen vervolgens de basis vormen voor onderzoek naar nieuwe behandelingen en personalized medicine die vervolgens de weg naar de kliniek kunnen vinden. Door het toepassen van de cirkel van kennis wordt de verbinding tussen onderzoek, kliniek en patiënt zichtbaar gemaakt en is evidence-based medicine de basis waaruit gehandeld wordt. Centraal in de cirkel van kennis staat altijd de oogheelkundige patiënt waarvoor preventie, diagnose, zorg en therapie verbeterd zal worden, wat uiteindelijk zal leiden tot minder blinden en slechthoofden.



Figuur 4: Cirkel van kennis. Bij het doorlopen van de cirkel van kennis worden uitkomsten van onderzoek doorgegeven aan het volgende onderzoeksgebied wat optimalisatie van kennis bewerkstelligt.

Bij het inventariseren van het huidige oogheelkundig wetenschappelijk onderzoek in Nederland is de cirkel van kennis per deelgebied van de oogheelkunde als basis genomen en per deelgebied is dan ook aangegeven welk onderzoek verricht wordt binnen de cirkel.

De deelgebieden binnen de oogheelkunde en de verschillende centra welke onderzoek verrichten wordt in tabel 1 weergegeven. In deze tabel zijn alleen de NFU-instellingen (Nederlandse Federatie van Universitair Medisch Centra), het Oogziekenhuis en Bartimeus/Visio meegenomen. Met vele andere centra (o.a. weergegeven in figuur 1) zijn samenwerkingsverbanden aanwezig of huisvesten oogheelkundige onderzoeksgroepen (zoals Nederlands Herseninstituut)

Tabel 1. Deelgebieden binnen de oogheelkunde in de NFU onderzoeksinstituten, Het Oogziekenhuis, en Bartimeus/Visio.

									
Oncologie	✓	✓	✓	✓					✓
Uveitis	✓	✓		✓	✓				✓
Glaucoom	✓	✓	✓				✓	✓	✓
Hoornvlies	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
Lens- en refractie-chirurgie	✓		✓	✓			✓		✓
AMD + CSC	✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓
Diab. Retinopathie			✓	✓		✓	✓	✓	✓
Kinderoogheelkunde	✓	✓	✓		✓	✓		✓	✓
Ophthalmogenetica	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
Neuro-ophthalmologie	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
Vitreoretinale aand.		✓	✓		✓	✓	✓		✓
Orbita	✓	✓	✓		✓				✓
Blinden & slecht-ziendenzorg		✓	✓	✓	✓	✓		✓	

AMD = age-related macular degeneration, i.e. leeftijdsgebonden maculadegeneratie; CSC = centrale sereuze chorioretinopathie; Diab = diabetische; aand = aandoeningen.

5. De deelgebieden in het onderzoek

5.1. Oncologie van het oog

Een oogtumor kan zich in of rond het oog voordoen. De symptomen van een patiënt kunnen erg verschillen en kunnen variëren van pijn aan het oog, het veranderen van het uiterlijk van het oog en slecht zicht. Bij een oogmelanoom is de tumor afkomstig van de melanocyten, de pigmentcellen van het oog. Deze tumor kan zowel in als op het oog voorkomen. Helaas geven deze tumoren bij 50% van de patiënten uitzaaiingen die bij gebrek aan een efficiënte behandeling helaas nog steeds dodelijk zijn. Met rond de 12 patiënten per 100.000 per jaar is Nederland in de wereld tragisch genoeg koploper in deze kwaadaardige ziekte.

Een zeldzame vorm van oogkanker bij kinderen is het retinoblastoom, welke ontstaat uit netvliessellen. Retinoblastoom wordt vaak al voor het tweede levensjaar vastgesteld. Andere vormen van oogtumoren zijn bijvoorbeeld het lymfoom, ooglidtumoren, retinaal hemangioblastoom en metastasen. Bij deze laatste groep is er in het oog een uitzaaiing gevormd afkomstig van een andere tumor in het lichaam. Behalve kwaadaardige tumoren kunnen zich ook goedaardige tumoren in het oog voordoen, zoals het hemangioblastoom. Alle soorten tumoren kunnen het zicht bedreigen.

Diagnostiek en beeldvorming

Beeldvorming van tumoren is belangrijk om de meest passende therapie te bepalen voor behandeling van de tumor. Het nemen van een biopsie uit de tumor maakt genetische analyses van een tumor mogelijk, zoals bij een melanoom. Bij retinoblastoom is dat met de kans op verspreiding van de tumor nog niet mogelijk. Andere diagnostische middelen zijn MRI- of CT-scans en echo's van het oog. Na behandeling is het vervolgen van de patiënt van belang om eventuele terugkerende of nieuwe tumoren, in het oog of elders in het lichaam als uitzaaiingen, op te sporen. Verder is het belangrijk om (late) effecten van de behandeling vroeg te diagnosticeren en zo mogelijk te behandelen.

Behandeling

Wanneer een oogtumor ontdekt wordt, is behandeling mogelijk met bestraling, chemotherapie of een operatie. In Delft is in het protonencentrum [Holland PTC](#) een aparte oogunit aanwezig. Verschillende behandelingen hebben echter nare bijwerkingen, zoals bijv. netvliesschade na bestraling van een oogtumor (bestralingsretinopathie). Ook bestraalde tumoren kunnen echter reeds uitzaaiingen hebben geven. Helaas is er voor deze uitzaaiingen vaak nog geen effectieve behandeling beschikbaar.

Het huidige onderzoek

Bij tumoren in het oog en in de orbita wordt gewerkt aan risicoprofilering. Door te begrijpen welke tumoren gepaard gaan met een hoog risico op uitzaaiing, kunnen patiënten een individueel advies krijgen over follow-up. Verder is goede diagnostiek noodzakelijk, die vaak afhankelijk is van beeldvormende technieken, die nu vaak nog niet genoeg details tonen. Het onderzoek richt zich dan ook op het ontwikkelen en klinisch implementeren van nieuwe oogheelkundige beeldvormende technieken van tumoren in het oog en in de orbita, zoals de oog MRI. Goede beeldvorming is tevens belangrijk voor de toepassing van protonentherapie bij deze tumoren, zodat zoveel mogelijk gezichtsvermogen behouden blijft. Bepaalde eigenschappen van een tumor kunnen helpen om in te schatten wat het beloop van de ziekte zal zijn om zo de therapie of screening aan te passen en uitzaaiingen vroegtijdig op te sporen. Denk hierbij aan het genetisch profiel en eigenschappen te zien op beeldvorming.

Andere onderzoeken richten zich op vroege opsporing van tumoren bij patiënten met een genetisch risico, of naar opsporing van uitzaaiingen door naar het bloed van de patiënt te kijken. Deze technieken kunnen het opsporen van uitzaaiingen vergemakkelijken. Tenslotte wordt er gezocht naar nieuwe behandelingen, zoals naar mogelijkheden om het immuunsysteem van de patiënt tegen de tumor te gebruiken en om genetische kenmerken van de tumor te gebruiken voor doelgerichte chemotherapie (targeted therapy).

Veel studies vinden plaats binnen Europese en transatlantische samenwerkingsverbanden. Voor het uveamelanoom is dit de European Ocular Oncology Group, het Horizon2020 project [UM CURE](#), [The Cancer Genome Atlas project](#) en de American Joint Committee on Cancer. Voor retinoblastoom is dit de [European Retinoblastoma group](#), Europese translational cancer research (transcan-2), IRISC en de European Retinoblastoma Imaging collaboration. Daarnaast zijn er op het gebied van medische beeldvorming nauwe samenwerkingen met de technische universiteiten, zoals de TU Delft, en de industrie, zoals Philips Healthcare. Voor de studie naar secundaire tumoren bij retinoblastoom wordt internationaal samengewerkt, o.a. met het National Cancer Institute in Bethesda en het Memorial Sloan Kettering Center in New York (USA).

De onderzoeksgroepen van de oncologie zijn aangesloten bij de Europese netwerken voor zeldzame aandoeningen (European Reference Networks; ERN), PaedCan-ERN (Paediatric Cancers ERN), ERN EURACAN (ERN Rare Adult Solid Cancer) en ERN-EYE.

Een beknopt overzicht van de huidige studies in Nederlandse onderzoekscentra:

Diagnose

- De rol van mutaties en van de tumorsamenstelling bij het ontwikkelen van uitzaaiingen van uveamelanoom (Erasmus MC, OZR, LUMC).
- Karakterisering van het conjunctiva melanoom (LUMC, Erasmus MC, OZR).
- ROMS database voor registratie van kenmerken van UM patiënten en hun tumoren, alsmede de follow-up (Erasmus MC, OZR).
- Opzetten van een database voor familiair uveamelanoom (LUMC).
- Verbeterde differentiaaldiagnose voor intraoculaire laesies met behulp van kwantitatieve MRI (LUMC).
- Verbeteren van diagnostiek van het retinoblastoom en het verbeteren van de planning van behandelingen met oogspecifieke MRI en OCT (Amsterdam UMC, Erasmus MC, LUMC).
- Analyse van retinoblastomen op moleculair niveau (Amsterdam UMC).
- Nederlandse Retinoblastoom Register (Amsterdam UMC).

Risicoprofilering

- Ontwikkelen van een predictiemodel van metastasen van het uveamelanoom en conjunctivamelanoom o.b.v. genetica, epigenetica en MRI-biomarkers (Erasmus MC, OZR, LUMC).
- Identificatie van genen die een rol spelen bij de predispositie voor UM, en de rol van BAP1 mutaties bij secundaire tumoren (LUMC).
- Detectie van (epi)genetische factoren in UM en conjunctivamelanoom (Erasmus MC, OZR).
- Niet-invasieve detectie van hoog, intermediair en laag risico op uitzaaiingen bij patiënten met een uveamelanoom m.b.v. circulerend tumor DNA/circulerende tumor cellen/exosomen/metabolomics (Erasmus MC, OZR).
- Analyse van de rol van het ontstekingsinfiltraat bij ontwikkeling van het primaire oogmelanoom en metastasen (LUMC).
- Relatie tussen genmutaties in RB1 en andere genen en risico op Rb, trilateraal Rb, en tweede primaire tumoren (Amsterdam UMC).
- Identificatie van genen die een rol spelen bij de predispositie voor Rb, trilateraal Rb, en tweede primaire tumoren, naast de klassieke RB1 mutaties (Amsterdam UMC).
- Vroege retinoblastoom opsporen in bloedplaatjes, exosomen en circulerend tumor DNA (Amsterdam UMC).
- Multicenter studie naar genotype-fenotype correlatie van het retinaal hemangioblastoom (Erasmus MC/ OZR).

Ontrafelen ziektemechanismen

- Ontrafelen etiologie UM en conjunctiva melanoom o.b.v. (epi)genetica (Erasmus MC).
- Ontrafelen etiologie UM door middel van cellijn-modelsystemen met UM-specifieke mutaties (Erasmus MC/ OZR).
- Opzetten van een mutatie specifiek zebravismodel voor de pathofysiologie van UM (Erasmus MC/OZR).
- De invloed van pigment op tumorgedrag (LUMC).
- Rol van het immuunsysteem bij het gedrag van oogmelanomen (LUMC).
- Begrijpen van moleculaire routes ter ontwikkelen van geneesmiddelen specifiek voor conjunctiva melanoom of uveamelanoom (LUMC).
- Opzetten van een zebravis metastase model om nieuwe geneesmiddelen en immunologische reacties te testen (LUMC).
- Moleculaire carcinogenese van Rb (functional genomics) (Amsterdam UMC).
- Evaluatie en ontwikkeling van tumorspecifieke behandelingen voor Rb (Amsterdam UMC).
- OCT-technieken evalueren in een muismodel voor Rb (Amsterdam UMC).
- Ontrafelen etiologie en de ontwikkeling van een modelsysteem voor het retinaal hemangioblastoom (Erasmus MC).

Ontwikkelen van behandeling

- Opsporen van risicofactoren voor bestralingsgerelateerde complicaties (Erasmus MC, LUMC).
- Beoordelen van de rol van zuurstoftekort (oxymap imaging) bij ontwikkeling van bestralingsretinopathie bij uveamelanoom (LUMC).
- Verminderen van bestralingsretinopathie na bestraling in het hoofd-halsgebied door vroegtijdige opsporing. (Amsterdam UMC).
- Verbeterde doel bepaling bij radiotherapeutische behandeling van uveamelanomen met behulp van MRI (LUMC).
- Evaluatie en ontwikkeling van tumorspecifieke behandelingen in cellijnen en tumorkweken (o.b.v. genetisch profiel van de primaire tumor) (Erasmus MC/OZR/LUMC).
- Analyse van tumor-infiltrating lymphocytes uit primaire uveamelanomen en metastasen t.b.v. immunotherapie (LUMC).
- Opzetten stamcelkweken voor identificatie en verandering ontspoorde genen (LUMC).
- Trials voor targeted therapies bij patiënten met uitgezaaid conjunctiva- en uveamelanoom (LUMC).
- Ontwikkelen van cliploze protonen bestraling voor het oogmelanoom (LUMC).
- Verbetering van de stereotactische en protonbeam behandeling voor UM (Erasmus MC).
- Evaluatie en optimalisatie in screening voor UM (Erasmus MC/OZR).

Functieverbetering

- Verbeteren cosmetische resultaten van een kunstoog (Amsterdam UMC).

Sociale participatie

- Vergelijkingsstudie naar de kwaliteit van leven met behandeling met stereotaxie t.o.v. enucleatie bij uveamelanoom; vergelijken stereotactische radiotherapie t.o.v. protonbeam t.o.v. enucleatie (Erasmus MC, OZR).
- Vergelijkingsstudie naar de kwaliteit van leven met behandeling radioactieve plaque t.o.v. protonbeam (LUMC).
- Kwaliteit van leven bij retinoblastoom patiënten (Amsterdam UMC).
- Analyse van retinoquest, een studie naar de invloed van oogandoeningen op kwaliteit van leven en psychosociaal functioneren (Amsterdam UMC).
- Ontwikkeling patiënten dashboard voor uitwisseling van informatie tussen de patiënt en behandelend specialist met patiënt (tumor)-specifieke informatie (Erasmus MC, OZR).
- Participeert in de CURE UM Horizon 2020 samenwerking met ontwikkeling van websites en informatiebladen voor uveamelanoom (LUMC).
- www.retinoblastoom.nl, Patiëntenvereniging RBVN (Retinoblastoom Vereniging Nederland), 2-jaarlijkse Retinoblastoom patiënten dag op VUMC (Amsterdam UMC).

Contactpersonen per centrum:

Erasmus MC:	Dr. E. Kilic
LUMC:	Prof.dr. M.J. Jager
Amsterdam UMC:	Prof.dr. A.C. Moll
OZR:	Dr. A.D.A. Paridaens

Belangrijkste bevindingen met daarbij de impact afgelopen jaren

Door de vele patiënten met oogmelanoom speelt Nederland internationaal een baanbrekende rol bij het wetenschappelijk onderzoek naar deze tumor. Dit is o.a. mogelijk door de goede landelijke registratie en follow-up in Nederland.

Een in 2014 gepubliceerd artikel van Koopmans et al. heeft laten zien dat de BAP1 immunohistochemische kleuring uit te voeren is op tumorweefsel. In het kader van kostenbesparing in de zorg is deze test snel en goedkoop uit te voeren t.o.v. het maken van een mutatieprofiel. Daarnaast is de rol van de SF3B1 mutatie bij het vormen van late uitzaaiing aangetoond, hetgeen impact heeft op de screening van oogmelanoompatiënten.

Door de analyse van een groot bestand van patiënten met een oogmelanoom werd door het LUMC aangetoond dat bij prognosticering naast genetische factoren ook tumorgrootte een belangrijke rol speelt (Dogrusöz 2017). De genetische afwijkingen bepalen de immunologische samenstelling van het melanoomweefsel (Gezgin 2017), hetgeen consequenties kan hebben op het toepassen van immunotherapie.

Door de topkwaliteit van het genetisch en imaging onderzoek bij kinderen met Retinoblastoom levert het centrum van het Amsterdam UMC, ondanks de kleine patiënten aantallen, internationaal een zeer belangrijke bijdrage aan het verbeteren van beeldvorming en van de herkenning van genetische subgroepen. Dankzij de retinoblastoom database en lange follow-up is er meer kennis over de late effecten, zoals het optreden van tweede primaire tumoren. Het doel is vroegdiagnostiek van tweede primaire tumoren om zo de overleving te verbeteren. Hiervoor wordt ook internationaal samengewerkt.

Onderzoeksplan

Oogtumoren komen voor in en rond het oog en bedreigen niet alleen het zicht en de integriteit van het oog, maar brengen ook het leven van de patiënt in gevaar. Voor de behandeling van oogtumoren is een goede diagnostiek en planning van de behandeling ontzettend belangrijk. In de Kennisagenda van het NOG is als Top10 zorgevaluatie opgenomen; 'Wat is de optimale screeningsmethodiek en behandeling van oogmelanomen?' Deze vraag kan komende jaren beantwoord worden door de volgende onderzoekslijnen:

- Klinisch onderzoek (Randomized Clinical Trial, RCT) die de inzet van MRI bij vervolgen van behandelde uveamelanoom patiënten onderzoekt.
- Een klinisch onderzoek dat de optimale behandelingsstrategie, gebaseerd op kenmerken van de primaire tumor (genetisch, morfologisch, pigmentatie etc.) ontrafelt.
- Een Kwaliteit van Leven onderzoek (Quality of Life, QoL) onderzoek, gericht op de vraag of vroegdiagnostiek in het voordeel is voor de patiënt. Belangrijk hierbij is of vroegdiagnostiek ook de uitkomst op lange termijn voor de patiënt verandert.
- Uitbreiden retrospectief onderzoek met als doel personalised medicine: kenmerken van het primaire oogmelanoom koppelen aan uitkomsten van ziektebeloop om therapie strategie en screeningsfrequentie na behandeling te optimaliseren.
- Basaal onderzoek om de mogelijkheden van immunotherapie en personalised chemotherapie te onderzoeken.

Voor kinderen met Retinoblastoom is het belangrijk om te onderzoeken of het mogelijk is om d.m.v. (liquid) biopsy (bloedonderzoek, tumoronderzoek, liquoronderzoek of voorste oogkamerwater op tumorcellen en genetische afwijkingen) betere stadiering van retinoblastoom te hebben. Dit om optimale therapie te kunnen geven om het leven te behouden en voor de beste visus uitkomst met de minste late effecten.

Ook zal onderzoek zich richten op het bepalen of chemotherapie en/of frequente narcose op jonge leeftijd schadelijk is voor het cognitief functioneren en kwaliteit van leven van de patiënt. Onderzoek naar het inzetten van beeldvorming (MRI) voor diagnostiek van het oog en de hersenen is belangrijk om het nemen van de juiste therapeutische beslissingen te gaan ondersteunen.

Wat gaat het de patiënt opleveren?

Het doel van de verschillende onderzoekslijnen is het stellen van de diagnose in een eerder stadium, zodat er nog meerdere behandelopties zijn. Daarnaast heeft het onderzoek naar cliploze planning voor UM bestraling het effect dat er geen aanvullende operaties nodig zijn voor de behandeling van een melanoom.

Aangezien patiënten met uveamelanoom vaak overlijden aan metastasen, is het essentieel om een behandeling voor het voorkómen of behandelen van deze metastasen te ontwikkelen. Bij kinderen met Retinoblastoom wordt gestreefd naar het optimaliseren van de diagnostiek en de behandeling om het oog en het zicht te behouden, en tweede primaire tumoren te voorkomen of vroeg op te sporen.



5.2 Uveitis (ontsteking van binnenkant van het oog)

Ontstekingen binnen in het oog kunnen het zicht van een patiënt ernstig beïnvloeden en zelf in 10-15% van de gevallen leiden tot blindheid. In Nederland lijden ~20.000 mensen aan uveitis. Het betreft elke leeftijdsgroep met een piekleeftijd tussen de 20 en de 40 jaar. Kinderen maken 10% van de totale groep uit. Uveitis heeft een grote sociale impact, omdat het de beroepsuitoefening en kwaliteit van leven negatief kan beïnvloeden. Hierbij speelt het vaak chronische karakter van de ziekte met kans op slechtziendheid een belangrijke rol. Grofweg een derde van de uveitis gevallen wordt veroorzaakt door een infectie met een virus, bacterie, schimmel of parasiet. In andere gevallen is er sprake van een chronische ontsteking veroorzaakt door ontregeling van het afweersysteem (auto-immuniteit). Ondanks uitgebreide behandelingsmogelijkheden leidt uveitis toch nog vaak tot slechtziendheid omdat het onderliggende ziektemechanisme onvoldoende bekend is of uveitis te laat ontdekt wordt. Tegenwoordig zien we nieuwe vormen van uveitis ten gevolge van behandelingen tegen kanker of andere immuungemedieerde aandoeningen, wat secundaire uveitis genoemd kan worden. Deze behandelingen grijpen dusdanig aan in het immuunsysteem dat er auto-immuunaandoeningen ontstaan. Een voorbeeld is de behandeling met checkpoint inhibitors voor maligniteiten met uveitis als 1 van de bijwerkingen. Ook zien we uveitis ten gevolge van behandeling met dupilumab vanwege eczeem. Het uitbreiden van kennis over immuunrespons in het oog zal niet alleen de behandeling van uveitis ten goede komen maar ook bijdragen aan het voorkomen van secundaire vormen van uveitis. Scleritis is een ontsteking van de sclera en wordt vaak vanwege het inflammatoire aspect genoemd als men over uveitis spreekt. Diagnostische processen en behandeling komen in grote lijnen overeen met uveitis.

Diagnostiek en beeldvorming

De diagnostiek van uveitis is uitgebreid en afhankelijk van de lokalisatie in het oog. Veel vormen van uveitis zijn geassocieerd met een systeemziekte zoals sarcoïdose, ankyloserende spondylitis en de ziekte van Behçet. De diagnostiek bestaat uit een anamnese gericht op de oogziekte en eventueel onderliggende systeemziekte, oogheeskundig onderzoek en op indicatie algemeen lichamelijk onderzoek (door een internist/reumatoloog) en aanvullend onderzoek (zoals het meten van ontstekingsfactoren en/of het opsporen van de infectie of biomarkers die wijzen op een auto-immuunziekte in het bloed). Dit kan aangevuld met analyse van materiaal uit de voorste oogkamer of oogbol (glasvocht). Beeldvormende technieken die bij het stellen van de diagnose kunnen helpen zijn diverse testen van het oog (i.e. OCT, FAG en ERG) en andere beeldvormende testen zoals MRI, CT, of PET scan.

Behandeling

De behandeling van uveitis bestaat vooral uit het lokaal toedienen van ontstekingsremmers in de vorm van oogdruppels of een injectie rond of in het oog. Daarnaast wordt ook vaak systeemtherapie gegeven. Tot voor kort werd uveitis veelal behandeld met topicale en systemische steroïden met oogheelkundige bijwerkingen van cataract en glaucoom tot gevolg. De nieuwe inzichten zijn dat het vroegtijdig starten met systemische immunomodulerende medicatie, waaronder biologicals, uiteindelijk een betere visuele prognose heeft. De behandeling met systemische immunomodulerende medicatie wordt uitgevoerd door een multidisciplinair team van oogartsen, immunologen en reumatologen. In uitzonderlijke gevallen kan wanneer de troebelingen in het oog het zicht te veel beïnvloeden kan het oogvocht in het oog vervangen worden, mits de ontstekingsactiviteit langdurig onder controle is.

Het huidige onderzoek

Het onderzoek in Nederland richt zich op het ontrafelen van de onderliggende ziektemechanismen van uveitis om zo tot nieuwe behandelopties te komen. Dit omvat genetische studies in patiëntenpopulaties met specifieke vormen van uveitis, maar ook gedetailleerde analyses van het immuunsysteem van patiënten in diverse materialen, zoals tranen, oogvochten en bloed. Daarnaast is er onderzoek dat deze bronnen combineert, de 'systems immunology' waarbij alle lagen van het immuunsysteem ontrafeld worden en vervolgens met elkaar geïntegreerd door middel van netwerkanalyse en computermodellen. De genetische studies bij uveitis omvatten veelal HLA-typing van klasse I zoals HLA-B27 en HLA-A29, maar ook HLA-klasse II moleculen lijken een rol te spelen in uveitis. Naast HLA-moleculen spelen ERAP-moleculen een belangrijke rol in de communicatie van het immuunsysteem en de antigeenpresentatie. Nieuwe behandelstrategieën zouden op dit proces kunnen ingrijpen (uveitis onderzoek in het Horizon2020 project CAPSTONE richt zich hierop). Klinische studies richten zich op vooral op het doelmatig handelen, het optreden van complicaties bij uveitis en de kosteneffectiviteit van behandelingen. Het aanpassen van de huidige richtlijnen voor behandelaars en adviezen aan verzekeraars zijn hierbij belangrijke doelen van het klinisch onderzoek. Daarnaast lopen er meerdere onderzoeken naar kwaliteit van leven en sociaal/economische aspecten van uveitis mede op verzoek van de patiëntengroep uveitis van de oogvereniging. Een beknopt overzicht van de huidige studies:

Diagnose

- Klinische fenotypering voor het identificeren van risicofactoren voor slechte visuele prognose van uveitis en scleritis (Erasmus MC, UMCG, UMCU).
- Auto-retinale antistofbepalingen bij patiënten met auto-immunretinopathie en uveitis (Erasmus MC).
- Implementatie next generation sequencing op oogvocht voor verbetering diagnostiek van infectieuze uveitis (UMCU).
- Verbetering diagnostiek van tuberculose-geassocieerde-uveitis (Erasmus MC).
- Verbetering moleculaire diagnostiek voor het onderscheiden van uveitis en intraoculair lymfoom (Erasmus MC, UMCU, LUMC).

Risicoprofilering

- Genetische (GWAS) en epigenetica studies bij kinderen met uveitis (UMCU).
- Genetische (GWAS) studies bij volwassenen met niet-infectieuze uveitis (UMCU, Erasmus MC, OZR).
- Oorzaak van ontsteking in auto-immuun uveitis identificeren met functionele cellulaire CRISPR modellen van ontregelde afweer cellen van patiënten (UMCU).
- De latente infectie-cyclus van Mycobacterium tuberculosis in oogcellen (RPE) identificeren (Erasmus MC).
- Klinische in kaart brengen van uveitis door opportunistische infecties in HIV endemische gebieden (Erasmus MC, OZR).

Ontrafelen ziektemechanismen

- Systems Medicine; Moleculaire fenotypering met behulp van OMICs technologie en bioinformatica voor het ontrafelen van de onderliggende moleculaire mechanismen van auto-immuun uveitis in volwassenen en kinderen (UMCU).
- Identificatie van biomarkers in tranen, oogvocht en bloed voor moleculaire classificatie van auto-immuun en infectieuze uveitis, en scleritis (Erasmus MC, UMCU).
- Het in kaart brengen van de schade aan het netvlies door middel van electro retina gram (ERG) bij verschillende vormen van uveitis (UMCU).
- Ontrafelen van ziekte mechanismen door middel van klinische beeldvorming (imaging) in patiënten met uveitis (UMCU).
- De rol van microcirculatie in uveitis (UMCU).
- De relatie tussen retinale dystrofie en immuunfactoren (Bartimeus/UMCU).

Ontwikkeling van behandeling

- Ontwikkeling en validatie van disease-in-a-dish modellen voor het testen van small molecule inhibitors voor niet-infectieuze uveitis (UMCU).
- Predictiemedellen voor goed gebruik geneesmiddelen (biologicals) in kinderen met uveitis op basis van bloed biomarkers (UMCU).
- Ontwikkeling Personalized Care voor ooglymfoom op basis van moleculair/genetisch profiel (UMCU, Erasmus MC).
- First-in-men-trials op basis van uitkomsten van de System Medicine voor behandeling op maat in uveitis (UMCU).

Sociale participatie

- Onderzoek naar de kwaliteit van leven per uveitis diagnose categorie (UMCG).

Contactpersonen per centrum:

UMCU:	Prof dr. J.H. de Boer, Dr. J.J.W. Kuiper, Dr. A. Ossewaarde
Erasmus MC:	Prof. A. Rothova
OZR:	Drs. T.O.A.R. Missotten
UMCG:	Dr. L.I. Los

Belangrijkste bevindingen met daarbij de impact afgelopen jaren

Nederland speelt internationaal een vooraanstaande rol in de translationele immunologie, moleculaire diagnostiek en behandeling van niet-infectieuze uveitis. Op wetenschappelijk onderzoek gebaseerde nationale richtlijnen voor de behandeling en/of diagnostiek bij uveitis gerelateerde zorg maken toonaangevende multidisciplinaire zorg mogelijk.

Verscheidende onderzoeken binnen de translationele immunologie hebben biomarkers gevonden die patiënten vroeg kunnen identificeren met een verhoogd risico op systemische immunosuppressiva. In 2018 gepubliceerd artikel van Hiemcke-Jiwa et al. Beschrijft een gevoelige moleculaire test voor MYD88 mutaties die in voorste oogkamervocht (VOK) puncties kunnen worden gedaan voor diagnostiek bij ooglymfoom – deze test wordt momenteel gebruikt in de oogheelkundige diagnostiek in Nederland. Beter inzicht in risicoprofilering en ziektemechanismen van uveitis door o.a. onderzoek naar ziektemechanismen met moleculaire onderzoek (zoals autoantistoffen, HLA next-generation sequencing, de rol van ERAP in uveitis) heeft geleid tot identificatie van klinische subgroepen met als doel een betere gepersonaliseerde behandeling van uveitis.

Onderzoeksplan

De samenwerking tussen de centra biedt een uniek landelijk uveitis platform dat met behulp van o.a. high-throughput technologie (OMICS), uitgebreide klinische studies/data, functionele studies en bio-informatica de komende jaren kan inzetten op onderzoekszwaartepunten die direct voortkomen uit de 5 belangrijkste clinical unmet needs:

1. Vroege diagnose ter voorkoming van blindheid.
2. Voorspellen welke patiënten baat hebben bij welke behandeling (Personalized Care).
3. Het ziekteverloop nauwkeuriger te kunnen voorspellen.
4. Beter inzicht te krijgen in de complexe onderliggende ziektemechanismen.
5. Valideren van targets voor behandeling in preklinische functionele modellen (disease-in-a-dish).

Binnen de UMC's vindt samenwerking plaats op het gebied van uveitis en scleritis door multicenter studies om de studiepopulaties te vergroten. De bereidheid om samen te werken binnen de Landelijke uveitis werkgroep is groot. Daarnaast is er internationale samenwerking met NIH, UCAN CAN DU (Nederlands Canadese samenwerking op gebied van uveitis bij juveniele idiopathische artritis, en Multinational Interdisciplinary Working Group of Uveitis in Children).

Wat gaat het de patiënt opleveren?

Het doel van de eerdergenoemde onderzoeken is verbetering van diagnostiek, zodat vroegtijdig de juiste behandeling gestart kan worden met uiteindelijk een betere visuele prognose. Door het ziekteverloop beter te kunnen voorspellen kunnen patiënt en dokter veelal een betere keuze maken voor een (vaak langdurige) behandeling met kans op bijwerkingen. Het genetische risicoprofiel, biomarkers en een predictiemodel kunnen bijdragen aan het beter voorspellen van het ziektebeloop.

5.3. Glaucoom

Glaucoom is de belangrijkste oorzaak van irreversibele blindheid wereldwijd. Naar verwachting zullen er in 2040 ongeveer 112 miljoen mensen blind zijn geworden door glaucoom. Bij glaucoom treedt degeneratie op van de oogzenuw. De oorzaken van glaucoom zijn complex en tot op heden niet goed opgehelderd. Door het langzaam afsterven van de oogzenuw kan visuele informatie vanuit het oog de hersenen niet goed meer bereiken, waardoor er progressief verlies van het gezichtsveld en uiteindelijk ook gezichtsscherpte gaat optreden. De belangrijkste risicofactor voor het krijgen van glaucoom is een verhoogde oogdruk. De enige thans bewezen behandeling is verlagen van de oogdruk tot een niveau waarop geen verdere achteruitgang (gezichtsveldverlies) meer optreedt. Genezen van de ziekte is tot op heden niet mogelijk. Glaucoom komt meestal aan beide ogen voor en vaker op hogere leeftijd. In Nederland waren er in 2019 naar schatting in totaal 328.200 mensen met glaucoom bekend bij de huisarts. Het werkelijke aantal zal veel hoger zijn omdat de ziekte in het begin geen klachten geeft en helaas niet altijd in een vroeg stadium wordt opgespoord. Aangezien eenmaal opgetreden gezichtsvelduitval niet meer ongedaan gemaakt kan worden is vroegtijdige opsporing van glaucoom van groot belang.

Diagnostiek en beeldvorming

Het meten van de oogdruk, het in beeld brengen van de bouw van het oog en de oogzenuw en een gezichtsveldonderzoek vormen de belangrijkste diagnostische middelen voor een oogarts om glaucoom op te sporen.

Behandeling

Verlaging van de oogdruk kan in eerste instantie gedaan worden met oogdruppels en/of laserbehandeling. Als de gewenste verlaging van de oogdruk niet bereikt wordt en/of er nog steeds progressie van gezichtsvelduitval optreedt, wordt doorgaans een operatieve behandeling voorgesteld. Hierbij wordt de uitvloed van kamerwater (het inwendige oogvocht) uit het oog bevorderd. Dit kan onder meer worden gedaan door middel van het maken van een nieuw uitvoerkanaal van het eigen oogweefsel (trabeculectomie) of met een kunststof drain/implantaat.

Het huidige onderzoek

Glaucoomonderzoek in Nederland richt zich op alle facetten van de cirkel van kennis, waarbij samenwerkingen binnen Nederland veelvuldig gebruikt worden om analyses op zo groot mogelijke datasets uit te voeren.

Diagnose

- Diagnostiek van nauw kamerhoek glaucoom (MUMC).
- Relatie functie en structuur (OZR).
- Functionele diagnostiek bij de oudere glaucoompatiënt; nieuwe OCT segmentatietechnieken (UMCG).
- Nationaal Congenitaal Glaucoom centrum (Amsterdam UMC).

Risicoprofilering

- Risico en Prognostische modellen voor blindheid (Amsterdam UMC, MUMC).
- Identificeren van risicofactoren (biomarkers) voor glaucoom (Erasmus MC).
- In vivo monitoring RGC health and disease (MUMC).
- De rol van genetica bij screening op glaucoom; risicofactoren voor secundair glaucoom (UMCG).
- OHT tot perimetrisch glaucoom (OZR).
- Prevalentie en public health in Nepal (Amsterdam UMC).
- Kenmerken van glaucoom in Afrikaanse populaties (Erasmus MC).

Ontrafelen ziekte mechanismen

- Achterhalen cellulaire en moleculaire oorzaak (Amsterdam UMC).
- Bioinformatics and systems biology (MUMC).
- Glaucoom biomarkers in voorste oogkamer water en plasma (MUMC).
- Onderzoek naar de rol van het immuunsysteem bij glaucoomschade (LUMC).
- Gebruik stamcel-afkomstige menselijke retinale ganglioncellen en organoiden voor ziekte modellen (MUMC, Amsterdam UMC).
- Perfusie en neurodegeneratie kwantificeren en de waarde voor de kliniek bepalen (UMCG).
- Detectie van (epi)genetische afwijkingen (op het niveau van omics) in glaucoom (Erasmus MC).
- Genetische studies naar glaucoom in Afrikaanse populaties (Erasmus MC).

Ontwikkeling van behandeling

- Onderzoek naar verschillende chirurgische interventies voor glaucoom, incl. Minimally Invasive Glaucoma Surgery (OZR, Erasmus MC, MUMC).
- Uitkomst van glaucoomchirurgie bij secundair glaucoom (UMCG).
- Participatie in trials (Amsterdam UMC).
- Onderzoek naar invloed voeding en systemische medicatie op glaucoom (Erasmus MC).
- Stamcel-gebaseerde therapie (neuroprotectie, regenerative RGCs) (MUMC, Amsterdam UMC).

Functie verbetering

- Economische evaluaties gebaseerd op patiënten simulatiemodellen (MUMC).
- Value-based healthcare in glaucoma (MUMC).
- Doelmatigheidsonderzoek functionele diagnostiek: welke test, hoe vaak, wanneer, voor welke patiënt (UMCG).
- Perimetrie m.b.v. eye-tracking (Erasmus MC – Neurowetenschappen).
- Gevaardetectie in verkeer m.b.v. eye-tracking (Amsterdam UMC, Visio, CBR).

Sociale participatie

- Invloed van verlichting op het visueel functioneren van glaucoompatiënten – subjectief, objectief, en inrichting van huis en publieke ruimte; betere afstemming van revalidatie op wensen patiënt door betere revalidatie diagnostiek (UMCG).
- Taakdelegatie en transmurale oogzorg (OZR).
- Cognitief functioneren (Amsterdam UMC).
- Eye tracker test t.b.v. verkeersdeelname (Amsterdam UMC).
- Revalidatie (Visio/Bartiméus).

Contactpersonen per centrum:

Erasmus MC:	Dr. W.D. Ramdas
Amsterdam UMC:	Prof.dr. A.A.B. Bergen, dr. L.J. van Rijn
MUMC:	Prof.dr. H.J.M. Beckers
OZR:	Dr. H.G. Lemij
UMCG:	Prof.dr. N.M. Jansonius

Belangrijkste bevindingen met daarbij de impact afgelopen jaren

Het onderzoek in Nederland heeft afgelopen jaren de volgende resultaten geboekt:

- De indentificatie van tientallen genvarianten voor (endophenotypes van) glaucoom.
- Resultaten van conventionele en nieuwe vormen van glaucoomchirurgie.
- De rol van voeding bij glaucoom.
- Een methode om de ontwikkeling van retinale organoids te versnellen.
- Autonome disfunctie is geassocieerd met glaucoom, m.n. bij patiënten die antihypertensiva gebruiken.
- De associatie van niet-oogheelkundige neurovasculaire aandoeningen met de RNFL.
- Associatie van complement factoren met glaucoom (kamerwater/serum).
- Ogen met glaucoom hebben vaak een choroidale microvasculair drop-out.

Deze onderzoeksresultaten zorgen voor de meest optimale behandeling van de patiënt en heeft associaties met andere ziekten blootgelegd, die voor deze specifieke patiëntengroepen van belang kunnen zijn.

Onderzoeksplan

Diagnostiek, vroegdetectie en behandeling van glaucoom, met een zoveel mogelijk op maat gesneden behandelplan voor de individuele patiënt, zijn de belangrijkste onderzoekslijnen voor de komende jaren. Om de toegenomen hulpvraag het hoofd te kunnen bieden zijn ontwikkelingen op het gebied van artificiële intelligentie ook van belang. Naast oogdruppels komen andere toedieningswijzen voor medicatie in beeld. Huidige chirurgische technieken worden verfijnd, en nieuwe, minder invasieve en daardoor veiligere chirurgische behandelingen komen langzaam op de markt. Om komende decennia ook stamceltherapie voor glaucoom te kunnen gaan ontwikkelen is verbeterde detectie nodig, zowel op het gebied van beeldvorming van de oogzenuw (verbeterde optical coherence tomography (OCT)) als ook functioneel onderzoek (verbeterd gezichtsveldonderzoek). Het ontwikkelen van nieuwe apparatuur en nieuwe behandelmethoden vergt multidisciplinair onderzoek, waarbij oogartsen en oogonderzoekers nauw zullen samenwerken met productontwikkelaars uit andere disciplines, en met bedrijven.

Wat gaat het de patiënt opleveren?

Ondanks behandeling worden, zelfs in de westerse wereld, uiteindelijk nog steeds ongeveer 25% van de glaucoompatiënten aan een oog, en 10% aan beide ogen blind. Vroegere opsporing en tijdige en adequate behandeling moet ervoor zorgen dat minder mensen blind of slechtziend worden door glaucoom. Door gedegen onderzoek komt een oorzakelijke behandeling van glaucoom langzaam in beeld. Nieuwe diagnostische mogelijkheden en behandelingen kosten doorgaans veel geld. Deze kosten wegen echter ruimschoots op tegen de maatschappelijke kosten van slechtziendheid en blindheid.



5.4. Hoornvliesaandoeningen

Aandoeningen van het hoornvlies (cornea) tasten kunnen de helderheid of de vorm van het hoornvlies aantasten wat leidt tot verminderd zicht en zelfs blindheid. Ook kan een trauma het hoornvlies ernstig beschadigen. Keratoconus, Fuchse endotheeldystrofie, astigmatisme, en droge ogen zijn de meest voorkomende hoornvliesaandoeningen. Daarnaast kunnen infecties met een bacterie, virus, parasiet of schimmel het hoornvlies beschadigen.

Diagnostiek en beeldvorming

Voor de diagnostiek van hoornvliesaandoeningen kan de oogarts vele diagnostische middelen inzetten. De visuele inspectie van het hoornvlies d.m.v. een spleetlamp, een detail scan maken van het oppervlakte van het hoornvlies, en bij verdenking van een infectie op zoek gaan naar ziekteverwekkers zijn voorbeelden hiervan. Ten behoeve van onderzoek worden biomaterialen (bloed, weefsels dat vrijkomt bij operaties) van patiënten verzameld op diverse locaties in Nederland in biobanken verbonden aan de academische centra.

Behandeling

De laatste decennia is er veel vooruitgang geboekt bij het behandelen van hoornvliesaandoeningen. Vervormingen van het hoornvlies zoals bij keratoconus kunnen met lenzen gecorrigeerd worden en crosslinking kan helpen om verdere vervorming te voorkomen. Bij endotheeldystrofie of vergevorderde keratoconus kan een hoornvliestransplantatie uitgevoerd worden met donorweefsel. Hierbij kan gekozen worden voor het vervangen van het alle lagen van het hoornvlies of alleen de bindweefsellaag, waarbij alleen het zieke gedeelte van het hoornvlies vervangen wordt. Sinds de herontdekking van het lamellaire transplantaat in 2004 door het NIOS in Nederland, heeft de toepassing van deze techniek een grote vlucht genomen, zowel voor vervanging van de voorkant als voor de achterkant van het hoornvlies. Bij verschillende hoornvliesoperaties wordt een laser toegepast. Infecties kunnen lokaal of systemisch bestreden worden.

Voor de behandeling van oppervlakkige oogaandoeningen t.g.v. te geringe traanproductie of afwijkingen aan de oogleden zijn recent nieuwe middelen ter beschikking gekomen.

Het huidige onderzoek

Het cornea onderzoek in Nederland kent vele samenwerkingen in binnen- en buitenland. Er zijn grote Europese samenwerkingsverbanden, zoals het Horizon2020 project Arrest Blindness dat tot doel heeft de uitkomst van transplantaties te verbeteren en een kunsthoornvlies te ontwikkelen. Om patiëntenaantallen bij genetische studies te vergroten is er actieve samenwerkingen met o.a. de UK biobank en de Universiteit van Antwerpen (EMC, OZR). Er wordt verder samengewerkt in het Cornea Consortium, bestaand uit Nederlandse hoornvliesspecialisten, waar intussen meerdere publicaties uit zijn voortgekomen.

De verschillende onderzoeken in Nederlandse onderzoekscentra zijn:

Diagnose

- Verbetering beeldvorming van het voorsegment (MUMC).
- Europees cornea registratiesysteem (MUMC).
- Zelftriage Fuchse Endotheel Dystrofie (OZR).
- Droge ogen (UMCG).
- Gradering van Fuchse Endotheeldystrofie (RUMC).
- Gradering, progressie van keratoconus dmv imaging (Erasmus MC, OZR).
- Telemedicine/oogzorg op afstand (UMCU).
- Vroegtijdige opsporing van afstoting (NIIOS).
- Oogheelkundig onderzoek op afstand ('e-device').

Risicoprofilering

- Classificatie en detectie van progressie van keratoconus (EMC, OZR).
- Stagering van keratoconus (EMC, OZR, MUMC, UMCU).
- Risicofactoren voor droge ogen (UMCG).
- Genetische risicofactoren Fuchse Endotheeldystrofie (RUMC, Erasmus MC, MUMC).
- Genetisch (familie)onderzoek in Keratoconus (EMC, OZR).
- HSV keratitis: asymptomatische afstoting (Erasmus MC, OZR).
- Genetische determinatie van Acanthamoeba species in keratitis (OZR, Maasstad, RUMC, UMCU, UMCG, MUMC).

Ontrafelen ziektemechanismen

- (Epi)genetisch onderzoek in keratoconus (EMC, OZR).
- Mechanisme van keratoconus (MUMC).
- Genetica van droge ogen en ziekte van Sjögren (UMCG).
- Glycolyseringsproblemen bij Syndroom van Peters-plus (RUMC).
- Corneal/keratoconus immunology, hsv keratitis, atopie/constitutioneel eczeem (UMCU).
- Epitheliale HSK recidieven en locatie (Erasmus MC, Amphia).

Ontwikkelen van behandeling

- Nieuwe crosslinking techniek, trial-evaluatie corneatransplantatie technieken, stamcel therapie (MUMC).
- OPTIMISE-Studie voor bepalen optimale therapie bij corneatransplantaties (MUMC).
- Modelleren kosten en effecten van behandelstrategieën corneatransplantaties (MUMC).
- Verbetering anterieure en posterieure lamellaire noorvliestransplantaties (NIIOS).
- Toepassing onlay Bowmanmembraan voor hoornvliesandoeningen (NIIOS).
- Cell-replacement therapieën ontwikkelen (NIIOS).
- Stamceltransplantatie en genterapie onderzoek toepasbaar voor corneaschade (MUMC).
- Indicatoren triple behandeling, dmek/dsek transplantatie techniek (OZR).
- Allogene serum oogdruppels, behandeling cornea infecties (RUMC).

- iOCT imaging, Artificial Intelligence in CXL, machine learning in keratoconus en transplantatiedata (UMCU).

Functie verbetering

- Efficiënter gebruik van donorweefsel (NIIOS, LUMC).
- Kosten-effectiviteit transplantaties (MUMC).
- Kosten effectiviteit studies voor corneale crosslinking (UMCU).

Sociale participatie

- Validatie van patiënt-gerapporteerde uitkomsten (patient reported outcomes; PROMS) (Amsterdam UMC).
- Kwaliteit van leven studies – algemeen (Amsterdam UMC).
- Kwaliteit van leven-studies bij droge ogen (UMCG).
- Kwaliteit van leven bij corneale crosslinking (UMCU).
- Kwaliteit van leven, mentaal welbevinden, en participatie (Amsterdam UMC).

Contactpersonen per centrum:

LUMC:	Prof.dr. M.J. Jager
NIIOS:	Dr. S. Oellerich
MUMC:	Prof.dr. R.M.M.A. Nuijts
Amsterdam UMC:	Dr. I.J.E. van der Meulen
UMCG:	Drs. R.H.J. Wijdh
UMCU:	Dr. R. Wisse/Dr. J.J. W. Kuiper
OZR:	Dr. A.J.M. Geerards
Erasmus MC:	Dr. B.T.H. van Dooren
RUMC:	Dr. C.A. Eggink
Amphia:	Dr. B.T.H. van Dooren

Belangrijkste bevindingen met daarbij de impact afgelopen jaren

De ontwikkeling van anterieure en posterieure hoornvliestransplantatietechnieken door het NIIOS heeft de wereld van de hoornvliestransplantaties geheel veranderd. Voorheen werden full-thickness transplantaties verricht, nu wordt alleen het aangetaste weefsel vervangen. Gerandomiseerde klinische trials hebben de verschillende posterieure technieken met elkaar vergeleken. Een grote genetische studie voor keratoconus, in samenwerking Europese onderzoeksgroepen, zoals de UK biobank, hebben meer inzicht gegeven in de processen die een rol spelen bij het ontstaan van deze hoornvliesaandoening.

Onderzoeksplan

Het ophelderen van ziektemechanismen en de genetische basis van verschillende hoornvliesaandoeningen zal leiden tot nieuwe onderzoekslijnen voor het ontwikkelen van nieuwe therapeutische mogelijkheden. Daarnaast zal het basaal wetenschappelijk onderzoek zich vooral gaan richten op regenerative medicine voor de cornea. Het intensiveren van de aansluiting bij initiatieven als Organ on a Chip zal de kennis op dit nieuwe vakgebied verbreden en het verder uitbreiden van onderzoek naar weefselsystemen. Het kennishiaat over de optimale immunotherapie na corneatransplantaties (één van de NOG kennisagenda vragen) zal komende jaren onderzocht gaan worden door het raadplegen van het transplantatieregister in combinatie met het doen van prospectieve trials die zich richten op deze vraag. Verder zal er worden gewerkt aan vroegtijdigere herkenning van afstoting en het verder optimaliseren van het gebruik van donorweefsels.

Wat gaat het de patiënt opleveren?

Idealiter leidt het onderzoek tot vroegopsporing van hoornvlies aandoeningen ter voorkoming van slechtziendheid. Het vinden van genetische factoren en biomarkers (bijv. in tranen) zal hier een bijdrage aan leveren. Verder zullen de technieken verder verbeteren en daarmee operaties voorkomen worden. Door beter inzicht in de pathogenese van ziekten zullen interventies eerder plaatsvinden, zoals bijv. bij ziekten van het oogoppervlak en de oogleden, die leiden tot chronische irritatie. Hier zullen nieuwe geneesmiddelen voor worden getest.

5.5. Lens en Refractiechirurgie

Het hoornvlies, de lens en de lengte van het oog bepalen de breking van het licht en de plek waarop de lichtstralen samenvallen op het netvlies. Als het brandpunt van de lichtstralen voor of achter het netvlies valt, is correctie met een bril nodig om het beeld alsnog op het netvlies te projecteren en scherp te kunnen zien. Als de ooglenzen troebel worden (staar/cataract) ontstaat een wazig beeld. Dit kan optreden als aangeboren afwijking, maar meestal ontstaat bij veroudering.

Diagnostiek en beeldvorming

Voor het meten van de refractie hebben de opticiens en de oogarts meerdere methoden en apparaten ter beschikking. Zo kan de kromming van het hoornvlies en de lengte van het oog opgemeten worden en met lenzen kan de juiste brilsterkte bepaald worden. Met een spleetlamp kan beoordeeld worden of er afwijkingen aan het hoornvlies of de lens zijn.

Behandeling

De staaroperatie is de meest voorkomende operatie in Nederland. De ingreep vindt ongeveer 175.000 keer per jaar plaats. Meestal wordt een monofocale intraoculaire lens (IOL) geïmplant, waarbij de patiënt op één afstand scherp kan zien. Voor het corrigeren van refractieafwijkingen na cataractoperatie worden meestal een (lees)bril of contactlenzen gebruikt. Multifocale kunstlenzen maakt het mogelijk om geen aparte leesbril nodig te hebben na de operatie. Bij (forse) refractieafwijkingen zonder staar is het mogelijk om een extra kunstlens in het oog te plaatsen (fake IOL) of de natuurlijke lens te vervangen door een kunstlens.

Staar bij kinderen

Staar en andere lensafwijkingen bij kinderen zijn zeldzaam maar hebben, indien niet tijdig opgespoord en behandeld, een belangrijke en levenslange impact op kind, ouders en gemeenschap. Het belemmert de ontwikkeling van het zien, een proces dat al heel snel onomkeerbaar is. In Nederland is daarom veel aandacht voor tijdige detectie, hetgeen gebeurt op het consultatiebureau volgens de werkwijze die vastgelegd is in de richtlijn “Opsporen oogafwijkingen 2019”. Ook kinderartsen moeten een rol gaan spelen bij de kinderen die de reguliere screening missen.

De behandeling kan bestaan uit het geven van een bril en afplakken van een oog of uit een (bij kinderen complexe) staaroperatie. Het kinderoog groeit tot ongeveer het 13e jaar. Dit betekent dat de refractie verandert en het dus niet mogelijk is de ideale lenssterkte te implanteren. Ook verliezen zij de mogelijkheid om dichtbij scherp te kunnen zien (accommodatie). Kinderen zullen dus altijd een bril of contactlens nodig hebben die met enige regelmaat aangepast moet worden om goed te kunnen zien en de visuele ontwikkeling te stimuleren. Heel jonge kinderen worden eerst gecorrigeerd met een contactlens en krijgen later, als het oog meer uitgegroeid is, een implantlens.

Voor alle kinderen met staar geldt dat zij jaren onder controle blijven om te zorgen voor een optimale correctie, behandeling van amblyopie en om complicaties op lange termijn zoals glaucoom op te sporen. Veel onderzoek is en wordt gedaan naar de juiste leeftijd voor lensimplantatie. Ook lopen onderzoeken naar speciale lenssystemen of operatietechnieken, die op het probleem van de groei van het oog kunnen anticiperen, maar die hebben tot op heden geen oplossing gevonden. Recent is een Europees register voor pediatrische cataract, EuReCCa (European Registry of Childhood Cataract), in het leven geroepen. Dit register zal klinisch onderzoek naar de uitkomsten van cataractchirurgie bij kinderen op grote schaal mogelijk maken

Het huidige onderzoek

Qua onderzoek is het areaal van de lens en refractiechirurgie een klein vakgebied binnen de oogheelkunde in Nederland, maar aangezien er zo veel operaties plaatsvinden, is de impact voor de patiënt en de samenleving groot. Binnen Nederland zijn er vele samenwerkingen tussen academische centra en perifere ziekenhuizen op het gebied van onderzoek naar cataract- en refractiechirurgie. Deze samenwerkingen zijn belangrijk omdat veel van de klinische praktijk plaatsvindt bij de perifere ziekenhuizen, terwijl het onderzoek zich grotendeels concentreert bij de academische centra.

De verschillende onderzoeken in Nederlandse onderzoekscentra zijn:

Diagnose

- Lange termijn uitkomsten van Phake Intraoculaire lens implantatie (LUMC, MUMC).
- Effect van refractie correctie op perifere visus (LUMC).
- Pathofysiologie van negatieve dysfotopsie (LUMC).
- Anterior segment beeldvorming (OCT, aberrometrie) (MUMC).
- Strooilicht onderzoek als indicator visuele functie en decision making (OZR, Amsterdam UMC).
- Anterior segment imaging (keratometrie in relatie tot aberrometrie) (UMCG).

Risicoprofilering

- Epidemiologie dysfotopsie na cataract- en refractiechirurgie (MUMC).

Ontrafelen Ziektemechanismen

- Ontrafelen pathofysiologie van nastaar en accommodatie (UMCG).
- Infantiel cataract bij GSL mutatie (UMCU).
- Herkomst van halo's in multifocale intraoculaire lenzen (AMPHIA+TUDELFT).

Ontwikkelen van behandeling

- Virtuele refractiechirurgie voor het voorkomen van negatieve dysphotopsia (LUMC).
- Behandeling van kinderen met staar (LUMC).
- Trials multifocale en torische IOLs; innovatieve FS laser chirurgie; pharmacotherapie bij cataractchirurgie en presbyopie; ontwikkeling robotchirurgie en 3-D technologie (MUMC, ETZ).
- Pharmacotherapie bij cataractchirurgie (OZR, MUMC).
- Customised IOL design (UMCG).
- Trial naar het gebruik van Clareon of Vivinex Monofocal Intraocular Lens (AMPHIA, MUMC, ETZ).
- Trial naar het gebruik van intraoculaire multifocale lens (AMPHIA, in samenwerking met industrie).
- Optimalisatie van patiënt flow na cataract chirurgie door AI-driven teleconversatie (MUMC).
- Visus- en refractiemeting bij cataractchirurgie d.m.v. online remote testing (UMC, MUMC).

Functieverbetering

- Kosteneffectiviteit en validatie van patiënt-gerapporteerde uitkomsten (patient reported outcomes; PROMS) van simultane bilaterale cataractchirurgie (MUMC).
- Kwaliteitsevaluatie en validatie van patiënt-gerapporteerde uitkomsten (patient reported outcomes; PROMS) van cataract chirurgie (OZR).
- Validatie van Patient-Reported Spectacle Independence Questionnaire (PRISIQ) (AMPHIA).

Sociale participatie

- Kwaliteit van leven onderzoek naar simultane bilaterale cataractchirurgie (MUMC).
- Thuiszorg evaluatie na cataractchirurgie (OZR).

Contactpersonen per centrum:

LUMC:	Prof.dr. G.P.M. Luyten
MUMC:	Prof.dr. R. Nuijts, Dr. M.M. Dickman
OZR:	Dr. P.W.T. de Waard
AMPHIA:	Dr. N. J. Reus
UMCG:	Drs. R.H.J. Wijdh
UMCU:	Dr. R. Wisse
ETZ:	Dr. O. Goslings

Belangrijkste bevindingen en impact van onderzoek afgelopen jaren

Wat is het beste perioperatieve beleid rondom een cataractoperatie? De ESCRS PREMED studie onderzocht de optimale medicatie rondom een staaroperatie, ter preventie van cystoïde maculaoedeem (CMO). CMO is een zwelling van het netvlies die kan leiden tot slechter zicht en verminderd contrastzien, waardoor het postoperatieve herstel langer duurt. Om CMO na een staaroperatie te voorkomen worden ontstekingsremmende oogdruppels voorgeschreven. Uit de resultaten van de PREMED-studie blijkt dat een combinatie van steroïde en niet-steroïde (NSAID) oogdruppels de beste preventieve behandeling is. Bij patiënten die met één van beide medicijnen werden behandeld, was de kans op het ontwikkelen van CMO 2.6-3.7 keer hoger, ten opzichte van patiënten die beide oogdruppels kregen. Patiënten met diabetes hebben een verhoogd risico op het ontstaan van CMO postoperatief, vooral wanneer er ook sprake is van netvliesschade door diabetes, genaamd diabetische retinopathie. Deze patiënten kunnen aan het eind van de operatie een extra injectie met een ontstekingsremmend middel (triamcinolon acetonide) krijgen, waardoor het risico verder kan worden verlaagd. Deze behandeling wordt vooralsnog niet geadviseerd als standaardmedicatie bij alle diabetes die een staaroperatie ondergaan, maar kan op individuele basis worden gebruikt als de voordelen van triamcinolon opwegen tegen de risico's van het medicijn.

Normaal gezien wordt eerst een oog geopereerd en twee weken later het andere oog. In sommige landen worden steeds vaker beide ogen van de patiënt direct na elkaar op dezelfde dag geopereerd, maar in Nederland wordt dat nog niet geadviseerd. De voordelen van beide ogen op dezelfde dag opereren zijn dat mensen in een keer van de staaroperatie af zijn en daardoor ook minder vaak naar het ziekenhuis hoeven te komen iets wat helemaal nu tijdens corona wenselijk is. Het is ook zo dat mensen na de operatie minimaal drie weken druppels mee naar huis krijgen waarbij ook thuiszorg nodig is. Door beide ogen op dezelfde dag te opereren kan de zorg efficiënter en goedkoper ingericht worden. De kostenbesparing kan oplopen tot tientallen miljoenen euro per jaar. De BICAT-NL studie wordt momenteel uitgevoerd in tien ziekenhuizen in Nederland. Patiënten worden ingeloot voor operatie aan beide ogen op dezelfde dag (ISBCS, immediate sequential bilateral cataract surgery) ofwel de ogen één voor één opereren met twee weken ertussen (DSBCS, delayed sequential bilateral cataract surgery). De uitkomstmaten van het onderzoek zijn bij hoeveel procent van de patiënten de brilsterkte na de operatie binnen +/-0.5D van de geplande sterkte viel, het zicht, het optreden van complicaties, PROMs en kosteneffectiviteit. In totaal worden er 865 patiënten in deze gerandomiseerde studie geïnccludeerd. De resultaten van dit onderzoek kunnen gebruikt voor aanpassing van de nationale richtlijn cataract.

Een (Matlab) simulatiemodel van een oog met een diffractieve multifocale IOL kan inzicht geven in de optische bijwerkingen die patiënten ervaren na implantatie van een dergelijke IOL. Vervolgonderzoek zal mogelijke verbeteringen onderzoeken.

Voorlopige resultaten van de studie In Vivo Straylight of Clareon/Vivinex IOLs zijn dat strooilicht na een cataractoperatie al na één week stabiel is. Deze kennis helpt om patiënten goed te informeren over de verwachtingen na een cataractoperatie. Maar ook om toekomstige studies beter te kunnen plannen. De studie loopt nog verder om te achterhalen wat eventuele oorzaken zijn van resterend strooilicht na een cataractoperatie.

Meerder centra in Nederland nemen deel aan de internationale registratie van uitkomsten van de Vivity Extended-Depth-of-Focus IOLs. De eerste resultaten laten zien dat deze lens goede brilonafhankelijkheid voor veraf en tussenafstand geeft.

De Nederlandse versie van de Patient Reported Spectacle Independence Questionnaire (PRSIQ-NL) meet het brilgebruik van een persoon. Op dit moment wordt de validatie uitgevoerd in 400 deelnemers. Deze vragenlijst zal gebruikt kunnen worden om de patiënttevredenheid te meten en de uitkomst van nieuw te ontwikkelen IOLs te kunnen vergelijken.

Onderzoeksplan

Vanwege de specialistische kennis en hoge ontwikkelingskosten is voor het ontwikkelen van nieuwe lenzen een goede wisselwerking tussen de clinici en de industrie van groot belang. De huidige cataractregistratie in Nederland is ontwikkeld in samenwerking met de European Registry of Quality Outcomes for Cataract and Refractive Surgery (EUREQUO). Het aanpassen van deze registratie op sommige punten (bijv. registratie (bij de bron) van medicatiegebruik en patiënten gerapporteerde uitkomsten, PROMS) kan helpen om met deze database het kennishiaat: 'wat is de beste perioperatieve beleid bij een cataractoperatie' te kunnen beantwoorden.

Een manier om astigmatisme tijdens de staaroperatie te corrigeren is het implanteren van een torische kunstlens. Torische kunstlenzen worden in Nederland op dit moment alleen vergoed bij hoog astigmatisme (> 4.5 dioptrie), terwijl de overgrote meerderheid van de patiënten die een staaroperatie ondergaan een laag astigmatisme (≤ 1.5 dioptrie) heeft. Ontwikkelingen op het gebied van beeldvorming (meting van de kromming van de posterieure cornea met behulp van cornea tomografie, digitale intra-operatieve markering), biometrie (formules voor de berekening van IOL-sterkte) en de beschikbaarheid van torische kunstlenzen met lage cilinders maken het technisch mogelijk om laag astigmatisme te corrigeren. Er is echter op dit moment nog onvoldoende onderzoek gedaan naar de grenswaarde wanneer een torische kunstlens de voorkeur heeft boven een niet-torische kunstlens. Het NOG heeft deze onderzoeksvraag geprioriteerd in de Kennisagenda 2020.

Wat gaat het de patiënt opleveren?

Het speerpunt van het vakgebied van lens en refractiechirurgie is om de oudere bevolking zoveel mogelijk brilvervrijheid te geven. Zo kunnen multifocale lenzen de kwaliteit van leven voor ouderen aanzienlijk verbeteren, zeker voor ouderen die aan aandoeningen als de ziekte van Parkinson en dementie leiden. Daarnaast zal het optimaliseren van het perioperatieve beleid van cataractoperatie de kans op complicaties bij staaroperaties verlagen. Om de kwaliteit van cataractchirurgie te bewaken is er vanuit diverse gremia behoefte om het succes van de operatie in getal weer te geven. Visus blijkt zeker niet de beste objectieve parameter te zijn. Subjectieve parameters zijn onvoldoende gevalideerd en de relatie ervan met objectieve parameters is onvoldoende onderzocht. De indicatiestelling voor cataractchirurgie is momenteel gebaseerd op klachten van de patiënt, spleetlamponderzoek (opaciteit van de lens) en visusdaling. In sommige gevallen is de indicatie niet eenduidig, bijvoorbeeld patiënten met visuele klachten zonder visusdaling. Strooilichtmeting is hierbij van toegevoegde waarde en kan de postoperatieve uitkomsten (gezichtsscherpte en kwaliteit van zien) beter voorspellen dan PROMs. Strooilichtmeting is een betrouwbare en reproduceerbare manier om visuele klachten te objectiveren. In combinatie met spleetlamponderzoek en visusmeting kan strooilichtmeting bijdragen aan het voorspellen van uitkomsten na cataractchirurgie. Er is behoefte aan consensus m.b.t. de kosteneffectieve threshold voor cataractoperatie gezien de toename van cataractoperaties en de stijgende zorgkosten enerzijds en de besparingen die cataractchirurgie met zich meebrengt (bijv. voorkomen van vallen bij ouderen, verkeersveiligheid en kwaliteit van leven) anderzijds. Er is meer onderzoek nodig om het potentieel van strooilichtmeting in combinatie met visusmeting op maatschappelijk niveau te realiseren.



5.6. Leeftijdsgebonden maculadegeneratie en centrale sereuze chorioretinopathie

Leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD, age-related macular degeneration, oftewel AMD) is een van de belangrijkste oorzaken van het verlies van gezichtsvermogen bij ouderen in de westerse wereld. LMD is een aandoening van het centrale gedeelte van het netvlies, oftewel de macula. Vanwege de veroudering van de bevolking zal het aantal mensen met LMD de komende jaren toenemen. Onderzoek heeft uitgewezen dat LMD een complexe, multifactoriële aandoening is waarbij zowel genetische- als leefstijlfactoren belangrijk zijn. De ziekte kent verschillende stadia. Het vroege stadium kenmerkt zich door ophopingen onder het netvlies (drusen) die het zicht meestal weinig of niet beïnvloeden. Wanneer de vroege vorm overgaat in late LMD gaat dit gepaard met schade aan het netvlies, wat ernstige slechtziendheid veroorzaakt met een enorme impact op de kwaliteit van leven. Er zijn twee hoofdvormen van late LMD: de neovasculaire ('natte') LMD en de vergevorderde droge LMD ('geografische atrofie'). Late LMD komt voor bij 0.1% van de mensen tussen 55-60 jaar en loopt op naar 13% van de mensen boven de 85 jaar. Hiermee is het de meest voorkomende vorm van onomkeerbare slechtziendheid bij 55-plussers in de Westerse wereld. Een goede leefstijl (gezonde voeding, niet roken en regelmatig bewegen) en het slikken van specifieke voedingssupplementen met een hoog gehalte aan antioxidanten verlaagt de kans op het krijgen van late LMD.

Een specifieke en relatief veel voorkomende macula aandoening is centrale sereuze chorioretinopathie (CSC), gekenmerkt door vochtlekkage in de macula die met name bij relatief jonge mannen voorkomt. Nederlandse onderzoekscentra zijn toonaangevend in het onderzoek naar LMD en CSC in brede zin, van genetische risicoprofilering tot behandeling.

Diagnostiek en beeldvorming

Het in beeld brengen van het netvlies met behulp van diverse apparaten en methoden (OCT, fundusfoto, angiogram) helpt de oogarts om de te bepalen of iemand LMD of CSC heeft en of behandeling mogelijk is. Automatische gradering van beeldvorming zal in de nabije toekomst de oogarts hierin bijstaan. Uit onderzoek blijkt dat het mogelijk is om met een risicoprofiel waarin leefstijl, genetica en kenmerken van het netvlies samen bekeken worden, een voorspelling te doen over de kans dat iemand LMD zal ontwikkelen. Deze 'personalized medicine approach' is vooral belangrijk voor patiënten met een voorstadium van de ziekte en familieleden van patiënten. Het zal deze personen kunnen helpen hun leefstijl aan te passen en vroege kenmerken van de ziekte te herkennen.

Behandeling

Alleen voor de neovasculaire ('natte') vorm van eindstadium LMD is momenteel behandeling mogelijk, bestaande uit herhaalde bloedvat-remmende injecties in het oog. De injecties remmen de bloedvatvorming in het netvlies af, wat voor verbetering van het zicht zorgt. Helaas zijn de effecten maar tijdelijk en treedt verslechtering van de gezichtsscherpte na een paar jaar toch vaak op. Voor de droge vorm van eindstadium LMD (geografische atrofie) is momenteel geen behandeling mogelijk. Voor CSC is er internationaal veel controverse

omtrent de behandeling, hoewel - mede op basis van toonaangevende Nederlandse studies - de photodynamische therapie (PDT) een steeds prominentere rol vervult. Er lijken echter weinig of geen effectieve alternatieven voor PDT-behandeling te zijn in het geval van CSC.

Het huidige onderzoek

Het onderzoek naar LMD en CSC in Nederland gebeurt veel in nationale en internationale multicenter studies. Door het analyseren van genetische en leefstijl factoren bij grote aantallen patiënten en controlepersonen, kunnen vraagstukken over de risicofactoren van deze ziektebeelden beantwoord worden. Basaal onderzoek in innovatieve celmodellen en systemen, in combinatie met moleculair onderzoek, geeft nieuwe inzichten in ziektemechanismen en mogelijke nieuwe therapeutische aangrijpingspunten. Ook het ontwikkelen van automatische gecombineerde analyses van beelden (multimodal imaging) door artificiële intelligentie (o.a. 'deep learning' technieken) is een belangrijk speerpunt binnen dit onderzoek, maar ook nieuwe vormen van therapie, zoals stamceltherapie, worden ontwikkeld.

De verschillende onderzoeken in Nederlandse onderzoekscentra zijn:

Diagnose

- Ontwikkeling van betere software voor automatische beeldverwerking (RUMC, Erasmus MC).
- Ontwikkeling centrum voor analyse beeldvorming bij behandeling (Erasmus MC).
- Genotype-fenotype analyse (LUMC/Amsterdam UMC, RUMC, OZR).
- Onderzoek naar klinische kenmerken van centrale sereuze chorioretinopathie (LUMC, Amsterdam UMC, RUMC, OZR).

Risicoprofilering

- Studies naar natuurlijk ziektebeloop LMD (Amsterdam UMC, RUMC, ErasmusMC).
- Voorspellende biomarker test voor LMD (RUMC, Erasmus MC).
- Genetische risicofactoren LMD (RUMC, ErasmusMC, LUMC, Amsterdam UMC, OZR).
- Biomarkers in het bloed, waaronder complement en lipiden bij LMD (Erasmus MC, LUMC/Amsterdam UMC, RUMC).
- Onderzoek naar risicoprofielen (klinisch, serologisch, genetisch) van centrale sereuze chorioretinopathie (LUMC, Amsterdam UMC, RUMC, OZR).
- Genotypering voor anti-VEGF respons in AMD (Amsterdam UMC).
- Risicoprofielen opstellen voor ontwikkeling van CNV in 2e oog bij LMD (RUMC).

Ontrafelen van ziektemechanismen

- Ziektemechanismen bij ontwikkelen CSC (LUMC, Amsterdam UMC).
- Ziektemechanismen in LMD, in het bijzonder het complement systeem (RUMC).
- Cellulaire modelsystemen voor LMD en CSC, gebruikmakend van stamcellen die omgezet worden in netvlies, pigment epitheel en choroidea (RUMC, LUMC/Amsterdam UMC).
- Effect van voedingssupplementen, waaronder luteïne, op LMD (MUMC).

- Systems biology: integratie van verschillende grootschalige omics technieken (UMCU, RUMC).
- Onderzoek naar targets voor anti-angiogenese therapie in neovasculaire AMD (Amsterdam UMC).

Ontwikkelen van behandeling

- Deelname aan/opzetten van klinische trials voor LMD en CSC (Amsterdam UMC, LUMC, RUMC, Erasmus MC, OZR, ETZ).
- Ontwikkeling van stamceltherapie m.b.v. retinal organoids en 3D bioprinting (Amsterdam UMC).
- Onderzoek naar de beste strategie voor leefstijlverandering bij AMD patiënten (AMD-LIFE trial, Erasmus MC).

Functieverbetering

- Validatie leestesten, contrast zien onderzoek t.b.v. diagnostiek en monitoring (Amsterdam UMC).
- Kijkstrategieën bij lezen (RUMC, Bartiméus, Visio).
- Revalidatie (Bartiméus/Visio).

Sociale participatie

- Ontwikkeling patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) (Amsterdam UMC).
- Ontwikkeling interventies kwaliteit van leven (mental (e-)health), kosten effectiviteitsstudies, kwaliteit van leven studies (Amsterdam UMC, MUMC).
- Ontwikkelen technologieën (Bartiméus/Visio).
- Bijdrage van LMD aan blindheid (Erasmus MC).

Contactpersonen per centrum:

Erasmus MC:	Prof.dr. C.C.W. Klaver
RUMC:	Prof.dr. A.I. den Hollander; Prof.dr. C.B. Hoyng; Dr. Y.T.E. Lechanteur; Dr. S. Yzer
LUMC:	Prof.dr. C.J.F. Boon
Amsterdam UMC:	Prof.dr. C.J.F. Boon / Prof.dr. A.A.B Bergen / Prof.dr. R.O. Schlingemann
MUMC:	Prof.dr. C.A.B. Webers, Dr. T. Berendschot
UMCU:	Dr. R. van Leeuwen
OZR:	Dr. L.I van den Born, Dr. J. Martinez
Bartimeus/Visio:	Prof.dr. M.M. van Genderen
ETZ:	Dr. J. van Lith-Verhoeven

Belangrijkste bevindingen en impact van onderzoek afgelopen jaren

Nederlandse onderzoekscentra voor LMD en CSC hebben de afgelopen jaren een toonaangevende rol vervuld in het onderzoek op deze onderwerpen, van basaal onderzoek tot behandeling. Hierbij was sprake van met name unieke investigator-initiated studies, maar

ook deelname aan toonaangevende industrie-gesponsorde randomized controlled behandeltrials.

1. Vroegtijdige diagnose en preventie

O.a. identificatie van verschillende genetische- en andere risicofactoren op het vlak van LMD en centrale sereuze chorioretinopathie, automatische beeldanalyse m.b.v. multimodale beeldvorming en artificiële intelligentie.

2. Beter inzicht in risicoprofilering en ziektemechanismen

O.a. onderzoek naar ziektemechanismen voor LMD en CSC m.b.v. moleculair onderzoek en innovatieve celmodellen (retina organoïden, retinaal pigmentepitheel cellen, choroidale endotheelcellen, oog-op-een-chip modellen), ontwikkeling van multifactoriële predictiemodellen.

3. Identificatie van klinische subgroepen voor betere gepersonaliseerde behandeling

O.a. beschrijving van subgroepen zoals polypoïdale choroidale vasculopathie, LMD zonder drusen, vroege vormen van LMD, subtypes van CSC, responsiviteit op therapieën.

4. Meer en betere behandelopties

5. O.a. deelname aan grote randomized controlled trials voor LMD (b.v. brolocizumab), PLACE (vergelijken van fotodynamische therapie en micropuls laser behandeling) en SPECTRA (vergelijken van fotodynamische therapie en eplerenon behandeling) trial voor CSC.

6. Evidence-based behandelrichtlijnen

O.a. grote internationale publicatie met voorstel voor evidence-based behandelrichtlijn voor CSC

Onderzoeksplan

Er wordt nauw samengewerkt tussen Nederlandse onderzoekscentra voor LMD, binnen een breder internationaal netwerk. Met behulp van o.a. high-throughput technologie (OMICS), uitgebreide klinische studies/data, functionele studies en bioinformatica zal het onderzoek de komende jaren gericht zijn op zwaartepunten die voortkomen uit de 5 belangrijkste klinische 'unmet needs':

1. Vroegtijdige diagnose en preventie

2. Beter inzicht in risicoprofilering en ziektemechanismen

3. Identificatie van klinische subgroepen voor betere gepersonaliseerde behandeling

4. Meer en betere behandelopties

5. Evidence-based behandelrichtlijnen

Binnen de expertisecentra vindt nauwe samenwerking plaats om d.m.v. multicenter studies de studiepopulaties te vergroten. De bereidheid om samen te werken is groot en de resulterende studies zijn daardoor succesvol en van hoge impact. Daarnaast zijn er uitgebreide internationale samenwerkingen binnen trials en consortia, zoals MACUSTAR (EU Horizon 2020), het E3 Consortium, het International AMD Genomics Consortium, en landelijke en internationale centrale sereuze chorioretinopathie consortia (PLACE, SPECTRA, CSC Classification Consortium).

Wat gaat het de patiënt opleveren?

Voor de patiënt zullen komende jaren nieuwe behandelmethoden en gepersonaliseerde behandelstrategieën beschikbaar gaan komen voor LMD en CSC, zoals therapie gericht op het complement systeem. In de toekomst behoort stamceltherapie tot de mogelijkheden. Grote winst is te verwachten voor familieleden van patiënten met LMD en patiënten met een voorstadium van LMD. Deze personen zullen via genetische testen en uitgebreide risicoprofilering waarin leefstijl meegenomen wordt, een persoonlijke risico-inschatting kunnen krijgen met gerichte leefstijladviezen voor het vertragen of voorkomen van LMD. Voor de bestaande behandeling van natte LMD met injecties zullen de behandelfrequentie en duur van behandeling beter bepaald kunnen worden of zullen middels biomarkers de respons op therapie voorspeld kunnen worden om over- of onderbehandeling te voorkomen. Door het implementeren van nieuwe leestesten en kijkstrategieën zal de sociale participatie en kwaliteit van leven van LMD-patiënten toenemen. Soortgelijke ontwikkelingen zijn er op het vlak van centrale sereuze chorioretinopathie, met een focus op het ontrafelen van ziektemechanismen als aangrijpingspunt voor nieuwe behandelopties en het opstellen van een evidence-based behandelrichtlijn.



5.7. Diabetische retinopathie

Mensen met diabetes hebben te veel glucose in het bloed, wat de bloedvaten in bepaalde organen beschadigt. Ook de kleine bloedvaten van het oog lijden hieronder wat een ziekte van het netvlies (retinopathie) tot gevolg kan hebben. Twintig jaar na de diagnose diabetes zijn de kleine bloedvaatjes in het netvlies bij 80% van de mensen beschadigd, en mensen met diabetes hebben door dit probleem een meer dan dertig keer hogere kans om blind of slechtziend te worden dan mensen zonder suikerziekte. Diabetische retinopathie kent 2 vormen: de niet-proliferatieve vorm waarbij de bestaande bloedvaatjes afgesloten raken en een proliferatieve vorm waarbij ook nieuwe bloedvaatjes gevormd worden. Bij beide vormen ontwikkelt ook een deel van de patiënten diabetisch macula oedeem (DME), waarbij vochtophopingen in de retina als gevolg van vaatlekkage het gezichtsvermogen ernstig aantasten. De vorming van nieuwe bloedvaatjes is het begin van een abnormaal wondgenezingsproces wat zich verder kan ontwikkelen tot littekenweefsel en lostrekken van het netvlies.

Diagnostiek en beeldvorming

Omdat tijdige behandeling van diabetische retinopathie belangrijk is, worden de ogen van mensen met diabetes regelmatig gecontroleerd. Dit kan via screeningsprogramma's via de huisarts waarbij beeldvorming van het netvlies (fundusfoto) beoordeeld wordt door speciaal opgeleid personeel of door autonome algoritmen ontwikkeld met artificiële intelligentie. Wanneer problemen gedetecteerd worden, volgt verdere diagnostiek bij de oogarts met o.a. foto's en scans van het netvlies.

Behandeling

De behandeling van diabetische retinopathie kan o.a. bestaan uit laserbehandelingen, het injecteren van remmers van de groeifactor VEGF in het oog, of door het verwijderen van het glasvocht (vitrectomie) door de netvlies chirurg.

Het huidige onderzoek

De Nederlandse onderzoekscentra waar onderzoek gedaan wordt naar een of meer aspecten van diabetische retinopathie zijn Amsterdam UMC, Maastricht UMC, UMC Groningen en Radboudumc:

Diagnose

- Ontwikkeling van kwantitatieve imaging software, genotype-fenotype correlaties (RUMC).
- Verbetering klinische en moleculaire diagnose van complexe retina ziekten (Amsterdam UMC).
- Bestudering van retina en brein bij diabetes en neurodegeneratieve ziekten (Amsterdam UMC).
- Beeldvorming van retina (adaptive optics, vasculatuur etc) als biomarkers voor ziekte (MUMC).
- Functiemetingen, imaging, elektrofyysiologie (Bartiméus).

Risicoprofilering

- Plasma biomarkers voor DME (Amsterdam UMC).
- Screening van eiwit en miRNA levels in proliferatieve diabetische retinopathie (PDR) patiënten en effectiviteit van therapie (Amsterdam UMC).
- Genetische, klinische & epidemiologische risicofactoren voor diabetische retinopathie (RUMC).
- Biomarkers voor DME (UMCG).
- Pre and postoperative prognostische factoren van netvliesloslatingen; Vroeg maculair oedeem bij diabetes (MUMC).
- Epidemiologische & public health studies buitenland (Suriname/Nepal) (Amsterdam UMC).

Ontrafelen van ziektemechanismen

- Achterhalen cellulaire en moleculaire mechanismen van diabetisch macula oedeem (DME), neovascularisatie en formatie fibrovasculaire membranen (Amsterdam UMC).
- Genotypering voor anti-VEGF respons in DME (Amsterdam UMC).
- Preklinische interventie studie (Amsterdam UMC).
- Functioneel onderzoek complement systeem & oxidatieve stress, organ-on-a-chip voor RPE-choroid interface (RUMC).
- Bioinformatica en systems biology voor oogziekten (MUMC).

Ontwikkelen van behandeling

- Evaluatie combinatie therapie anti-VEGF en lasertherapie (Navilas) in diabetisch macula oedeem (OZR).
- Participatie in trials (Amsterdam UMC, RUMC, ETZ).
- Preklinisch in vitro en in vivo onderzoek (RUMC).
- Patiëntstratificatie voor behandeling (RUMC).
- Optimalisering frequentie van anti-VEGF injectie (OZR).

Functionieverbetering

- Doelmatigheidsonderzoek functionele diagnostiek: welke test, hoe vaak, wanneer, voor welke patiënt (Amsterdam UMC).
- Revalidatie (Bartiméus, Visio).

Sociale participatie

- (E-)mental health interventies (Amsterdam UMC).
- Kwaliteit van leven (Bartiméus, Visio).
- Economisch evaluatie gebaseerd op 'patient level simulation model', Value-based Healthcare/PROMs (Amsterdam UMC).

Contactpersonen per centrum:

Amsterdam UMC: Prof.dr. Schlingemann

OZR: Dr. T. Missotten, Dr. L.I van den Born, dr. J. Martinez

ETZ: Dr. J. Van Lith-Verhoeven

Belangrijkste bevindingen en impact van onderzoek afgelopen jaren

Er wordt veel fundamenteel wetenschappelijk onderzoek gedaan in relatie tot de ziektemechanismen en de behandeling van DME en PDR, met name in het Amsterdam UMC. Dit onderzoek omvat in vitro en in vivo werk, maar ook onderzoek met patiënten materiaal. Daarnaast hebben diverse multicenter kosteneffectiviteit studies in patiënten een belangrijke bijdrage geleverd aan verbetering van behandelmethoden.

1. *Onderzoek naar de rol van de bloed-retina barrière (BRB) in het ontstaan van DME.* In vitro en in vivo onderzoek heeft veel bijgedragen aan kennis over de werking van de BRB in gezondheid en ziekte. Hierbij is een belangrijk doelwit eiwit voor therapie naar voren gekomen, waar functioneel en translationeel onderzoek naar wordt gedaan.
2. *Onderzoek naar diverse eiwitten bij het ontstaan van PDR.* Door bestudering van eiwitten in het glasvocht van PDR-patiënten is ontdekt dat de hoeveelheid CTGF eiwit correleert met de aanwezigheid van littekenweefsel. De verhouding tussen CTGF-concentraties en VEGF concentraties in het glasvocht blijkt zeer bepalend te zijn voor de omslag van de fase van bloedvatgroei naar littekenvorming, wat mogelijk ook een gevaar betekent voor behandeling met anti-VEGF therapieën.
Met behulp van proteomics is een grotere groep eiwitten in het glasvocht van PDR-patiënten bestudeerd en gerelateerd aan klinische verschijnselen, met name bloedvatvorming, littekenvorming en bloedingen. Hieruit zijn nieuwe inzichten gekomen over het ontstaan van de ziekte. Dit wordt uitgebreid onderzocht in een vervolgstudie, waarbij ook wordt gekeken naar de verschillen in eiwitconcentraties na anti-VEGF behandeling.
3. *Onderzoek naar de rol van microRNAs bij het ontstaan van PDR.* Een screening van microRNAs in het glasvocht van PDR-patiënten heeft geresulteerd in de identificatie van een aantal microRNAs die een belangrijke rol in de progressie van PDR spelen, of waarvan de aanwezigheid beïnvloed wordt door de hoeveelheid VEGF in het glasvocht.
4. *Onderzoek naar biomarkers in bloed.* Bepaalde mRNAs bleken geassocieerd met gezichtsscherpte en veranderingen in retinadikte in DME-patiënten behandeld met anti-VEGF.
5. *Kosten-effectiviteit van medicatie in DME.* Hierbij werd bewijs verkregen over het niet voldoen aan non-inferioriteit van intravitreaal bevacizumab in vergelijking met ranibizumab bij patiënten met DME en van betere uitkomsten met ranibizumab bij patiënten met een beginvisus kleiner dan 0,5.

Onderzoeksplan

1. Onderzoek naar de rol van de bloed-retina barrière (BRB) in het ontstaan van DME. Functioneel onderzoek van een therapeutisch doelwit eiwit wordt verricht om een rationeel ontwerp voor een remmer te maken. Ook wordt een pathologisch model in zebravissen opgezet voor het nader bestuderen van de BRB.
2. Onderzoek naar diverse eiwitten bij het ontstaan van PDR en effectiviteit van therapie. Nader onderzoek naar de concentraties van eiwitten in glasvocht en kamerwater. Eiwitconcentraties in beide compartimenten worden onderling vergeleken en in relatie tot klinische verschijnselen. Mogelijk kunnen eiwitconcentraties in kamerwater als marker voor het voorspellen van succes van specifieke therapieën dienen.
3. Effectievere behandeling. Onderzoek naar genetische variatie die therapeutische effectiviteit van anti-VEGF therapie kan verklaren.

Wat gaat het de patiënt opleveren?

Meer begrip van de bloed-retina barrière (BRB), en van de rol van de BRB bij diabetisch macula oedeem en andere netvliesandoeningen zal mogelijk leiden tot een rationeel ontwerp van therapieën voor de behandeling van DME. Een therapie tegen ons doelwit eiwit is mogelijk effectiever, omdat de huidige anti-VEGF therapie slechts in een deel van de patiënten werkt en soms bijwerkingen geeft. Ook bij proliferatieve DR wordt gezocht naar andere eiwitten dan VEGF die een bepalende rol in de progressie van de ziekte kunnen spelen, en waartegen mogelijk een remmer ontworpen kan worden. Daarnaast zal de zoektocht naar genetische variatie of aanwezigheid van bepaalde eiwitten in kamerwater mogelijk leiden tot biomarkers die gescreend kunnen worden om over- of onderbehandeling van patiënten te voorkomen.



5.8. Kinder oogheelkunde

Het visuele systeem van de mens ontwikkelt zich in de eerste levensjaren en verstoringen hiervan, zoals een lui oog of een afwijkende oogstand, kunnen leiden tot blijvende schade op latere leeftijd. Het goed monitoren van ogen en tijdig behandelen kan veel problemen voorkomen. Afwijkingen aan de ogen kunnen ook aangeboren zijn of onderdeel van een andere aandoening zoals hersenafwijkingen (o.a. Cerebral Visual Impairment) of vroeggeboorte (bijv. de ontwikkeling van prematurenretinoapthie). Samenwerkingen van kinderartsen met andere specialismen komen om deze reden veel voor. Bijziendheid, het dragen van een min-bril is een groeiend probleem bij kinderen, omdat hoge bijziendheid op volwassen leeftijd tot netvliesproblemen kan leiden met slechtziendheid en blindheid tot gevolg. Onderzoek heeft aangetoond dat toename in bijziendheid veroorzaakt wordt door de veranderde leefstijl van kinderen met meer dichtbij kijken (boeken en beeldscherm) en minder buitenspelen. Wanneer blijkt dat een kind een grote kans heeft om hoog bijziend te worden, is behandeling mogelijk.

Diagnostiek en beeldvorming

Voor het juist behandelen van kinderen is onderzoek naar oogstand en functie van het oog zeer belangrijk. Speciaal hiervoor opgeleide orthoptisten voeren deze onderzoeken uit en bepalen samen met de oogarts de behandeling. Om het onderzoek ook bij jonge kinderen zo goed mogelijk te kunnen uitvoeren zijn er technische hulpmiddelen ontwikkeld zoals een handspleetlamp, handheld funduscamera, OCT en speciale elektrofysiologische technieken. Vroegdiagnostiek speelt een rol bij opsporing van amblyopie, staar, uveitis, hersentumoren, retinoblastoom, prematurenretinopathie en aangeboren vormen van slechtziendheid.

Behandeling

De behandeling van kinderen is zeer divers. Zo kan een afwijkende oogstand met een operatie verholpen worden en een lui oog met o.a. occlusiebehandeling. Voor het tegengaan van hoge bijziendheid is therapie met atropine oogdruppels beschikbaar. Voor de behandeling van Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) is het medicijn Idebenone beschikbaar. Voor verschillende aandoeningen worden leefstijladviezen gegeven.

Het huidige onderzoek

De verschillende onderzoeken in Nederlandse onderzoekscentra op het gebied van kinderoogheelkunde zijn hieronder weergegeven. Het onderzoek van de genetica van oogziekten (ophthalmogenetica) is bij 5.9 weergegeven.

Diagnose

- Gradering van myope laesies, groeicurven van axiale lengte groei (Erasmus MC, RadboudUMC).
- Prematurenretinopathie: NEDROP, effectiviteit screening (LUMC).
- Ontwikkeling richtlijn Cerebral Visual Impairment (CVI) kinderen (UMCU, Bartiméus, Visio).
- Neuro ophthalmologie/vroege diagnostiek bij kinderen met een hersentumor ism Princes Maxima Centrum (UMCU).
- Eyetracking (Erasmus MC).
- Nieuwe gezichtsveldtechnieken; MRI bij kinderen met hersenaandoeningen; oogheelkundige parameters voor kinderen met ontwikkelingsachterstand (UMCU).
- Bepaling vaatdoorbloeding m.b.v. oximetrie, o.a. voor vroegdiagnostiek prematurenretinopathie (LUMC).
- Imaging, MRI technieken, en OCT bij retinoblastoom (AmsterdamUMC).
- Voorste oogkamer analyse bij inflammatoire aandoeningen (UMCU).

Risicoprofilering

- Prognostische modellen voor het ontwikkelen van blindheid (AmsterdamUMC).
- Albinisme en foveahypoplasie prognostische factoren visus (Bartiméus, LUMC, Amsterdam UMC).
- Retinoblastoom: genetica en klinische consequentie, risico secundaire tumoren (Amsterdam UMC).
- Klinisch spectrum microphthalmie/ anophthalmie (AmsterdamUMC).
- Kinderuveitis – herkennen specifieke oorzaken en risicofactoren(UMCU).
- Epidemiologische studies naar risicofactoren voor myopie (Erasmus MC).
- Opsporen amblyopie (Erasmus MC, LUMC).
- Gebruik Ropoxymap voor risico op prematurenretinopathie (LUMC).
- Nationale inventarisatie van prematurenretinopathie: NEDROP2 (LUMC).
- LHON en vit B12 (OZR).
- Vuurwerkletsel (OZR).
- De vroege bril. Gerandomiseerd klinisch onderzoek naar corrigeren van hoge refractieafwijkingen (Erasmus MC/ Visio).

Ontrafelen van ziektemechanismen

- Oximetrie – zuurstof gerelateerde aandoeningen bv Ropoxymap (LUMC).
- Prematurenretinopathie, tip cells (Amsterdam UMC).
- Prematurenretinopathie: de placenta als voorspeller van retinopathie (LUMC, WKZ-UMCU).
- In vitro model retinale ganglioncellen/n. opticus (Amsterdam UMC).
- Oncogenese van retinoblastoom (Amsterdam UMC).
- Uveitis secundair aan Tapetoretinale degeneratie (TRD) (Bartiméus. UMCU).
- Endotheelschade Artisan lensimplantaten (OZR).
- Dierstudies (muis en zebravis) voor het ophelderen van pathofysiologie van myopie (Erasmus MC).
- Uveitis gerelateerd aan Juveniele Idiopathische Artritis (JIA) (UMCU).
- Klinisch spectrum van micro/ anophtalmie (Amsterdam UMC).
- Klinisch spectrum opticusgliomen op de kinderleeftijd (Amsterdam UMC, Erasmus MC, LUMC).

Ontwikkelen van behandeling

- Uveitis – electroretinogram (ERG) en mfERG (UMCU, Bartiméus).
- microphthalmia/anophtalmie: innovatie in protheses (Amsterdam UMC).
- Amblyopiebehandeling: Computerspel als therapie (Erasmus MC).
- Craniofaciale aandoeningen: optimale behandeling van de oog- en oogkasafwijkingen (ErasmusMC).
- Amblyopiebehandeling: monitoren van afplak behandeling (Erasmus MC).
- Klinische studies en trials voor behandeling van progressieve myopie (Erasmus MC).
- Immunomodulerende therapy bij kinderen met uveitis (UMCU).
- Bifocale bril bij Down syndroom. (Visio/RUMC/Donders Center for Neuroscience).

Functieverbetering

- NEDROP (LUMC).
- Amblyopie detectie (Erasmus MC, LUMC).

Sociale participatie

- Nachtblindheidsstudies (Bartiméus).
- 'Kijk'-training CVI, interventies visueel functioneren, schoolbegeleiding, ontwikkelingsbegeleiding, revalidatie tbv participatie (Bartiméus, Visio).
- PROMS QoL, participatiebehoeften kinderen, adolescenten, jongvolwassenen (Amsterdam UMC).
- Craniofaciale afwijkingen: psychische impact van de aandoening en behandeling (ErasmusMC).
- Participatie combinatie visueel/verstandelijk, gezinsleven (VU orthopedagogiek, Bartiméus).
- Participatie combi visueel/gehoor (RUG orthopedagogiek).
- NEDROP (LUMC).
- Preventie amblyopie (Erasmus MC).
- Promotie leefstijlveranderingen van kinderen i.v.m. myopie (Erasmus MC).
- Vuurwerkletsel campagne (OZR).
- Kwaliteit van leven bij kinderen met uveitis (UMCU).

Contactpersonen per centrum:

LUMC:	Prof.dr. N.E. Schalijs-Delfos
UMCU:	Prof. dr. J.H. de Boer, Prof.dr. S. Imhof, Dr. G. Porro
Erasmus MC:	dr. S. Loudon (amblyopie, strabismus) Prof. dr. C.C.W. Klaver (myopie) Prof.dr. H.J. Simonsz (screening amblyopie)
Amsterdam UMC:	Prof. dr. A. Moll
Bartimeus	Prof. dr. M.M. van Genderen
Visio:	Dr. F.N. Boonstra
OZR:	Dr. M. Tjon, Drs. J.A.M. van Everdingen
RUMC:	Drs. Annabel Groot

Belangrijkste bevindingen en impact van onderzoek afgelopen jaren

Albinisme: internationaal geaccepteerde diagnostische criteria. Vervolgonderzoek met opzetten Europese database.

Prematurenretinopathie: optimalisatie risicoprofiel, behandeling, screeningsprogramma.

Preventie amblyopie: observationele studies die belangrijke bijdrage hebben geleverd bij de totstandkoming van de richtlijn 'Opsporing oogafwijkingen' in jeugdgezondheidszorg.

EUSCREEN: inventarisatie screeningsprogramma's voor visus en gehoor in EU-landen en implementatie van nieuwe programma's voor visusscreening in verschillende EU-landen.

Onderzoeksplan

Binnen de kinderoogheelkunde wordt nauw samengewerkt met andere disciplines, niet alleen in de oogheelkunde, maar ook met bijvoorbeeld de kindergeneeskunde. Dit multidisciplinaire karakter laat zich ook goed zien in de lijst met onderzoeken zoals beschreven hierboven. Plannen voor de toekomst zijn vooral gericht op het verbeteren van de visuele uitkomst en daarmee de ontwikkeling van de kinderen in het algemeen. De volgende speerpunten zijn hierbij van belang:

- Vroege detectie aandoeningen
- Risicoprofilering
- Optimalisatie en personalisatie van behandelingen
- Zorg vanaf de geboorte tot volwassen

Wat gaat het de patiënt opleveren?

Een beter begrip van hoe zich bepaalde aandoeningen ontwikkelen (bijv. retinopathie bij prematuren) en de impact op het dagelijks leven zijn van groot belang voor niet alleen het kind, maar ook het gezin en de samenleving. Door vroegtijdige detectie en optimale behandeling geef je het kind de kans tot een optimale visuele ontwikkeling. Hierdoor wordt de zelfredzaamheid van de kinderen en later de volwassenen gewaarborgd.



5.9. Genetische oogziekten (ophthalmogenetica)

Oogziekten die een genetische oorzaak hebben zijn erg divers. Het kunnen afwijkingen van de retina, de lens, de oogzenuw, of de aanleg van het oog betreffen. Erfelijke oogafwijkingen kunnen ook onderdeel zijn van een syndroom. Erfelijke afwijkingen kunnen vele vormen van overerving hebben waarbij dominante, recessieve of geslachtsgebonden overerving het meest voorkomen. Inmiddels zijn meer dan 300 genen bekend die tot oogziekten kunnen leiden als er een genetische afwijking (mutatie) in aanwezig is. Niet alle afwijkingen komen al bij geboorte of kinderleeftijd tot uiting. Zo kunnen patiënten met bijv. de ziekte van Stargardt op grond van varianten in het *ABCA4* gen van circa 8 tot 70 jaar de eerste symptomen krijgen. Nederland kent 5 NFU-geaccrediteerde expertisecentra voor erfelijke oogaandoeningen waarin multidisciplinaire zorg en klinisch onderzoek gecombineerd worden: Radboudumc, Amsterdam UMC (in samenwerking met LUMC), Erasmus MC, Het Oogziekenhuis Rotterdam, en Bartiméus. Het experimenteel onderzoek naar gen- en stamceltherapie voor erfelijke netvliesziekten is met name geconcentreerd in het Amsterdam UMC/LUMC en Radboudumc. De Nederlandse expertisecentra voor erfelijke retinale dystrofieën zijn verenigd in het RD5000 consortium, dat ook de RD5000 database beheert. Meerdere van deze centra (bijv. Amsterdam UMC/LUMC, Radboudumc, OZR) zijn erkend Health Care Provider binnen het European Reference Network for Rare Eye Diseases (ERN-EYE).

Diagnostiek en beeldvorming

Bij erfelijke aandoeningen is beeldvorming, elektrofysiologisch onderzoek en genetische analyse van cruciaal belang om de diagnose te stellen en de prognose met de patiënt te bespreken. Vaak worden erfelijke aandoeningen al op kinderleeftijd ontdekt. Om het onderzoek ook bij jonge kinderen zo goed mogelijk te kunnen uitvoeren zijn er technische hulpmiddelen ontwikkeld zoals een handspleetlamp, handheld funduscamera en OCT, en speciale elektrofysiologische technieken.

Behandeling

Behandeling van erfelijke oogziekten waarbij sprake is van stopzetten of afremmen van ziekteprogressie, en in sommige gevallen zelfs visusverbetering, is enkel mogelijk m.b.v. gen- of stamceltherapie. De eerste goedgekeurde gentherapie (genvervanging d.m.v. een virale vector) voor retinale dystrofie, door afwijkingen in het *RPE65* gen, met voretigene neparvovec is sinds kort in Nederland beschikbaar. Voor andere aandoeningen zijn nieuwe behandelingen nog in de trial- of laboratoriumfase.

Het huidige onderzoek

Het onderzoek in Nederland richt zich op het begrijpen van de moleculaire ziektemechanismen, het ontwikkelen van behandelingen, en het karakteriseren van het ziekteverloop van de verschillende aandoeningen. Het verbinden van deze typen onderzoek maakt het mogelijk bij het beschikbaar komen van een therapie, het juiste moment van behandeling te bepalen voor de patiënt. Het onderzoek naar retinale dystrofieën vindt doorgaans plaats binnen het Nederlandse RD5000 netwerk van expertisecentra (www.rd5000.nl). Daarnaast vindt er baanbrekend fundamenteel onderzoek plaats aan het netvlies. Er wordt onderzocht hoe het netvlies precies werkt en de signalen van hun weg naar de hersenen vinden. Ook het herstellen van zichtvermogen met behulp van optogenetica, het met behulp van genetische manipulatie weer gevoelig maken voor licht van netvliescellen, is onderzoek waar Nederland in voorop loopt.

Diagnose

- Klinische en moleculair genetische diagnose retinale dystrofieën (Amsterdam UMC/LUMC, Erasmus MC, Bartiméus, Radboudumc).
- Albinisme genotype-fenotype correlatie (Amsterdam UMC/LUMC, Bartiméus).
- Usher syndroom (RUMC)
- Congenitaal glaucoom (Amsterdam UMC).
- Klinische, anatomische en genetische kenmerken van Pseudoxanthoma elasticum (UMCU).
- Verbeteren vroegdiagnostiek Leber Opticus Atrofie (LHON) (OZR).
- Ontwikkelen specifieke elektrofysiologische meetmethodes voor kinderen; eye tracking (Bartiméus).
- Ontwikkelen van kwantitatieve imaging software (RUMC, Erasmus MC).
- Implementatie van nieuwe beeldvormende technieken, zoals HMM (High magnification module) lens en fMRI (functionele MRI) (RUMC).
- Vroegdiagnostiek van CLN3 (Ziekte van Batten) en genotype-fenotype correlaties (UMCU/WKZ/Bartiméus).

Risicoprofilering

- Genetische oorzaken van retinale dystrofieën (RUMC).
- LHON en vitamine B12 (OZR).

Ontrafelen van ziektemechanismen

- Retinale dystrofieën – onderzoek naar pathogenese en klinisch spectrum (Amsterdam UMC/LUMC, RUMC, Erasmus MC, Bartiméus).
- CSNB - nystagmus retinale mechanismen (Amsterdam UMC, Bartiméus).
- Klinische en genetische aspecten van hereditaire opticus atrofie (Bartiméus/UMCU/Amsterdam UMC).
- In vitro model retinale ganglioncellen/n. opticus (Amsterdam UMC).
- Albinisme – invloed pigment (LUMC/Amsterdam UMC, Bartiméus).
- Leber Opticus Atrofie (LHON) structuur en functie (OZR).
- Moleculaire ziekteprocessen, o.a. rol van het connecting cilium bij retinale dystrofieën (RUMC).
- CRB1 gene pathway dynamics, protein function (LUMC).
- Celmodellen (retinale organoïden, bioprinting) om ziektemechanismen te onderzoeken en effect van nieuwe behandelingen te testen (RUMC, Amsterdam UMC).
- Invloed immuunfactoren op progressie retinale dystrofie (UMCU, Bartimeus).
- Klinische, anatomische en genetische kenmerken van PXE (UMCU).

Ontwikkelen van behandeling

- Gentherapie (genvervanging, CRISPR/Cas9 technieken, en/of RNA-therapie) voor CEP290, RPGR, X-gebonden retinoschisis, USH2A, CRB1, LRAT, LHON e.a. (Amsterdam UMC/LUMC, RUMC, OZR).
- Nystagmus o.b.v. retinale pathologie (Amsterdam UMC, Bartiméus).
- Medicamenteuze behandeling voor LHON, PXE (OZR, UMCG, UMCU).
- Participatie in klinische trials naar werking soraprazan en andere orale therapieën voor ziekte van Stargardt (RUMC, Amsterdam UMC/LUMC).

Functieverbetering

- Digitale hulpmiddelen (b.v. ORCAM) en revalidatie (Amsterdam UMC/LUMC, Bartiméus, Visio).

Contactpersonen per centrum:

LUMC:	Prof. dr. C.J.F. Boon
UMCU:	Prof. dr. M.M. van Genderen, dr. A. van Ossewaarde, dr. R. van Leeuwen
Erasmus MC:	Dr. A.A.H.J. Thiadens
Amsterdam UMC:	Prof. dr. C.J.F. Boon, prof. dr. A.A. Bergen
UMCG:	Dr. J.W.R. Pott
Bartimeus	Prof. dr. M.M. van Genderen, dr. A. van Ossewaarde (PXE)
OZR:	Dr. L.I. van den Born
RUMC:	Prof. dr. C.B. Hoyng, prof. dr. F.P.M. Cremers, prof. dr. Rob Collin, Prof. dr. Ronald Roepman, dr. S. Roosing, dr. H.A.R. van Wijk

Belangrijkste bevindingen en impact van onderzoek afgelopen jaren

Nederlandse expertisecentra voor erfelijke oogziekten hebben de afgelopen jaren een toonaangevende rol vervuld, van basaal onderzoek tot ontwikkeling van nieuwe behandelingen. Hierbij was sprake van uniek investigator-initiated onderzoek, maar ook deelname aan toonaangevende industrie-gesponsorde randomized controlled natural history en gentherapie studies.

1. Diagnose

- Identificatie van nieuwe genen en genetische analysetechnieken (b.v. intronische varianten als oorzaak van de ziekte van Stargardt en Usher syndroom type 2 [*USH2A*]).
- Vroegtijdige klinische diagnose van ziekte van Batten.
- Vastgestelde diagnostische criteria voor albinisme.

2. Beter inzicht in klinisch spectrum en natuurlijk beloop van retinale dystrofieën O.a. grote investigator-initiated studies binnen RD5000 netwerk, aangevuld door internationale partners (b.v. de volgende genen: *RPGR*, *CRB1*, *RS1*, *USH2A*, *EYS*).

3. Identificatie van klinische eindpunten voor therapeutische studies

O.a. identificatie van microperimetrie als een van de meest gevoelige parameters om korte-termijn progressie te meten.

4. Deelname aan pionierende behandelstudies, waaronder gentherapie O.a. soraprazan behandelstudie voor ziekte van Stargardt, start RNA-therapie trials (o.a. *CEP290*), idebenone voor LHON.

5. Zelf ontwikkelen RNA-therapie voor Stargardt.

Onderzoeksplan

Er wordt nauw samengewerkt tussen Nederlandse onderzoekscentra voor erfelijke oogziekten, binnen een breder internationaal netwerk (o.a. ERN-EYE, ERDC). Dit multicenter platform kan zo de komende jaren inzetten op onderzoekszwaartepunten die voortkomen uit de 5 belangrijkste klinische 'unmet needs':

1. Vroegtijdige diagnose, o.a. met behulp van geavanceerd genetisch onderzoek.
2. Beter inzicht in ziektemechanismen en -progressie, bijvoorbeeld m.b.v. artificial intelligence.
3. Identificatie van klinische subgroepen voor betere gepersonaliseerde behandeling.
4. Ontwikkelen van nieuwe behandelingen, o.a. gentherapie, RNA-therapie, stamceltherapie.
5. Deelname aan toonaangevende internationale behandelstudies.
6. Zelf uitvoeren multicenter klinische studie op zelfontwikkelde RNA-therapie.

Binnen de expertisecentra vindt nauwe samenwerking plaats om d.m.v. multicenter studies de studiepopulaties te vergroten. De bereidheid om samen te werken is groot en de resulterende studies zijn daardoor succesvol en van hoge impact. Daarnaast is er uitgebreide internationale samenwerking met binnen trials en consortia.

Wat gaat het de patiënt opleveren?

Voor de patiënt zullen komende jaren nieuwe gepersonaliseerde revalidatie- en behandelmethoden beschikbaar komen voor erfelijke oogziekten, zoals gentherapie, RNA-therapie en in de verdere toekomst stamceltherapie.



5.10. Neuro-ophthalmologie

Neuro-ophthalmologie integreert de vakgebieden van neurologie en oogheelkunde. Hersenen integreren en interpreteren de visuele input die de ogen leveren en ook oogbewegingen worden door hersenen aangestuurd. Er kunnen afwijkingen ontstaan zowel in perceptie als in actie van het zien (oogmotoriek) bij neurologische aandoeningen. De neuro-ophthalmologie onderzoekt deze symptomen en verbanden. Aandoeningen die onder de neuro-ophthalmologie vallen zijn o.a. oogzenuwaandoeningen (neuritis optica, erfelijke of verworven opticopathieën, papiloedeem, tumoren) aandoeningen van de hersenen waarbij het visuele systeem is betrokken (hersentumoren, neurodegeneratieve aandoeningen, niet-aangeboren hersenletsel, cerebrale visusstoornissen (CVI, cerebral visual impairment)), en stoornissen in de oogbewegingen en pupillen (nystagmus, ophthalmoplegie, anisocorie, diplopie, ptosis).

Cerebrale visusstoornissen (CVI) is de verzamelnaam voor aandoeningen waarbij de hersenen de input van de ogen niet goed verwerken ten gevolge van pre, peri of postnatale schade aan de hersenen of ten gevolge van aanlegstoornissen van de hersenen (oorzakelijke factoren in de eerste 12 levensjaren. Deze stoornissen betreffen zowel receptieve als uitvoerende (oogbewegings-) stoornissen van het visueel systeem. Bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar spreken we van niet-aangeboren hersenletsel (NAH), oorzaken zijn bijvoorbeeld een CVA, hersentumoren of een ongeval.

Diagnostiek en beeldvorming

Diagnostiek van neuro-ophthalmologische aandoeningen omvat zowel neurologische onderzoeken inclusief MRI of CT scan, als oogheelkundige diagnostiek, eventueel met elektrofysiologie, OCT en eye-tracking. Voor het vaststellen van visuele perceptiestoornissen is neuropsychologisch onderzoek aangewezen. Bij CVI en bij afwijkende oogbewegingen zoals nystagmus en internucleaire ophthalmoplegie kan eye-tracking worden toegepast.

Behandeling

Er wordt onderzoek gedaan naar de optimale behandelstrategie bij o.a. opticusgliomen en opticuscompressie. Ook gebeurt onderzoek naar de effectiviteit van idebenone in de behandeling van LHON. De meeste neuro-ophthalmologische aandoeningen zijn echter nog niet medisch-curatief te behandelen, behandeling zal daarom vaak bestaan uit revalidatie (trainingen hemianopsie, lezen, etc.).

Het huidige onderzoek

De onderzoekslijnen in Nederland zijn op gebied van Neuro-ophthalmologie zijn divers. Er wordt basaal onderzoek verricht waarbij de netwerken bestudeerd worden die signalen uit het oog doorsturen naar de hersen gebieden, maar ook vindt patiënt-gebonden onderzoek plaats die vaak gericht zijn op één specifieke aandoening.

De verschillende onderzoeken in Nederlandse onderzoekscentra zijn:

Diagnose

- Detecteren van gezichtsvelduitval bij kinderen met hersenafwijkingen, pupillometrie (UMCU).
- Elektrofysiologische diagnostiek van opticopathie (Bartiméus).
- Neuropsychologische diagnostiek (Bartiméus, Visio).
- Gezichtsveldonderzoek d.m.v. eyetracking (Bartiméus, Visio).
- Imaging bij vroegdiagnostiek van neurologische ziekte (AmsterdamUMC, Erasmus MC, RUMC).
- Eye movements in MS (Amsterdam UCM).
- Elektrofysiologie van het oog in neurologische ziekten (RUMC).
- MRI-imaging techniek in neuro-ophthalmologische problematiek (LUMC).
- Verbeteren vroegdetectie LHON, verbeteren van perimetrie bij centrale scotomen (OZR)
- Vroegbeloop van microvasculaire NVI parese (OZR).
- Visuele perceptiestoornissen testbatterij, neuropsychologische diagnostiek (Visio/RUG, Bartiméus).
- Screening non-specifieke visuele klachten bij NAH (Visio/RuG).
- Neuropsychologische tests (Visio/RuG, Bartiméus).
- Cerebrale visusstoornissen diagnostiek dmv eyetracking (Visio/Erasmus MC, RUG).
- Sensomotorische integratie bij Alzheimer en Parkinson (Erasmus MC – Neurowetenschappen).

Risicoprofilering

- Invloed vitamine B12 deficiëntie op expressie van LHON (UMCG).

Ontrafelen van ziektemechanismen

- Ontrafelen van veranderingen in vroeg stadium van LHON (OZR).
- Imaging en functie metingen in het oog bij Parkinson en FSHD (RUMC).
- Genotype en fenotype van erfelijke opticopathieën (ADOA, WFS1) (Bartiméus, AMC, UMCU).
- Assessment of Crispr/Cas9 modified ganglioncellen/nervus opticus-organoids (Amsterdam UMC).

Ontwikkelen van behandeling

- Ontwikkelen in retinal organoïden voor ganglioncellen/nervus opticus (Amsterdam UMC).
- Behandelstrategie bij opticus compressie (LUMC).
- Ontwikkeling optogenetica in het oog en effecten op corticale verwerking (RU).
- Ontwikkelen van hemianopsie trainingen voor lezen en mobiliteit (Visio, Bartiméus).
- Invloed strabismus chirurgie op compensatie gedrag bij gezichtsveld defecten (UMCU).
- Behandeling LHON (medicamenteus, gentherapie) (OZR, UMCG, MUMC).
- Behandeling van optic pathway glioma (Amsterdam UMC).

Functieverbetering

- Geautomatiseerde stabismus meting (Amsterdam UMC).

Sociale participatie

- Lezen en mobiliteit bij NAH (Visio, Bartiméus).
- Onderzoek naar spatiele informatieverwerking met MRI (RU, Viso/Bartimeus).
- Toepassing van augmented (aanvullen met digitale informatie) en virtual reality voor functioneel zicht (RU).

Contactpersonen per centrum:

UMCG:	dr. J.W. Pott
UMCU:	dr. G.L. Porro, Prof. dr. M.M. van Genderen, Prof.dr. S. Imhof
Bartiméus:	Prof. dr. M.M. van Genderen
Erasmus MC-neurowetenschappen:	Prof. Dr. C.I. de Zeeuw
Amsterdam UMC, AMC:	Prof dr AAB Bergen, prof. dr. CJF Boon, drs. C. Bennebroek
Amsterdam UMC, VUMC	dr. L.J. van Rijn
LUMC:	dr. I.C. Notting
Visio:	dr. A. van Sorge, prof. dr. J. Heutink
RUMC:	dr. T. Theelen
RU:	Prof.dr. R. van Wezel
OZR:	drs. J. van Everdingen

Belangrijkste bevindingen en impact van onderzoek afgelopen jaren

- Behandeling LHON met idebenone
- Diagnostiek oogbewegingsstoornissen bij MS met eyetracking
- Verbetering behandeling opticus compressie
- Verbetering diagnostiek cerebrale visusstoornissen, NOG richtlijn CVI

Onderzoeksplannen

In het neuro-ophthalmologisch onderzoek werken de diverse centra in Nederland nauw samen en het merendeel van de onderzoekers is aangesloten bij de Nederlandse Neuro-ophthalmologiewerkgroep (NeNOS). De inzet de komende jaren zal met name plaatsvinden op de volgende gebieden:

1. Verbeterde klinische diagnostiek, o.a. van gezichtsvelduitval, oogbewegingsstoornissen, elektrofyysiologie, neuropsychologie.
2. Uitbreiden genetische diagnostiek en inventarisatie genotype-fenotype correlaties voor het geven van adequatere diagnoses en prognoses.
3. Betere gepersonaliseerde behandeling door het ontrafelen van de interactie genetica-omgevingsfactoren, en het identificeren genetische subgroepen.
4. Ontwikkelen nieuwe behandelingen, o.a. medicamenteus, supplementen, gentherapie, stamceltherapie.

Wat gaat het de patiënt opleveren?

Verbeterde diagnostiek, beter zicht op prognostische factoren en de interactie van genetische factoren en omgevingsfactoren (o.a. voeding, intoxicatie, etc.) Voor de patiënt zullen komende jaren nieuwe gepersonaliseerde revalidatie- en behandelmethoden ontwikkeld en gevalideerd worden voor erfelijke opticopathiën, neurodegeneratieve aandoeningen, niet-aangeboren hersenletsel en cerebrale visusstoornissen



5.11. Vitreoretinale aandoeningen

Op de overgang van het glasvocht (vitreous) en het netvlies (retina) kunnen verschillende aandoeningen plaatsvinden, zoals een maculagat, een netvliesloslating, een glasvochtbloeding, of een bloeding onder de macula. Zeldzamer zijn gelukkig infecties na operaties en nog zeldzamer tumoren. De vitreoretinale chirurg kan met verschillende operaties deze aandoeningen behandelen om het zicht bij de patiënt te verbeteren.

Diagnostiek en beeldvorming

De oogarts heeft diverse beeldvormende technieken tot zijn beschikking zoals een OCT, een foto van het netvlies, of echografie. Ook met de spleetlamp en diagnostische contactglazen kan het oog aan de binnenzijde verder beoordeeld worden.

Behandeling

Bij een operatie aan de binnenzijde van het oog worden via kleine in het oog aangebracht kanaaltjes, operatie-instrumenten in het oog gebracht. Hiermee kan het glasvocht of het netvlies behandeld worden. Netvliesloslatingen worden vooral bij jongere mensen met technieken van buiten het oog behandeld, indeukende operaties, met het voordeel dat de lens van de patiënt helder blijft. Bij sommige netvliesloslatingen en vooral na trauma en bij jonge mensen kunnen er terugkerende netvliesloslatingen optreden door de vorming van littekenweefsel op het netvlies (PVR).

Het huidige onderzoek

De verschillende onderzoeken in Nederlandse onderzoekscentra zijn:

Diagnose

- Genetische test voor syndromale ablatio retinae (RUMC).
- Alternatieven voor diagnostiek van postoperatieve endophthalmitis (OZR).
- Lymfoomdiagnostiek op glasvocht (EMC/AUMC loc. AMC).
- Anti-lichamen tegen retinaal pigmentblad bij autologe transplantaties (OZR/ErasmusMC).

Risicoprofilering

- Genetische en klinische risicofactoren voor netvliesloslating/PVR (RUMC).
- Genotypering littekenweefsel op het netvlies (PVR) (OZR).
- Flare metingen bij ablatio voor PVR-risico (OZR).
- Progressie van ablatio (OZR).
- Schade aan functie en structuur buiten het ablatiegebied (OZR).
- Factoren in uitstel van presentatie van ablatio (OZR).
- Incidentie en risicofactoren van netvliesloslatingen (UMCU namens alle VR-klinieken in Nederland).

Ontrafelen ziektemechanismen

- Functional recovery after vitreoretinal surgery (UMCU).
- Collageenafwijkingen (RUMC).
- Stollingsfactoren bij PVR (OZR).
- Rol van 'vitreous cortex remnants' (VCR) bij PVR (OZR).
- Functieveranderingen bij macula af ablatio (OZR).
- Computermodellering ontstaan en progressie ablatio retinae (OZR).

Ontwikkelen van behandeling

- Autologe RPE-transplantatie bij exsudatieve AMD (OZR).
- Klinisch onderzoek submaculaire bloeding bij exsudatieve AMD (OZR).
- Antistollingsmiddels dabigatran: concentratie in oog (OZR).
- Intravasculaire chirurgie retinale vaatafwijkingen (OZR).
- Robotchirurgie voor vitreoretinale operaties (OZR).
- RCT endophthalmitis behandeling (OZR, UMCU, RUMC, ErasmusMC).
- Mechanisme van epiretinaal membraanvorming (EMC).

Functieverbetering

- VR patient reported outcome (PRO) instrument (OZR).

Contactpersonen per centrum:

OZR:	Prof.dr. J.C. van Meurs; Drs. K. van Overdam
RUMC:	Prof.dr. B.J. Klevering, dr. N. Crama
UMCU:	Dr. R. van Leeuwen
MUMC:	Drs. I. Lundqvist, Dr. A. M.E. Schauwvlieghe
AUMC:	Dr. J. de Hoogh
Erasmus MC:	Dr. E. Kilic

Belangrijkste bevindingen en impact van onderzoek afgelopen jaren

Het vakgebied van de vitreoretinale chirurgie heeft o.a. de volgende resultaten geboekt:

- Bedrust helpt om de progressie van netvliesloslating te vertragen of tot staan te brengen, Netvlies schade bij een netvliesloslating reikt iets verder dan de ablatio.
Impact: betere resultaten met positionering preoperatief en zonder uitstel opereren.
- Dexamethason intravitreaal niet nuttig als adjuvans bij de behandeling van endophthalmitis. *Impact:* geen gebruik van een niet werkend middel, dat bovendien buiten studieverband met toxische draagstoffen werd gegeven.
- Autologe RPE-choroidea transplantatie is een laatste optie bij patiënten met exudatieve maculadegeneratie. *Impact:* de ontwikkeling naar transplantaten uit stamcellen is al jaren veelbelovend, maar deze bestaande techniek houdt het “proof of principle” in leven.
- Robot is te gebruiken in het oog voor macula afwijkingen als pucker. *Impact:* verder onderzoek naar verdere toepassingen mogelijk.
- Retinale vaatchirurgie. *Impact:* retinale vaattumoren zoals bij von Hippel-Landau zijn operabel met behoud van functie.
- VCR is een nog weinig bekende en waarschijnlijk cruciale factor in de optelsom die tot recidiverende ablatio door PVR kan leiden. *Impact:* het herkennen, identificeren en verwijderen van VCR is nu al een manier om de kans op PVR te verkleinen, en geeft het belang aan identificatie en verwijderen te verbeteren zodat het in het arsenaal van alle VR chirurgen komt.
- Een orale directe trombineremmer komt in voldoende concentratie in het oog, maar het is onvoldoende duidelijk dat dit een effect op PVR zal hebben. *Impact:* nu geen, maar kan in de toekomst onderzocht worden, mogelijk prophylactisch.
- Incidentie van netvliesloslatingen in Nederland stijgt, mogelijk door toename van myopie. *Impact:* deze informatie is nationaal en internationaal relevant om toekomstige zorg en preventiebeleid te organiseren.
- Diagnostiek en risicofactoren van siliconenolie gerelateerde maculopathie zijn nu beter bekend. *Impact:* Dit geeft aanknopingspunten biedt voor preventie van deze ernstige complicatie.
- Lymfomenstudie. *Impact:* een panel van bestaande cytokinen en mediators kan het onderscheid tussen maligne (lymfoom) en niet-maligne glasvochtaandoeningen verbeteren.

Onderzoeksplan

Het onderzoek op het gebied van vitreoretinale chirurgie zal zich richten op de volgende onderwerpen:

Endophthalmitis (ontsteking binnenkant van het oog)

- Eerder beginnen met antibiotica behandeling, door omkering traditionele volgorde “biopsie voor kweek gevolgd door antibiotica” naar “antibiotica gevolgd door biopsie voor PCR”.
- Het nut van profylactische topicale antibiotica na een vitrectomie zal worden onderzocht.

Robot

- Langdurige perfusie voor vaat occlusies zoals bij Central Retinal Vein Occlusion (CRVO; bloedvatafsluiting van het netvlies); eventueel rol bij gentherapie toediening.

Vitreous cortex remnants (VCR; glasvocht resten op het netvlies)

- Onderzoek naar betere visualisatie met kleurstoffen en imaging, verbetering instrumenten voor verwijdering
- Gerandomiseerde studie naar effect verwijderen van VCR op chirurgische uitkomsten.

Submaculaire bloeding bij leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD)

- Multicenter Europese studie naar de effectiviteit van verplaatsing van submaculaire bloeding bij LMD.

Antistoffen tegen retinaal pigment epitheel (RPE) en vaatvlies (choroidea)

- Onderzoek belangrijk voor autologe RPE-choroidea transplantatie vanwege een ontstekingsreactie bij aantal patiënten. In de toekomst zouden er transplantaten van stamcellen kunnen komen, waarschijnlijk niet autoloog, en dan zal een functionerende test met antistoffen tegen RPE een marker voor het afbouwen van immunosuppressie kunnen zijn.

Vitreoretinale patient reported outcome (PRO) instrument

- Met nieuwe te ontwikkelen ziekte-specifieke PRO instrument zal patiëntgerichte impact van vitreoretinale aandoeningen en behandelingen gemeten worden.

Retina chip bij eindstadium maculadegeneratie

- Multicenter Europese studie met submaculaire fotovolretina chip (Pixium) bij patiënten met een eindstadium droge maculadegeneratie

Incidentie netvliesloslatingen

- Er zal een nieuwe landelijke steekproef worden genomen, waarbij de relatie met myopie verder wordt uitgezocht.

Epiretinaal membraan

- Het mechanisme van epiretinaal membraanvorming zal nader onderzocht worden naar de visuele uitkomsten en of deze voorspelbaar zijn aan de hand van pre-operatieve beeldvorming.

Wat gaat het de patiënt opleveren?

De patiënt die te maken krijgt met vitreoretinale chirurgie zal in de toekomst beter geholpen kunnen worden, met minder complicaties en vernieuwde technieken. Voorbeelden zijn:

Endophthalmitis

- Vroeger begin effectieve behandeling dicht bij huis, geplande biopsie zonder overhaaste inzending. Minder kans op een blind oog.

Robot

- Behandeling van vaat occlusies die mogelijk nu niet te behandelen zijn.
- Mogelijk dat bij gentherapie effectievere subretinale toediening plaatsvindt.

Vitreous cortex remnants (VCR; glasvocht resten op het netvlies)

- Verlaging van de kans op (recidief)netvliesloslatingen na vitreoretinale chirurgie, waardoor minder heroperaties, kortere follow-up periode, betere functionele outcome.

Ablatio

- Houdingsadvies bij netvliesloslating (i.e. positie van patiënt, afhankelijk van locatie defect in oog) en kennis netvliesschade in het nog aanliggend netvlies: onderbouwde adviezen voor patiënten in afwachting van operatie en eerdere behandeling spoedeisende ablatio, split-fovea ablatio.

Submaculaire bloeding

- Betere indicatie bij patiënten met een submaculaire bloeding: bewezen effectief of juist niet effectief, dus niet doen.

Patient reported outcomes measures (PROM; patiënt gerapporteerde uitkomstsmaten):

- PROMs zijn cruciaal in het kader van waarde gedreven zorg en voor de goedkeuring van toekomstige behandelingen.

Pixium bij droge maculadegeneratie:

- Subretinale implant geeft hoop op enige verbetering bij patiënten waar nu geen behandeling voor is.

Incidentie netvliesloslatingen

- Meer aandacht voor de risicofactoren, waardoor toekomstige preventie mogelijk wordt.

Epiretinaal membraan onderzoek

- Preciezer en selectievere indicatie voor het opereren van epiretinale membranen, waardoor teleurstellingen verminderd kunnen worden.

5.12. Aandoeningen van de orbita

De orbita of oogkas is een opening in de schedel waarin het oog met alle bijbehorende structuren gelegen is. In de oogkas kunnen zich tal van aandoeningen voordoen, onder andere: ontstekingen, infecties, goed- en kwaadaardige primaire tumoren, uitzaaiingen, tumoren die doorgroeien vanuit de omliggende structuren, afwijkingen van het bot, bloedvatafwijkingen, aangeboren afwijkingen en trauma. Daarnaast hebben de orbita en oogleden een belangrijke functie bij het dragen van een oogprothese na het verwijderen van een oog.

Aandoeningen in de orbita kunnen levensbedreigend zijn, maar kunnen ook grote invloed hebben op de visus en de samenwerking van de ogen. Ook op de cosmetiek en daarmee het sociaal en psychologisch functioneren kunnen ernstig te lijden hebben onder oogkasaandoeningen.

Diagnostiek en beeldvorming

Een uitgebreide anamnese, volledig oogheelkundig/orbitologisch onderzoek, aangevuld met orthoptisch onderzoek zijn de basis. Naast bloedonderzoek is beeldvorming, met CT en/of MRI meestal nodig. In sommige gevallen is het klinisch beeld al conclusief. Indien nodig en mogelijk, wordt een biopsie verricht om een histologische diagnose te verkrijgen.

Samenwerking met andere specialisten is kenmerkend bij de diagnostiek van orbita aandoeningen.

Behandeling

Behandeling is uiteraard afhankelijk van de aard van de orbita aandoening en varieert van medicamenteus tot chirurgisch, vaak multidisciplinair (hematoloog, immunoloog, neurochirurg, KNO-arts, kaakchirurg, prothesioloog/ocularist etc.). Niet zelden zijn er meerdere behandelingen nodig.

Het huidige onderzoek

Onderzoek naar orbita-aandoeningen in Nederland is divers, maar richt zich met name op de oogziekte van Graves, orbitale inflammaties, en het orbitalymfoom en de post-enucleatie socket. Zowel risicoprofilering, het verbeteren van diagnostiek op radiologisch gebied en op moleculair niveau als ook de behandeling zijn onderwerp van research.

Diagnose

- Differentiatie tussen orbitalymfoom en orbitale inflammatie with-tear-analysis (UMCU).
- Specifieke PET-scan technieken bij orbitale aandoeningen (UMCU).
- De rol van Diffusie restrictie in de diagnostiek van orbitale aandoeningen (UMCU).
- Validatie van klinisch model voor differentiatie tussen orbitalymfoom en orbitale inflammatie (UMCU).
- Relatie tussen IgG2 verhoging en IgG4-RD (OZR/Erasmus MC).

Risicoprofilering

- Indentificeren biomarkers voor differentiatie tussen orbitalymfoom en orbitale inflammatie (UMCU).
- Indentificeren biomarkers voor steroidresistentie bij patiënten met orbitale inflammatie (UMCU).
- Rituximab PET scan voor voorspelling van effect rituximab bij orbitale inflammatie (UMCU).
- Indentificeren diagnostische en prognostische biomarkers voor talgkliercarcinoom en OSSN (OZR).
- Indentificeren van biomarkers voor ziekteactiviteit en ziektebeloop en steroidrespons bij Graves Orbitopathie (OZR/Erasmus MC).
- Onderzoek naar prognostische factoren bij conjunctiva melanomen (OZR/Erasmus MC).
- Prognostische factoren in Graves orbitopathie (A-UMC).

Ontrafelen ziekte mechanismen

- Microbiome study in patients with orbital inflammation (UMCU).
- Onderzoek naar MAPkinase mutaties bij orbitale xanthogranulomateuze inflammatie (OZR/Erasmus MC).
- Onderzoek naar pathogenese van mucosale melanocytische afwijkingen door vergelijking van microRNA profielen van diverse mucosale melanocyttaire afwijkingen (OZR/Erasmus MC).

Ontwikkeling van behandeling

- De rol van profylactische antibiotica bij orbita- en traanwegchirurgie (OZR).
- Frontalissuspensie bij neurogene/myogene ptosis (OZR).
- Gebruik van een hololens in de pre-operatieve planning van orbitachirurgie (OZR).
- Uitkomsten bij excisie van orbitaal ingroeierende perioculaire tumoren (OZR).
- Het effect van de temperatuur van lidocaïne op pijnvervaring bij infiltratie (OZR).
- Uitkomsten van stereotactic fractionated radiotherapy in optic nerve meningeoma (UMCU).
- Lange termijn evaluatie van behandeling van orbitale xanthogranulomen (OZR/Erasmus MC).
- Craniofacial Fibrous Dysplasia (LUMC/A-UMC).
- Lange termijn complicaties van orbitale radiotherapie voor apicale tumoren (OZR/Erasmus MC).
- Rol van immunosuppressie via nanotechnologie bij patiënten met Graves' orbitopathie (OZR/Erasmus MC).
- Brachytherapy as a tool in orbital tumor (A-UMC).

Functie verbetering

- Microphthalmia and Anophthalmia: clinical spectrum, treatment evaluation, and innovative design of novel prosthetic devices (A-UMC).

Contactpersonen per centrum:

UMCU:	Dr. R Kalmann
OZR/Erasmus MC:	Dr. D Paridaens
A-UMC:	Professor P Saeed
LUMC:	Drs. S Genders

Onderzoeksplan

Hoewel het onderzoek zich over de volledige breedte van het vakgebied uitstrekt, ligt de focus op een aantal onderzoekslijnen. De eerste onderzoekslijn betreft orbitale inflammaties (zoals Graves Orbitopathie, Idiopathische Orbitale Inflammatie, IgG4 en Xanthogranulomen) en orbitale lymfomen. Hierbij wordt o.a. gekeken naar de differentiatie tussen orbitale inflammaties en lymfoom, naar diagnostische en prognostische biomarkers en naar de outcome van therapie. Een andere onderzoekslijn betreft imaging. Dit vertoont deels overlap met de onderzoekslijn naar orbitale inflammaties waarbij onderzoek wordt gedaan naar het gebruik van PET-scans voor de evaluatie van orbitale inflammaties en het gebruik van (3D) facial analysis software voor de (vroeg)detectie van perioculaire veranderingen bij Graves Orbitopathie. Daarnaast wordt ook gekeken naar innovatieve imaging technieken voor pre-operatieve planning met de hololens en het in kaart brengen van motiliteitsproblemen middels dynamische MRI. Als laatste zal ook nadruk gelegd worden op onderzoek naar zeldzame (peri)oculaire tumoren zoals talgkliercarcinoom en ocular surface squamous neoplasia, waarbij o.a. gekeken wordt naar diagnostische en prognostische factoren.

Wat gaat het de patiënt opleveren?

Wat betreft orbitale lymfomen zal een betere en snellere diagnostiek leiden tot minder delay in de behandeling en daarmee de prognose verbeteren. Voor patiënten met Graves Orbitopathie en andere orbitale inflammaties zal de behandeling meer gepersonaliseerd worden, hetgeen tot effectievere therapie zal leiden en onnodige bijwerkingen van bijvoorbeeld steroïden kan voorkomen. Verder zal een vroege herkenning van patiënten met Graves hyperthyreoidie die grotere kans lopen op het ontwikkelen van orbitopathie, leiden tot een snellere verwijzing naar oogarts waardoor de kans op een ernstig beloop verlaagd wordt. Het verbeteren van de orbitale imaging technieken zal leiden tot een beter begrip van de veranderingen die bij verschillende aandoeningen optreden en zal de pre-operatieve planning (en daarmee de post-operatieve uitkomst) verbeteren. Voor de zeldzame (peri)oculaire tumoren gaat het om een kleine groep patiënten maar heeft verbetering van diagnostische en prognostische technieken een grote impact voor wat betreft behoud van oog en survival.



5.13. Blinden en slechtzienden zorg

Er is op alle fronten weinig aandacht voor blindheid en slechtziendheid in Nederland, echter, de problematiek is urgent. Op basis van ruwe schattingen hebben ruim 300.000 mensen een ernstige visuele beperking. Visuele beperkingen hebben een enorme sociale en economische impact en het absolute aantal blinden en slechtzienden stijgt door de vergrijzing explosief. Het moge duidelijk zijn dat niet alle slechtziendheid en blindheid voorkomen of genezen kan worden. Dat heeft verstrekende gevolgen, want als de visuele beperking onomkeerbaar blijkt dan heeft dat levenslang invloed op de patiënt en zijn omgeving. Voor mensen die met deze beperkingen te kampen hebben is het daarom van groot belang dat barrières in het dagelijks leven zoveel mogelijk worden weggenomen, zodat de kwaliteit van leven en participatie van mensen met een onomkeerbare visuele beperking kan worden verbeterd. De WHO geeft aan dat landen moeten investeren in het aanbieden van zorg aan mensen met visuele beperkingen om deze barrières zoveel mogelijk op te heffen. Nederland heeft zich verplicht hier verder aan te werken door in 2016 het VN-verdrag voor de rechten van mensen met een beperking te ratificeren. Het doel van het VN-verdrag is een inclusieve samenleving: een samenleving die voor iedereen toegankelijk is en waaraan iedereen kan deelnemen. Expertisecentra als Koninklijke Visio, Bartiméus en de Robert Coppes Stichting spelen een belangrijke rol hierin en onderzoek en innovatie kan bijdragen om deze verplichting na te komen.

Verwijzing

Als er sprake is van ernstige slechtziendheid, worden mensen verwezen door de oogarts naar een van de expertisecentra voor behandeling gericht op deelname aan de maatschappij of voor verdere diagnostiek. In 2021 verscheen een nieuwe NOG-richtlijn "[Visuele beperkingen – verwijzing en revalidatie](#)", waarin duidelijk wordt gemaakt wanneer de verwijzing van patiënten met een visuele beperking voor revalidatie gericht op visusstoornissen noodzakelijk is.

Diagnostiek en behandeling

Jaarlijks ontvangen ruim 20.000 mensen zorg van de expertisecentra voor blinden en slechtzienden, dat sinds 2015 grotendeels vergoed wordt door de zorgverzekeraar. Een deel van de zorg valt onder de WMO, en een ander deel bestaat uit langdurige zorg bij de woonfaciliteiten (WLZ) van de drie expertisecentra voor mensen met meervoudige beperkingen. Tenslotte hebben zowel Visio als Bartiméus naast diagnostiek, revalidatie en advies faciliteiten, ook scholen (basis en middelbaar), een dienst ambulante onderwijsondersteuning en dienstverlening gericht op arbeidsre-integratie, maar ook toegankelijkheid van gebouwen, omgeving en internet (Stichting Accessibility). Daarnaast heeft Bartiméus een Diagnostisch Centrum gericht op diagnostiek van kinderen met erfelijke oogziektes. De Robert Coppes Stichting richt zich op blinde en slechtziende volwassenen met meervoudige bijkomende problematiek.

Het huidige onderzoek

Het huidige onderzoek binnen de revalidatiecentra strekt zich uit tot alle levensdomeinen en in alle levensfasen. Voorbeelden van dergelijk onderzoek zijn:

- Epidemiologie van visuele beperkingen en gevolgen voor participatie en kwaliteit van leven, bijkomende beperkingen als depressie, angst, vermoeidheid en ernstige psychische aandoeningen, patient reported outcome measures (PROMs), kwaliteit van zorg en evidence based werken: interventie ontwikkeling en gerandomiseerde studies naar (kosten) effectiviteit van interventies op psychosociaal gebied (RCT's), waaronder E-health (Amsterdam UMC).
- Sensorische problematiek bij visuele informatieverwerking (CVI), gezichtsvelduitval (glaucoom) en evenwichtsklachten. Sensomotorische integratie en ontwikkeling; effect van neurodegeneratieve ziektes (Alzheimer, Parkinson), problemen met binoculair zien, valproblematiek en nystagmus. Eye-tracking technologie (Erasmus MC).
- Functionele morfologie van het netvlies door niet-invasieve optische technieken. Fundamenteel en klinisch onderzoek in de oogheelkunde en epidemiologische studies over de relatie tussen voeding, maculair pigment en leeftijdsafhankelijke oogziekten. Ontwikkeling van retinale beeldanalyse en deep learning technieken (MUMC).
- Mobiliteit bij mensen met een visuele beperking waaronder niet aangeboren hersenletsel (UMCG).
- Diagnostiek van zeldzame visuele aandoeningen, met name bij kinderen, beschrijven klinisch spectrum en prognostische factoren. Vertalen van aandoeningen naar participatie. Ontwikkelen innovatieve meetmethodes voor objectieve bepaling visuele functies. Vaststellen verband tussen achteruitgang van netvliesfuncties en ontsteking. Bijdragen aan het ontwikkelen van therapieën (UMCU, Bartiméus).
- Participatie van mensen met een ernstige visuele en verstandelijke beperking (Hanzehogeschool).
- Gevolgen van een verworven of aangeboren hersenbeschadiging voor het motorisch en/of visueel functioneren. Inclusie, participatie en ontwikkeling van mechanismen om participatie te bevorderen. Ontwikkeling diagnostische instrumenten (Radboud Universiteit).
- Visuele perceptie, bewustzijn en de invloeden van intentie en aandacht. Er wordt daarbij ook gekeken naar samenwerking tussen zintuigen bij mensen met en zonder visuele beperking (Donders instituut).
- Vergelijken van goedziende en slechtziende kinderen en verbeteren van basale visuele functies (kijkgedrag, crowding) om participatie te bevorderen (Donders, Visio).
- Participatie van volwassenen met een gestoorde visuele waarneming als gevolg van een neurologische aandoening; mobiliteitsbehoud van mensen met een visuele aandoening (RuG, Visio).
- Effectiviteit van nieuwe interactie- en communicatiemethoden voor kinderen en volwassenen met doofblindheid; taalontwikkeling; opvoederstrategieën en effectiviteit van interventies; ondersteuningsbehoeften van kinderen met Usher en hun ouders en psycho-educatie (RuG).

- Visuele of visuele-en-verstandelijke beperkingen, sociale relaties, gehechtheid en ICT. Sociale participatie, functioneren en relaties van kinderen, pubers en jongvolwassenen met een visuele beperking, transitie naar ouderschap (VU).
- Posttraumatische stress bij volwassenen met een visuele beperking; een app 'PsyMate' die blinde en slechtziende gebruikers met psychische klachten helpt in het herkennen welke activiteiten, situaties en omgevingsfactoren hun emoties, gedachten en gedrag positief of negatief beïnvloeden; impactprofielen en casussen van verschillende combinaties van een visuele beperking en psychische stoornissen; een beschrijving van de basishouding die past bij begeleiding van deze complexe problematiek (AUMC, Robert Coppes Stichting).
- Tijdige herkenning van angst- en depressieklachten bij volwassenen met een visuele beperking; systemische screening van deze klachten; een internationaal predictiemodel voor deze zelfde klachten (Robert Coppes Stichting).
- De implementatie van een professioneel kennisplatform over volwassenen met een visuele beperking en psychiatrische problematiek; een internationale verzameling van best practices voor deze doelgroep; implementatie van stapsgewijze zorg bij angst en somberheid (Robert Coppes Stichting).

Contactpersonen per centrum:

Kennisdirecteuren

Koninklijke Visio:	Mw. M. van de Kerkhof
Bartiméus:	Mw. P. van Woudenberg
Robert Coppes Stichting:	Dhr. P. Verstraten
Oogvereniging:	Dhr. L.J. Boon
MaculaVereniging:	Dhr. B. Harder

Wetenschappers

Amsterdam UMC:	Prof.dr. G.H.M.B. van Rens, Dr. R.M.A. van Nispen
Erasmus MC:	Prof.dr. J. van der Steen
Maastricht UMC+:	Dr. T. Berendschot
UMCG:	Dr. B. Melis-Dankers, Prof.dr. F. Cornelissen
UMCU:	Prof.dr. M. van Genderen
Hanzehogeschool:	dr. A. Waninge
Radboud UMC:	Prof.dr. Steenbergen, dr. M Vervloed
Donders instituut:	Prof.dr. R. van Lier, Dr. F.N. Boonstra
RuG:	Prof.dr. J. Heutink, Prof.dr. M. Janssen, Dr. S.Damen
VU:	Prof.dr. P. Sterkenburg, Dr. S. Kef

Belangrijkste bevindingen en impact van onderzoek afgelopen jaren

Vanaf 2010 zijn een aantal belangrijke mijlpalen bereikt. Als het gaat om wetenschap gericht op 'functies en anatomische eigenschappen' (indeling naar de International Classification of Functioning, Disability and Health), dan zien we dat op het gebied van screening en diagnostiek er flinke stappen zijn gezet bijvoorbeeld voor het in kaart brengen van visuele, neurologische, cognitieve en mentale klachten. Dit geldt ook voor het vaststellen van zeldzame aandoeningen of klachtenpatronen bij vaak voorkomende leeftijdsgerelateerde

aandoeningen als maculadegeneratie en glaucoom. De ontwikkeling van eye-tracking technologie, het gebruik maken van nieuwe imaging technieken en fysiologische tests, maar ook de ontwikkeling van PROMs of andere testbatterijen hebben hieraan bijgedragen.

Onderzoek naar 'persoonlijke en externe factoren' is tot uitdrukking gekomen in verschillende cohortonderzoeken waarin werd gekeken naar samenhangende factoren of voorspellers van participatie, psychologisch functioneren en kwaliteit van leven van verschillende subgroepen van volwassenen met een visuele en soms een bijkomende beperking. Als het gaat om kinderen en adolescenten met een visuele beperking werd onderzoek gedaan naar gezinsleven en sociale systemen en factoren die bijdroegen aan hun ontwikkeling. Onderzoek, implementatie en valorisatieprojecten met betrekking tot omgevingsfactoren richtten zich op de inrichting van fysieke ruimtes, toegankelijkheid en gebruik van technologie en hoe mensen met visuele beperkingen kunnen worden gestimuleerd om deel te nemen aan de maatschappij. Voorbeelden zijn onderzoek naar shared spaces, individuele ondersteuning op IT-gebied, maar ook het toegankelijk maken van winkelen en boodschappen doen.

Onderzoek rond het thema 'activiteiten en participatie' heeft zich gericht op het overkoepelende thema van participatie- en ontwikkelingsbehoeften, maar ook op welzijn, mechanismen en voorwaarden om participatie te bevorderen, het definiëren van participatie voor verschillende doelgroepen en het ontwikkelen van zorgprogramma's die daarbij aansluiten. Ook is onderzoek verricht naar het ontwikkelen van instrumenten om ontwikkelings- en participatiebehoeften in kaart te brengen voor mensen met een visuele beperking in alle leeftijdsgroepen. Daarnaast heeft een aantal technologische ontwikkelingen en interventies, ook op gebied van E-health en serious games, bijgedragen aan het verbeteren van het psychisch of sociaal functioneren van mensen met een visuele beperking. Een aantal van deze thema's loopt de komende jaren nog door, zoals het testen en implementeren van gestandaardiseerde trainingen die als interventie gaan fungeren in het domein van revalidatie en advies, maar er zijn ook nieuwe onderzoeksrichtingen vastgesteld.

Onderzoeksplan

De visuele caresector heeft vijf branche-brede programmalijnen opgesteld die richtinggevend zijn voor het programma van de Expertisefunctie Zintuiglijk Gehandicapten. Onderzoek en ontwikkeling zullen de komende tijd aansluiten op de daarbinnen geformuleerde ambities. Deze ambities per programmalijn zijn samen met vertegenwoordigers van mensen met een visuele beperking, gespecialiseerde zorgprofessionals en leerkrachten, wetenschappers, vertegenwoordigers uit het sociaal domein en andere stakeholders, geformuleerd en per programmalijn uitgewerkt.

De ambities op hoofdlijnen:

1) Ik zit goed in mijn vel;

Ambitie: Mensen met een visuele beperking kunnen dit volmondig stellen: 'Ik werk vanuit een betekenisvolle samenwerking toe naar een voor mij gelukkig leven, in dit proces word ik volledig gezien in wie ik ben en er wordt afgestemd op wat voor mij (en andere betrokkenen) op dit moment waardevol is. 'Eigen regie' staat centraal in deze programmalijn.

2) *De wereld is (voor mij) toegankelijk;*

Ambitie: Het bewerkstelligen van een bewustwording en verandering naar 'inclusief' denken en doen door bedrijven, organisaties, overheden en samenleving, en daartoe ontwikkelen en beschikbaar stellen van kennis en inzichten die nodig zijn. Het wegnemen van barrières om vol- en gelijkwaardig te kunnen participeren in de samenleving staat centraal in deze programmalijn.

3) *Mijn mogelijkheden en beperkingen zijn goed in beeld;*

Ambitie: Het verbeteren van de doelmatigheid van diagnostiek en zoveel mogelijk verminderen van de belasting. Het ontwikkelen van state-of-the-art diagnostiek en onderzoeksmethodes, maar ook op onderzoek naar de meest effectieve diagnostiek ten behoeve van advies, behandeling en revalidatie staan centraal in deze programmalijn

4) *Ik krijg de juiste, professionele zorg;*

Ambitie: Cliënten hebben toegang tot en ontvangen zorg op maat, die bewezen effectief is. Alle mensen met een visuele beperking verdienen passend onderwijs, zorg, ondersteuning, revalidatie en advies. Deze programmalijn is gericht op het ontwikkelen én toepassen van expertise bij interventies op deze terreinen.

5) *Technologie biedt mij kansen,*

Ambitie: Technologische middelen dragen er bewezen effectief aan bij dat mensen met een visuele beperking het leven kunnen leiden dat zij graag willen leiden. Deze programmalijn richt zich op het toepasbaar maken van technologie voor de doelgroep (volgens het design-for-all principe) en op het tijdig inspelen op mogelijkheden die nieuwe ontwikkelingen bieden.

Wat gaat het de patiënt opleveren?

De Oogvereniging heeft in 2014 een eigen kennisagenda opgesteld, waarin naar voren kwam dat eigen regie, innovatieve behandelingen en zelfredzaamheid erg belangrijk zijn. Inmiddels is de betrokkenheid van zowel de Oogvereniging als de MaculaVereniging bij de Expertisefunctie Zintuiglijke Sector geborgd en zijn zij partner in het consortium Kennis Over Zien bij de aanbesteding van projecten m.b.t. de care. Op deze manier wordt het patiëntenperspectief altijd betrokken bij wetenschappelijke activiteiten, en wordt gezorgd dat de translatie van wetenschap naar de maatschappij voorop staat. Voor de patiënt levert onderzoek in de care hogere kwaliteitszorg op en grotere kans op volwaardig deelnemen aan een inclusieve maatschappij, dat wil zeggen een samenleving die voor iedereen toegankelijk is en waaraan iedereen kan deelnemen.

Referentie

van Nispen R.M.A., van der Ham A.J., van der Aa H.P.A., van Rens G.H.M.B. Terugblik en toekomstvisie op wetenschap in de visuele sector. Een inventarisatie van onderzoek naar kwaliteit van leven en participatie van mensen met een visuele beperking. Rapport in opdracht van ZonMw Inzicht. Amsterdam UMC, 2019.

6. De toekomst van oogheelkundig onderzoek in Nederland

Door nieuwe ontwikkelingen zal de oogarts zal de patiënt hoogstaande zorg van wereldniveau kunnen aanbieden. Samen met de patiënt wordt de behandelstrategie gekozen en leefstijladviezen gevormd die bij de patiënt en zijn/haar oogaandoening passen.

In 10 jaar gaan we er door excellent onderzoek voor zorgen dat er 10% (30.000 ogen) minder blinden en slechtzindenden zijn in Nederland. De Cirkels van Kennis en de NOG Kennisagenda 2020 vormden de basis om de onderzoeksvragen te inventariseren, kennishiaten in kaart te brengen en duidelijk te maken waar de belangrijkste uitdagingen voor onderzoek van de komende jaren liggen. Alles ten behoeve van verbetering van kennis en zorg voor de patiënt.

De aandachtgebieden van toekomstig onderzoek.

De ontwikkelingen in digitalisering biedt nieuwe kansen voor **E-health**, maar ook voor patiëntgericht onderzoek. Het maakt het mogelijk om in ziekten van het oog patronen te laten zien door patroonherkenning die voorheen onbekend waren, maar die uiteindelijk de zorg helpen verbeteren. Anderzijds moet het gebruik van digitale toepassingen ook wetenschappelijk worden getoetst en gemonitord om de voordelen ervan in termen van **evidence-based medicine** te kunnen bepalen.

De ontwikkelingen op gebied van **materialen** (o.a. lenzen) en beeldvorming zal in samenwerking met bedrijven gedaan worden. Het zal leiden tot bijvoorbeeld nieuwe inplanteerbare lenzen die de patiënt zullen helpen een zo goed mogelijk visus te behouden. De nieuwe beeldvorming zal structuren van het oog (van bijvoorbeeld netvlies) kunnen weergeven die het mogelijk maken ziekten eerder op te sporen. In combinatie met patroonherkenning met behulp van **artificial intelligence (AI)** zal deze nieuwe beeldvorming de weg naar de spreekkamer kunnen vinden.

Basaal wetenschappelijk onderzoek opent deuren naar nieuwe verbeterde behandelingen door het blootleggen van onderliggende ziekteprocessen waarop nieuwe vormen van behandeling ontwikkeld kunnen worden. Het maakt ook de weg vrij naar **personalised medicine** door het opsporen van biomarkers in het immuunsysteem en het gebruik maken van genetische profielen. Bij erfelijke aandoeningen is er veel aandacht voor de ontwikkeling en toepassing van verschillende vormen van **gentherapie**. Nederland loopt ook op dit gebied voorop. Proefdieronderzoek zal nodig blijven in dit type onderzoek, maar het ontwikkelen van orgaansystemen in het laboratorium (**'retina in a dish'** en **'retina on a chip'**) zorgen voor het sneller testen van nieuwe ontwikkelingen en het verminderen van proefdieren.

De relaties tussen **leefstijl** en oogaandoeningen zijn vele decennia onderbelicht gebleven. Recent zijn relaties blootgelegd en grote databases met uiteenlopende leefstijl- en medische gegevens zal in de toekomst helpen deze verder te bestuderen. Zo heeft bijvoorbeeld het bespreken van leefstijl van kinderen voor het tegengaan van hoge bijziendheid en voor ouderen die een vroege vorm van maculadegeneratie hebben, zijn intrede in de spreekkamer van de oogarts al gedaan. E-health waarbij gebruik gemaakt wordt van apps, zal de patiënt kunnen helpen bij het aanpassen van zijn/haar leefstijl.

Het onderzoek van blinden en slechtzindendenzorg zal innovaties implementeren waardoor de **participatie in de samenleving** verder bevorderd wordt.

In de cirkel van kennis voor de oogheelkunde zullen we ons gaan richten op:

Diagnose:

- Opzetten database van alle oogziekten in Nederland.
- Vermijdbare blindheid en slechtziendheid verminderen door vroege diagnostiek en herkenning.
- E-health, technologie voor zorg op afstand.

Risicoprofilering:

- Invloed van voeding en levensstijl.
- Inzet van AI bij beeldverwerking.
- Opsporen van vroege ziektekenmerken in bloed of oog.

Ontrafelen ziektemechanismen:

- Het immuunsysteem op cel niveau begrijpen.
- Genetica van complexe en monogenetische oogaandoeningen.

Ontwikkeling van behandeling:

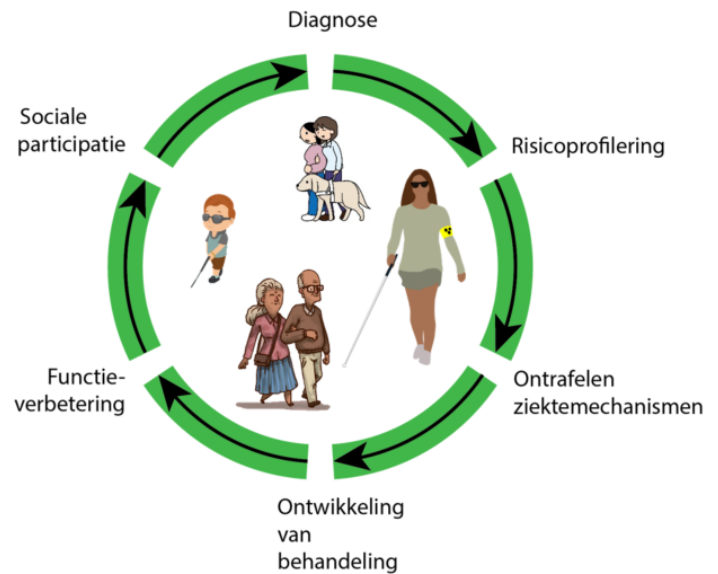
- Basaal wetenschappelijk onderzoek naar toepassing nieuwe geneesmiddelen.
- Implementatie gentherapie.
- Organoids/retina in a dish technologie.
- Kennishiaten uit Kennisagenda.
- Implementatie van personalised medicine.
- Leefstijl interventie onderzoek.

Functionieverbetering:

- Kosteneffectieve visus-herstellende en innovatieve interventies ontwikkelen die kwaliteit van leven en economische vooruitzichten van patiënten verbeteren.
- Nieuwe technologie- en behandelingsontwikkelingen; slimme toepassing om toegankelijkheid, kwaliteit, efficiëntie en betaalbaarheid te optimaliseren.
- Inzet kunstmatige intelligentie.

Sociale participatie:

- Platform voor patiënten en zorgprofessionals, uitwisselen van kennis en ervaring.
- Samen beslissen.



Bijlage 1

Afgeronde promoties en lopende promotieonderzoeken per subspecialisme van 2015 tot heden:

1. Oncologie van het oog

Centrum	Naam	Titel proefschrift	Datum	(co)promotoren
EMC	Q. van den Bosch	In vivo models in UM research	2025	E. Kilic
EMC	J. Nguyen	Role of UM genes in UM metastasis	2023	E. Kilic
EMC	D. de Bruyn	Non-invasive prognostication in UM	2023	E. Kilic
LUMC	C. Chau	BAP1 tumor predisposition syndrome	2023	G.P.M. Luyten M.J. Jager M. Nielsen
LUMC	M.C. Gelmi	Pigment and metabolism in uveal melanoma	2023	M.J. Jager G.P.M. Luyten
AUMC	N. Badelova	Clinical aspects van retinoblastoma diagnosis and late effects.		A.C. Moll Van Leeuwen Fabius
AUMC	R. Janssen	Development of on-invasive imaging biomarkers in Retinoblastoma.		J.A. Castelijns A.C. Moll P. de Graaf
AUMC	M. van Hoefen Wijsard	Incidence and risk factors of retinoblastoma, trilateral retinoblastoma and second primary malignancies.		A.C. Moll F.E. van Leeuwen G.J. Kaspers A.W.M. Fabius
AUMC	C. de Bloeme	Quantitative radiomics for predicting tumor subtype, stage of disease and treatment effect in retinoblastoma: a next step towards personalized intervention.		A.C. Moll P. de Graaf M.C. de Jong
AUMC	M.Ouwendijk-Andrea	Cognitief functioneren en kwaliteit van leven in retinoblastoom survivors (8-40 jaar), hun broers en zussen en hun kinderen: De rol van kankerbehandeling en frequente anesthesie.		A.C. Moll R. van Nispen K.J. Oostrom
EMC	W. Drabarek	Splicing in UM pathogenesis	2022	E. Kilic
EMC	A. Hajjaj	Retinal Hemangioblastoma	2022	E. Kilic
EMC	N. van Poppelen	Genetics of ocular melanoma - insights into genetics, inheritance and testing	2022	E. Kilic
LUMC	G. Gezin	Immunological aspects of uveal melanoma	2022	M.J. Jager G.P.M. Luyten
LUMC	A.P.A. Wierenga	New targets in uveal melanoma	2022	M.J. Jager G.P.M. Luyten
LUMC	N. Brouwer	Conjunctival and uveal melanoma: Imaging	2022	M.J. Jager G.P.M. Luyten
LUMC	M. Jaarsma-Kroes	Protons4Vision: vision-sparing eye tumor treatment using proton therapy and MRI-only planning		A. Webb G.P.M. Luyten J.W. Beenakker
LUMC	T.A. Ferreira	Assessment of the value of MRI in diagnosis and treatment planning for Uveal Melanoma		A. Webb G.P.M. Luyten J.W. Beenakker
LUMC	M.J. de Lange	Tissue heterogeneity in Uveal Melanoma		M.J. Jager G.P.M. Luyten P.A. van der Velden
LUMC	R.J. Nell	Tumor heterogeneity in development and progression of Uveal Melanoma		M.J. Jager G.P.M. Luyten P.A. van der Velden
LUMC	Z. Souiri	Regulation of inflammation in uveal melanoma	14-9-21	M.J. Jager A.G. Jochemsen

EMC	K. Smit	Looking beyond genetic alterations in metastatic uveal melanoma	20-04-21	J.E.M.M. de Klein E. Kilic H.W. Mensink
LUMC	T.H. Khanh Vu*	Ocular Inflammation in Age-related Eye diseases	27-06-19	M.J. Jager G.P.M. Luyten D.F. Chen
LUMC	T.H. van Essen	Ocular responses to foreign corneal and tumor issue	14-11-18	M.J. Jager G.P.M. Luyten A. el Ghalbzouri
EMC	S. Yavuzigitoglu	Genetic Classification of Uveal Melanoma	18-04-18	J.R. Vingerling A.D.A. Paridaens J.E.M.M. de Klein E. Kilic
LUMC	M. Dogrusoz	Genetic Prognostication in Uveal Melanoma	17-04-18	M.J. Jager G.P.M. Luyten
VUMC	D.L. Mourits	Cosmetic outcome and complications of enucleation in retinoblastoma patients.		A.C. Moll H.S. Tan D.T. Hartong
LUMC	J. Cao	Targets for personalized treatment of conjunctival melanoma	7-12-2017	M.J. Jager R. Verdijk
VUMC	M.C. de Jong	Epidemiology and imaging in retinoblastoma.	24-11-17	J.A. Castelijns A.C. Moll
VUMC	I. Kooi	Applied bioinformatics: Genomics of human and murine retinoblastoma.	24-1-17	H. te Riele A.C. Moll J.C. Dorsman J. Cloos
VUMC	B. Mol	The molecular oncogenesis of retinoblastoma: implications for diagnosis and treatment	18-11-15	E.J. Meijers-Heijboer A.C. Moll
VUMC	C.J. Dommering	Retinoblastoma: molecular genetics and clinical consequences	11-2-15	E.J. Meijers-Heijboer A.C. Moll
EMC	A.E. Koopmans	Prognostic implications of acquired genetic changes in uveal melanoma	04-02-15	J.R. Vingerling A.D.A. Paridaens J.E.M.M. de Klein E. Kilic

* Dit proefschrift is ook opgenomen in 'Glaucoom'

2. Uveitis (ontsteking van binnenkant van het oog)

Centrum	Naam	Titel proefschrift	Datum	(co)promotoren
UMCU	C. Kouwenberg	Systemic microcirculation en vascular activation biomarkers in children with uveitis.	2024	V.Koopman-Kalinina Ayuso J.H. de Boer
EMC	D.P.C. Vergouwen	The pathogenesis, prognostic factors and therapeutic possibilities in scleritis	2023	J.R. Vingerling A. Rothova M.W.J. Schreurs J.C.E.M. ten Berge
UMCU/ RUMC	E. de Groot	Genetic and clinical risk factors in multifocal choroiditis	2023	J.H. de Boer A. Ossewaarde C. Hoyng
UMCU	R.A.W. Wennink	Biological fingerprint of children with non-infectious uveitis.	17-5-22	J.H. de Boer J.J.W. Kuiper V.Koopman-Kalinina Ayuso
UMCU	W. Venema	Targeting ERAPs in non-infectious uveitis	2022	J.J.W. Kuiper J.H. de Boer
UMCU	A.H. Brouwer	Electroretinography in Uveitis	10-10-20	J.H. de Boer M.M. van Genderen G.C. de Wit

UMCG	L. Hoeksema	Herpetic and HLA-B27 associated anterior uveitis: Ocular complications, prognosis and vision-related quality of life	01-07-19	J.M.M. Hooymans L.I. Los
UMCG	W.G. Wieringa	Diagnostic and Therapeutic challenges in inflammatory eye diseases	13-05-19	J.M.M. Hooymans L.I. Los
EMC	F. Hakan-Groen	Diagnosing Uveitis: Value and Limitations of Current Diagnostic Tests	10-04-19	J.R. Vingerling A. Rothova J.A.M. van Laar
UMCU	F.H. Verhagen	A systems medicine approach to non-infectious uveitis	06-12-18	J.H. de Boer T.R.D.J. Radstake J.J.W. Kuiper
EMC	J.C.E.M ten Berge	Autoimmunity in uveitis and other chorioretinal diseases	08-03-18	J.R. Vingerling A. Rothova M.W.J. Schreurs
UMCU	A. Haasnoot	The enigma of uveitis in juvenile idiopathic arthritis	01-03-18	J.H. de Boer T.R.D.J. Radstake J.J.W. Kuiper

3. Glaucom

Centrum	Naam	Titel proefschrift/onderwerp promotie	Datum	(co)promotoren
EMC	V. de Vries	Glaucom	2025	C.C.W. Klaver W. Ramdas
EMC	S. Driessen	Glaucoma in Africa	2024	C.C.W. Klaver A.A.H.J. Thiadens
EMC	J. Vergroesen	Glaucoma	2022	C.C.W. Klaver W. Ramdas
OZR	J. Majoor	Glaucoma progression	2022	H. Lemij
OZR	E. Islamaj	Baerveldt bij glaucom	2022	H. Lemij
EMC	P. Bonnemaier	Glaucoma in Africa	23-2-22	C.C.W. Klaver C.M. van Duijn A.A.H.J. Thiadens
MUMC	W. Hubens	Glaucoma biomarkers in aqueous humor and blood	02-09-21	C.A.B. Webers T.G.M.F. Gorgels
MUMC	J. Hoevenaars	Knowledge, adherence and outcome in glaucoma.	20-11-20	C.A.B. Webers J.S.A.G. Schouten
LUMC	T.H. Khanh Vu**	Ocular Inflammation in Age-related Eye diseases	27-06-19	M.J. Jager G.P.M. Luyten D.F. Chen
MUMC	H. Rao	Revisiting the vascular theory of glaucoma using optical coherence tomography angiography	09-02-18	C.A.B. Webers R.N. Weinreb
UMCG	R.A.J.M. Bierings	Insight into light: The influence of luminance on visual functioning in glaucoma	05-09-18	N.M. Jansonius F.W. Cornelissen
EMC	M. Ghanbari*	The Role of MicroRNAs in Age-Related Disorders : From population-based genetic studies to experimental validation	05-07-17	O.H. Franco A. Dehghan S.J. Erkeland M.A. Meester
OZR	J. van der Schoot	The complexity of diagnosing and monitoring glaucoma	21-06-17	J.C. van Meurs H.G. Lemij
EMC	A. Iglesias	From gene discovery to understanding the molecular pathways in primary open-angle glaucoma	23-05-17	C.M. van Duijn C.C.W. Klaver R. Willemsen
EMC	H. Springelkamp	Open-angle glaucoma: from epidemiology to molecular aspects and anatomical features	13-01-16	C.M. van Duijn N.M. Jansonius C.C.W. Klaver

* Dit proefschrift is ook opgenomen in 'Leeftijdsgelaten maculadegeneratie en chronische sereuze chorioretinopathie'

** Dit proefschrift is ook opgenomen in 'Oncologie van het oog'

4. Hoornvliesandoeningen

Centrum	Naam	Titel proefschrift/onderwerp promotie	Datum	(co)promotoren
EMC/OZR	H. Shabani	Keratoconus	2025	C.C.W.Klaver B. van Dooren A. Geerards W. Ramdas
MUMC MERLN RUMC	E. Landi	Gene therapy for corneal endothelial disease	2024	M.M. Dickman V.L. LaPointe H. van Bokhoven H. Bruner R.M.M.A. Nuijts
MUMC MERLN RUMC	xxx	Corneal regeneration instructed by molecular cell identity characterization	2024	M.M. Dickman V.L. LaPointe J. Zhou R.M.M.A. Nuijts
MUMC	xxx	Optimized immunosuppression for corneal transplantation	2024	M.M. Dickman F.J.H.M. vd Biggelaar R.M.M.A. Nuijts
UMCU	R.E. Achten	Conjunctivitis induced by treatment with dupilumab.	2024	M.S. de Bruin-Weller J.H. de Boer C. van Luijk
UMCU	B. Muijzer	A machine learning approach to explore predictors of adverse events in posterior lamellar keratoplasty; a nationwide registry study		
MUMC	J. Veugen	Novel crosslinking for bacterial keratitis	2023	M.M. Dickman P. Savelkoul R.M.M.A. Nuijts
MUMC MERLN	A. van Velthoven	Uncivering stem cell based corneal regeneration using nanoparticles and multimodal imaging (ZonMw	2023	M.M. Dickman V.L. LaPointe C.A. van Blitterswijk R.M.M.A. Nuijts
MUMC	R. Simons	Rob Simons. PhD Thesis: Cost effectiveness analysis in anterior segment surgery.	2022	C. Dirksen, R.M.M.A. Nuijts F.J.H.M. vd Biggelaar
MUMC	S.L. Dunker	Evidence based endothelial keratoplasty	2022	M.M. Dickman F.J.H.M. vd Biggelaar R.M.M.A. Nuijts
MUMC WIS	J. Brekelmans	Novel crosslinking for keratoconus	2022	M.M. Dickman A. Scherz A. Marcovich R.M.M.A. Nuijts
MUMC NN	S. D'Souza	Immune profiling of the ocular surface	2022	M.M. Dickman R. Shetty R.M.M.A. Nuijts
MUMC MERLN	P. Catala	Approaches for corneal endothelium regenerative medicine	2022	M.M. Dickman V.L. LaPointe C.A. van Blitterswijk R.M.M.A. Nuijts
LUMC/ NIIOS	A. Miron	Corneal transplantation: new approaches	2022	M.J. Jager G.R.J. Melles S. Oellerich
LUMC/ NIIOS	I. Vasuliuskaite	Research into DMEK	2022	M.J. Jager G.R.J. Melles S. Oellerich
LUMC/ NIIOS	L. Baydoun	Graft survival and allograft rejection after DMEK	1-12-21	M.J. Jager G.R.J. Melles
LUMC/ NIIOS	D. Spinozzi	Transplantation of cultured endothelial cells: towards clinical application	17-11-20	M.J. Jager G.R.J. Melles S. Oellerich
LUMC/	R. Birbal	Advances in endothelial keratoplasty	17-11-20	M.J. Jager

NIIOS				G.R.J. Melles
MUMC	N. Pahuja	Etiopathogenesis, advanced imaging and treatment outcomes in Asian Indians with keratoconus	15-11-19	R.R.M.A. Nuijts R. Shetty
MUMC	M.M. Dickman	Practice Patterns and Outcomes of Corneal Transplantation	12-04-19	R. Nuijts T. Berendschot F.J.H.M. vd Biggelaar
LUMC/ NIIOS	K. van Dijk	Clinical outcomes of modern lamellar keratoplasty techniques	16-01-18	M.J. Jager G.R.J. Melles
LUMC/ NIIOS	J. Parker	Recent innovations in minimally invasive anterior and posterior lamellar keratoplasty	04-07-17	M.J. Jager G.R.J. Melles
UMCU	R.P.L. Wisse	Keratoconus, inflammatory associations and treatment characteristics	22-12-15	S.M. Imhof A. van der Lelij
MUMC	Y. Cheng	Clinical outcomes after innovative lamellar keratoplasty	21-12-15	R.R.M.A. Nuijts J.S.A.G. Schouten
MUMC	R. Shetty	Understanding the clinical, immunological and genetic molecular mechanisms of keratoconus	18-06-15	C.A.B. Webers R.M.M.A. Nuijts

5. Lens- en refractiechirurgie

Centrum	Naam	Titel proefschrift/onderwerp promotie	Datum	(co)promotoren
MUMC Oxford	M. Segers	Threshold for toric IOLs in cataract surgery	2024	M.M. Dickman F.J.H.M. vd Biggelaar P. Rosen R.M.M.A. Nuijts
MUMC	J. Wanten	Improving cataract surgery in the digital age	2024	R.M.M.A. Nuijts N.J.C. Bauer TTJM Berendschot
UMCU	J. Claessens	Telemonitoring after cataract surgery		R. Wisse
MUMC	V. Webers	Innovative imaging technologies in cataract surgery	2022	R.M.M.A. Nuijts
MUMC	N. Makhotkina	Etiology and treatment of dysphotopsia after cataract surgery.	2022	R.M.M.A. Nuijts TTJM Berendschot
MUMC	C. Bertens.	Drug release and distribution through the eye	2021	R.M.M.A. Nuijts, M. Gijs, F. van den Biggelaar
MUMC	S. Jonker	Safety and Efficacy of intraocular lenses in cataract and refractive surgery	2021	R.M.M.A. Nuijts N.J.C. Bauer TTJM Berendschot
LUMC	Z.C. Gauriskar	Diagnostic modalities in patients with Artisan pIOL implantation	2021	G.P.M. Luyten J.W. Beenakker
LUMC	G.A. van Rijn	Artic study: long-term follow-up of Artisan Phakic iris Claw intraocular lenses	2021	G.P.M. Luyten J.W. Beenakker
LUMC	L. van Vught	Virtual refractive surgery for the prevention of negative dysphotopsia	2021	G.P.M. Luyten J.W. Beenakker
MUMC	S. Jonker	Safety and efficacy of intraocular lenses in cataract- and refractive surgery	19-11-21	R.R.M.A. Nuijts T.T.J.M. Berendschot N.J.C. Bauer
MUMC	P. Khamar	Clinical, Molecular and Biomechanical Outcomes of SMILE (Small Incision Lenticule Extraction) and Other Refractive Surgery Techniques	15-11-19	R.R.M.A. Nuijts R. Shetty
MUMC	L.H.P. Wielders	Prevention and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery	30-08-18	R.M.M.A. Nuijts J.S.A.G. Schouten B. Winkens
MUMC	N. Visser	Toric Intraocular lenses in cataract surgery	09-12-16	R.M.M.A. Nuijts N.J.C. Bauer
UMCU	E. Visser	Objective and subjective performance of scleral lenses and new advances in scleral lens technologies	10-12-15	S.M. Imhof A. van der Lelij

6. Leeftijdsgebonden maculadegeneratie en centrale sereuze chorioretinopathie

Centrum	Naam	Titel proefschrift/onderwerp promotie	Datum	(co)promotoren
LUMC	S. Galuh	Unraveling the pathophysiology of central serous chorioretinopathy: patient-derived stem cell studies on human choroidal endothelial cells	2024	C.J.F. Boon R.O. Schlingemann E.H.C. van Dijk
A-UMC	M. Sirks	Clinical and genetic analysis of clinical subtypes of age-related macular degeneration	2024	C.J.F. Boon R.O. Schlingemann R. Diederens E.H.C. van Dijk
RUMC	S.C.A. ten Brink	Molecular disease mechanisms of age-related macular degeneration		C.C.W. Klaver Y.T.E. Lechanteur S. Albert
RUMC	F. Cinque	Clinical and molecular studies in AMD	2023	C. Hoyng C.C.W. Klaver
LUMC	H. Feenstra	Centrale sereuze chorioretinopathie	2023	C.J.F. Boon C.B. Hoyng E.H.C. van Dijk
EMC	Y. Li	Age-related macular degeneration, HDL	2024	C.C.W. Klaver M. Meester P.J. Leenen M.T. Mulder
EMC	S. Backus	Age-related macular degeneration, lifestyle	2024	C.C.W. Klaver M.A. Meester
UMCU	E. Pameijer	An unbiased view on dendritic cells in AMD	2023	S. Imhof J. de Boer J. Kuiper R. van Leeuwen
OZR	L. Smit	OCT(A), retinal disorders	2022	M. van Velthoven
RUMC	C. de Vente	Image analysis system for automated diagnosis and management of retinal diseases	2023	C.I. Sánchez B. van Ginneken
LUMC	D. Mohabati	Genetic differences between subtypes of central serous retinopathy	2022	C.J.F. Boon G.P.M. Luyten
LUMC	J. Brinks	Unraveling the pathophysiology of central serous chorioretinopathy: an in vitro model to study the effect of corticosteroids on human choroidal endothelial cells	2022	C.J.F. Boon O.C. Meijer E.H.C. van Dijk
RUMC	A. De Breuk	Age-related macular degeneration, imaging, genetics, risk score and rare variants	2022	A. I den Hollander
RUMC	S. de Jong	Age-related macular degeneration, CFI variant characterization	2022	A. I den Hollander
RUMC	E. Acar	Age-related macular degeneration, genetics, metabolomics and risk factors	2022	A. I den Hollander
RUMC	B. Liefers	Use of deep learning for classification of retinal features	21-9-22	B. van Ginneken C.B. Hoyng C. Sanchez-Gutierrez T. Theelen
EMC	E. Thee	Age-related macular degeneration, imaging, genetics and risk factors	2023	C.C.W. Klaver M.A. Meester
RUMC	C. González Gonzalo	Automated screening of eye diseases using deep learning	2021	C.I. Sánchez B. van Ginneken
LUMC	T.J. van Rijn	Optimal treatment and pathology of (chronic) central serous chorioretinopathy	2021	C.J.F. Boon G.P.M. Luyten
RUMC	S. Lauwen	Age-related macular degeneration: From GWAS to functional effects	13-12-21	A. I den Hollander
EMC	J.M. Colijn	Age-related Macular Degeneration: Genetic Epidemiologic findings from large European studies	12-05-21	C.C.W. Klaver, C. van Duijn, M.A. Meester

A-UMC	B. Yetkin-Arik	Tip cell: whose side are you on? Endothelial tip cells and non-tip cells in angiogenesis.	10-03-21	R.O. Schlingemann C.J.F. van Noorden I. Klaassen
RUMC	T.J. Heesterbeek	Risk Factors for progression of age-related macular degeneration.	17-12-20	C.B. Hoyng A.I. den Hollander Y.T.E. Lechanteur L. Lores de Motta
A-UMC	M. Dallinga	Endothelial tip cells in culture, an in vitro approach for studies of angiogenesis.	04-12-20	R.O. Schlingemann C.J.F. van Noorden I. Klaassen
RUMC	E. Kersten	Age-related macular degeneration: Clinical and molecular studies	05-07-19	C. B. Hoyng A.I. den Hollander E.K. de Jong
MUMC	M. Elshout	Neovascular age-related macular degeneration in the era of value-based healthcare	16-05-19	C. Webers J.S.A.G. Schouten
RUMC	R.L. Schellevis	The genetics of central serous chorioretinopathy	01-03-19	A.I. den Hollander E.K. de Jong
A-UMC	J.E. Ramos de Carvalho	Ophthalmic molecular imaging and the role of the proteasome in retinal diseases	28-11-18	R.O. Schlingemann C.J.F. van Noorden M.C.G. Aalders I. Klaassen
RUMC	L. Lores de Motta	Genetic biomarkers for precision medicine in age-related macular degeneration	17-09-18	A.I. den Hollander C. B. Hoyng E.K. de Jong
LUMC	E.H.C. van Dijk	Central serous chorioretinopathy: from pathogenesis to treatment	13-09-18	C.J.F. Boon G.P.M. Luyten
EMC	G.H.S. Buitendijk	Age-related macular degeneration from risk profiles toward prediction models	28-02-18	C.C.W. Klaver J.R. Vingerling
RUMC	M.J. Geerlings	Studies of rare genetic variants in age-related macular degeneration	15-02-18	A.I. den Hollander C. B. Hoyng
EMC	M. Ghanbari*	The Role of MicroRNAs in Age-Related Disorders : From population-based genetic studies to experimental validation	05-07-17	O.H. Franco A. Dehghan S.J. Erkeland M.A. Meester
RUMC	F. van Asten	Optimizing the treatment of age-related macular degeneration	09-06-17	C.B. Hoyng G.J. van der Wilt M.M. Rovers B.J. Klevering
RUMC	M.M. Teussink**	Retinal disease progression imaging biomarkers of the functional and structural integrity of the retina	31-05-17	C.B. Hoyng B.J. Klevering T. Theelen
RUMC	M.B. Breukink	Chronic central serous chorioretinopathy, studies on the clinical and genetic characteristics	27-01-17	C.B. Hoyng J.E.E. Keunen C.J.F. Boon A.I. den Hollander
RUMC	Y. Lechanteur	Toward personalized medicine in age-related macular degeneration	09-12-16	C.B. Hoyng B.J. Klevering A.I. den Hollander
RUMC	N.T.M. Saksens**	Familial macular disease, clinical and genetic studies on age-related macular degeneration and inherited macular dystrophies	18-12-15	C.B. Hoyng A.I. den Hollander C.J.F. Boon
MUMC	T. Yuan	The effect of lutein on the inflammatory pathways in Age-related Macular Degeneration (AMD)	17-09-15	C.A.B. Webers A. Kijlstra T.T.J.M. Berendschot

* Dit proefschrift is ook opgenomen in 'Glaucoom'

** Dit proefschrift is ook opgenomen in 'Genetische oogziekten'

7. Diabetische Retinopathie

Centrum	Naam	Titel proefschrift	Datum	(co)promotoren
RUMC	V. Schreur	Diabetic Retinopathy;optimizing management strategies.	10-01-20	C.B. Hoyng B.J. Klevering E.K de Jong
A-UMC	A. van der Wijk	You build me up, you break me down: Molecular mechanisms of blood-retinal barrier development and disruption	09-11-18	R.O. Schlingemann C.J.F van Noorden I. Klaassen
MUMC	E. de Clerck	Ocular neurodegenerative changes and macular cysts in prediabetes and type 2 diabetes	22-12-17	C.A.B. Webers C. Stehouwer J.S.A.G. Schouten

8. Kinderoogheelkunde

Centrum	Naam	Titel proefschrift/onderwerp	Datum	(co)promotoren
EMC	S. Kneepkens	Myopie bij kinderen	2025	C.C.W. Klaver J.Polling W.J.L Tideman
Radboud/ Visio	A. Fonteyjn Vinke	Training viewing strategies in Visually Impaired School-aged children	2025	F.N. Boonstra A. H. N. Cillessen B. Huurneman
MUMC RUMC	D. Vogels	Scleral crosslinking for myopia	2024	M.M. Dickman C.C.W. Klaver V.L. LaPointe A. Scherz S. McFadden R.M.M.A. Nuijts
LUMC	S.W. Genders	Craniofaciale fibreuze dysplasia	2024	N.E. Schalijs-Delfos
EMC, Visio	A Bruinenberg	De Vroege Bril, RCT. Amblyopie preventie door refractie correctie op jonge leeftijd.	2024	H.J. Simonsz J.R. Vingerling
OZR	M. Ravenstijn	Complications of high myopia	2023	C.C.W.Klaver S. Yzer
EMC	A. Kadhum	Comparing the effectiveness of dichoptic action video gaming with standard patching as treatment for amblyopia		S.E. Loudon
LUMC	W.B.H.J. Vehmeijer	Ropoxymap- Analysis of retinal oxygenation in Retinopathy of Prematurity	2022	N.E. Schalijs-Delfos
LUMC	C.C. Kruijt	Visual function in albinism: contribution of ocular abnormalities and pigmentation	2022	N.E. Schalijs-Delfos M.M. van Genderen
LUMC	K. Trzcionkowska	A national inventory on Retinopathy of Prematurity: NEDROP2	2022	N.E. Schalijs-Delfos
LUMC	H.M. van Minderhout	Cycloplegics in paediatric ophthalmology	2022	N.E. Schalijs-Delfos
UMCU	B.L. Portengen	Two new methods for testing visual field in neurologically impaired children	2022	S.M. Imhof G.L. Porro M. Naber
RUMC, Visio	C. de Weger	Bifocals in Down syndrome, RCT	2022	F.N. Boonstra J. Goossens
EMC	P. Rostamzad	Outcome of craniofacial correction		S.E. Loudon I. Matthijssen M.J. Koudstaal
EMC	W. Quint	Myopia – zebrafish studies	2022	C.C.W. Klaver A. Iglesias
EMC	M.S. Tedja	Myopia – genetic studies	2022	C.C.W. Klaver
EMC	E. van der Sande	Myopia – mouse studies	2022	C.C.W. Klaver B. Winkelman
EMC	A.E.G. Haarman	Myopia – genetic studies	5-10-22	C.C.W. Klaver V.J.M. Verhoeven

Het Maxima/UMCU	M.Nuijts	Visual impairment in children with a brain tumor in the Netherlands: a prospective nationwide study	2022	S.Imhof A.Y.N.Schouten-van Meeteren
EMC	J.R. Polling	Development and management of refractive error in childhood	22-09-21	C.C.W. Klaver S.E. Loudon
EMC	F. Sloot	Disinvestment and implementation of vision screening tests based on their effectiveness	08-09-21	J.R. Vingerling H. Simonsz
EMC	C. Enthoven	Lifestyle factors in myopia development	01-09-21	C.C.W. Klaver V.J.M. Verhoeven
EMC	A.L.M. Bussé	Existing Newborn and Childhood Hearing Screening Programmes in Europe & Implementation of Newborn Hearing Screening in Albania	30-06-21	H. Simonsz H. de Koning A. Goedegebure
UMCU/Bartiméus	A.H. Brouwer	Electroretinography in uveitis	10-11-20	J.H. de Boer M.M. van Genderen G.C. de Wit
WKZ/Bartiméus	W.F.E. Kuper	Perspectief Batten (CLN3 disease)	14-10-20	E.E.S. van Nieuwenhuizen M.M. van Genderen P.M. van Hasselt
EMC	J.W.L. Tideman	The causes and consequences of childhood myopia	06-02-19	C.C.W. Klaver J.R. Vingerling
MUMC	C. Jayadev	Impact of imaging the pediatric retina.	16-03-18	C. Webers N. Bauer A. Vinekar
MUMC	A. Vinekar	Retinopathy of prematurity : recent advances in tele-medicine screening, risk factors and spectral domain optical coherence tomography imaging	28-10-15	C. Webers N. Bauer
EMC	V.J.M. Verhoeven	What causes myopia?	16-06-15	C.C.W. Klaver J.R. Vingerling

9. Genetische oogziekten (ophthalmogenetica)

Centrum	Naam	Titel proefschrift/onderwerp promotie	Datum	(co)promotoren
Bartiméus /A-UMC/UMCU	C. de Muijck	Connection interrupted: inherited optic neuropathies	2025	M.M. van Genderen C.J.F. Boon
MUMC MERLN RUMC	E. Landi	Gene therapy for corneal endothelial disease	2024	M.M. Dickman V.L. LaPointe H. van Bokhoven H. Bruner R.M.M.A. Nuijts
EMC	P. Heutinck	Cone dystrophies	2024	C.C.W. Klaver V.J.M. Verhoeven A.A.H.J. Thiadens
RUMC	C. Li	Stargardt disease	2024	C.B. Hoyng R.W.J. Collin
RUMC	Z. Corradi	ABCA4-retinopathies: expanding the genetic landscape and treatment	2024	F.P.M. Cremers R. Hitti-Malin
A-UMC	V. Lo Faro			A.A.B. Bergen
A-UMC	S.T. Shumet			A.A.B. Bergen
A-UMC	I. van der Veen	Developing treatments for X-linked retinoschisis in knockout-rat models		C.J.F. Boon A.A. Bergen
A-UMC	A. Heredero Berzal	Developing treatments for X-linked retinoschisis in patient-derived retinal organoid models		C.J.F. Boon A.A. Bergen
A-UMC	T. Nguyen	Clinical characterization, endpoint development and current treatment options in retinitis pigmentosa		C.J.F. Boon
A-UMC	I. van der Veen	Developing treatments for X-linked retinoschisis in knockout-rat models		C.J.F. Boon A.A. Bergen

Amsterdam UMC	A. Heredero Berzal	Developing treatments for X-linked retinoschisis in patient-derived retinal organoid models		C.J.F. Boon A.A. Bergen
A-UMC	T. Nguyen	Clinical characterization, endpoint development and current treatment options in retinitis pigmentosa		C.J.F. Boon
A-UMC	S.T. Shumet			A.A.B. Bergen
LUMC	M. Orlova	Induced pluripotent stem-cell (iPS) derived human retina and gene editing of retinal disease		G.P.M. Luyten J. Wijnholds
LUMC	N. Boon	Retinal Viral gene therapy		G.P.M. Luyten J. Wijnholds
UMCU/ Bartiméus	L. Moekotte	Retinal dystrophy and inflammation	2023	M.M. van Genderen J.S. de Boer J.J.W. Kuiper
RUMC	J. Reurink	USH2A-associated Usher syndrome: genetic landscape and therapeutics	2023	H. Kremer S. Roosing H.A.R. van Wijk F.P.M. Cremers
RUMC	T. Mulders	Richting therapie voor centrale areolaire choroidale dystrofie (CACD)	2022	C.B. Hoyng B.J. Klevering T. Theelen
LUMC	T.M. Buck	Retinal Crumbs gene function and therapy	2022	G.P.M. Luyten J. Wijnholds
A-UMC	L. Hahn	Clinical and genetic spectrum of X-linked retinoschisis and other retinal dystrophies	2022	C.J.F. Boon
EMC/OZR	L. Pierrache	Retinal dystrophies	2022	C.C.W. Klaver L.I. van den Born
LUMC	M. Talib	Genetic retinal dystrophies associated with CRB1, Rhodopsin and RPGR	25-1-22	C.J.F. Boon N.E. Schalijs-Delfos
LUMC	P.M.J. Quinn	Unraveling crumbs pathway dynamics	2021	G.P.M. Luyten J. Wijnholds
UMCU	W.E.F. Kuper	Batten Disease - Beyond the Blind Spots	14-10-2020	E.E.S. Nieuwenhuis M.M. van Genderen P.M. van Hasselt
RUMC	P.P.A. Dhooge	Stargardt disease, clinical characteristics and therapy	2022	C.B. Hoyng B.J. Klevering
RUMC	S.E. de Bruijn	Solving the unsolved: novel insights to explain the missing heritability in sensory diseases	18-02-22	H. Kremer S. Roosing F.P.M. Cremers E. de Vrieze
RUMC	Z. Fadaie	Inherited retinal diseases. Missing heritability beyond the coding regions	18-11-21	S. Roosing F.P.M. Cremers
RUMC	E.H. Runhart	Stargardt disease. ABCA4 and beyond	04-11-21	C.B. Hoyng F.P.M. Cremers
UMCU	S. Risseuw	Bruch's membrane calcification in pseudoxanthoma elasticum - Visualizing the visual consequences	26-11-20	prof. dr. S.M. Imhof dr. J. Ossewaarde-van Norel dr. R. van Leeuwen
RUMC	M. Khan	Genomic and transcriptomic landscape of ABCA4-associated Stargardt disease.	29-06-20	F. Cremers Xxx?
RUMC	S. K. Verbakel	Inherited retinal diseases. Studies on genotype, phenotype and treatment.	13-12-19	B.J. Klevering C.B. Hoyng R.A.C. van Huet S. Roosing
RUMC	N.M. Bax	Stargardt disease: Clinical, genetic and psychological characteristics.	29-08-19	C.B. Hoyng F.P.M. Cremers
MUMC	R. Battu	Inherited retinal diseases: New imaging and molecular genetics	21-12-18	J.S.A.G. Schouten T.T.J.M. Berendschot

RUMC	D.W. Karjosukarso	Towards deeper molecular insight into familial exudative vitreoretinopathy, Zinc-ing deep into the vessels	04-07-19	R.W.J. Collin F.P.M. Cremers
RUMC	M. Messchaert	Insights into EYS-associated retinal dystrophies. From disease spectrum to towards genetic therapy	11-04-19	R.W.J. Collin F.P.M. Cremers H. Zhou
RUMC	S. Lambertus	Stargardt disease: Toward clinical trials	21-12-18	C.B. Hoyng G.G. van der Wilt B.J. Klevering
RUMC	R. Sangermano	Unraveling the missing heritability in ABCA4-associated Stargardt disease	28-06-18	F.P.M. Cremers S. Albert R.W.J. Collin
RUMC	I.J.C. Lamers	Dysfunction of ciliary vesicle trafficking in ciliopathies	25-01-18	R. Roepman F.P.M. Cremers H.H. Arts
A-UMC	A. Bennis	A quest for the best retinal pigment epithelium (stem) cell replacement therapy	01-12-17	A.A.B. Bergen V.M. Heine
RUMC	M.M. Teussink*	Retinal disease progression imaging biomarkers of the functional and structural integrity of the retina	31-05-17	C.B. Hoyng B.J. Klevering T. Theelen
RUMC	G.D.N. Astuti	Molecular genetic elucidation of inherited retinal dystrophies in man and dog	27-03-17	F.P.M. Cremers S.M.H. Faradz R.W.J. Collin
RUMC	N.T.M. Saksens*	Familial macular disease, clinical and genetic studies on age-related macular degeneration and inherited macular dystrophies	18-12-15	C.B. Hoyng A.I. den Hollander C.J.F. Boon
RUMC	R.A.C. Huet	Inherited Retinal dystrophies, studies on the clinical and genetic characteristics	11-12-15	C.B. Hoyng B.J. Klevering R.W.J. Collin

* Dit proefschrift is ook opgenomen in 'Leeftijdsgebonden maculadegeneratie en centrale sereuze chorioretinopathie'

10. Neuro-ophthalmologie

Centrum	Naam	Titel proefschrift/onderwerp promotie	Datum	(co)promotoren
UMCU	C. de Muijnck	Connection interrupted: slechtiendheid door erfelijke opticopathiën	2025	M.M. van Genderen C.J.F. Boon
UT	H. Buimer	Human-centered design of vibrotactile wearables for persons with a visual impairment	12-02-21	R. van Wezel Th. van der Geest Y. Zhao
RUMC	Karlijn Woutersen	Speed of vision in healthy aging and hemianopia	15-01-21	A. van Opstal A. van den Berg H. Goossens T. Theelen
RU	L. Kirkels	Visual motion integration in mice and men	20-11-20	R. van Wezel J. Duijnhouwer
RU/Visio	Nouk Tanke	Speed acuity	9-2020	F.N. Boonstra J. Goossens
RU	J. van Elshout	Visual rehabilitation in hemianopia	7-7-2020	B. van den Berg
RU	W. Zhang	Visual motion processing in mice	15-06-20	R. van Wezel P. Tiesinga
A-UMC	N. Demirkaya	In search of retinal biomarkers for HIV related neurodegeneration: The AGEHIV and NOVICE studies	29-05-18	R.O. Schlingemann F.D. Verbraak F.W.N.M. de Wit
EMC	U. Mutlu	The Retina as a Biomarker for Vascular and Neurodegenerative Brain Diseases	11-04-18	M.A. Ikram C.C.W. Klaver M.K. Ikram
UMCG	G.A. de Haan	Homonymous Hemianopia, impact on daily life and the effects of scanning training and mobility	27-10-16	W.H. Brouwer O.M. Tucha J.H.C. Heutink B.J.M. Melis-Dankers

UMCU	Y. Koenraads	Visual field examination in children with brain disorders	14-06-16	K.P.J. Braun S.M. Imhof G.L. Porro
RUMC	D.G.M Bosch	Cerebral Visual Impairment (CVI): from clinic to genetics.	4-2-2016	F.P.M. Cremers B. de Vries F.N. Boonstra

11. Vitreoretinale aandoeningen

Centrum	Naam	Titel proefschrift/onderwerp promotie	Datum	(co)promotoren
RUMC	B. Govers	Retinal detachment	2023	B.J. Klevering A.I. den Hollander S. Keijser
OZR	H. Ng	Visual recovery after ablation of the retina		J.C. van Meurs
MUMC	S. Dabir	High resolution retinal imaging	19-05-22	C.A.B. Webers, T.T.J.M. Berendschot J.S.A.G. Schouten
MUMC	A. Mohan	Retinal oximetry in health and disease	29-04-21	C.A.B. Webers T.T.J.M. Berendschot R. Shetty
MUMC	A. Abhishek	Retinal vascular features as a biomarker for psychiatric disorders	30-01-20	C.A.B. Webers T.T.J.M. Berendschot N.P. Rao
OZR	V. Mulder	Proliferative vitreoretinopathy : steps towards prevention	06-04-18	J.C. van Meurs E.C. La Heij
UMCU	L. Scheerlinck	Functional recovery following vitreoretinal surgery	10-11-16	S.M. Imhof R. van Leeuwen T.T.J.M. Berendschot
OZR/EMC	J. Bastiaans	A novel role for coagulation proteins in the development of proliferative vitreoretinopathy	23-09-15	J.C. van Meurs P.M van Hagen W.A. Dik

12. Orbita

Centrum	Naam	Titel proefschrift	Datum	(co)promotoren
UMCU	K.G. Laban	Clinical and molecular aspects of orbital inflammation and lymphoma	18-06-20	T.R.D.J. Radstake J.H. de Boer R. Kalmann J.J.W. Kuiper
A-UMC	H.M. Jellema	Surgical treatment of diplopia in Graves'orbitopathy patients	19-02-16	M.P. Mourits P. Saeed

13. Blinden- en slechtziendenzorg

Centrum	Naam	Titel proefschrift/onderwerp promotie	Datum	(co)promotoren
VU	L. Veerman	Ondersteunen broers en zussen van kinderen met een visuele, visuele en-verstandelijke, of verstandelijke beperking	2025	P.S. Sterkenburg A.M. Willemen
Univ. Groningen	M. Worm	Multiparty Conversations With People With Congenital Deafblindness	2025	M.J. Janssen S. Damen A. Minnaert
VU	D. van Elst	Tijd en tijdsbeleving van mensen met een (visuele en) matige verstandelijke beperking	2024	X.M.H. Moonen P.S. Sterkenburg E. van Wingerden
VU	H. Korving	Pain signaling with physiological data for persons with communication difficulties	2023	P.S. Sterkenburg L. Feijs E. Barakova

VU	T.W.M. Doodeman	Spanning en emotie: Aansluiten & Stimuleren	2023	P.S. Sterkenburg C. Schuengel
VU	S.D.M. Derks	Effectiveness of the serious game 'You & I'	2022	P.S. Sterkenburg A.M. Willemen
TU/e	K. Frederiks	A Bioresponse System for Caregivers of Adults with Severe or Profound Intellectual Disabilities	2021	L. Feijs P.S. Sterkenburg E. Barakova
University of Sheffield	M. van Buijsen	Improving care and treatment for adults with a visual impairment and serious mental illness	2021	L. de Witte S. Weich
RuG	G. Hanzen	Participation of adults with visual and severe or profound intellectual disabilities	26-10-20	A. van der Putten A. Waninge R.M.A. van Nispen
A-UMC	E.B.M. Elsmann	Measuring participation in children and young adults with visual impairment: the development of instruments.	16-10-20	G.H.M.B. van Rens R.M.A. van Nispen
A-UMC	R. Thapa	Bhaktapur Retina Study: An epidemiological study of retinal diseases in Nepal.	10-09-18	G.H.M.B. van Rens S.S. Thapa H. Tan
VU	E.C.M. Heppe	Social participation of adolescents with a visual impairment social support, mentoring, and psychosocial functioning	29-06-18	C. Schuengel S. Kef
A-UMC	T. Brussee	Contribution to the assessment of psychophysical properties of continuous text reading performance tests and contrast sensitivity tests.	09-04-18	G.H.M.B. van Rens R.M.A. van Nispen T.J.T.P. van de Berg
VU	H.P. Giltaij	Diagnostic Assessment of Attachment Related Disorders in Children with Intellectual Disability	23-11-17	C. Schuengel P.S. Sterkenburg
A-UMC	J.Minderhoud	Epidemiology, Aetiology and Care of Eye Disease in Suriname.	09-06-17	A.C. Moll D.R.A. Mans R.M.A. van Nispen P. Saeed
Radboud univ.	J. Liebrand-Schurink	Motor development in visually impaired children: The use of low vision aids.	04-05-17	A.H.N. Cillessen G.H.M.B. van Rens R.F.A. Cox F.N. Boonstra
A-UMC	H.P.A. van der Aa	Depression and anxiety in visually impaired older adults: cost-effectiveness of stepped care.	08-06-16	G.H.M.B. van Rens R.M.A. van Nispen
Radboud Univ.	A.M. Reimer	Assessment of fine motor skills in children with visual impairment	20-12-16	M.W.G. Nijhuis-van der Sanden F.N. Boonstra R.F.A. Cox
Univ. Groningen	S. Damen	A matter of meaning: the effect of social partner support on the intersubjective behaviors of individuals with congenital deafblindness.	26-02-15	M.J. Janssen C.Schuengel W.A. Ruijsenaars

14. Overig

Centrum	Naam	Titel proefschrift/onderwerp promotie	Datum	(co)promotoren
MUMC	F. van der Heide	Neurodegeneration and microvascular dysfunction: causes and consequences	26-02-22	C. Stehouwer, J.S.A.G. Schouten R. Henry
MUMC	S. Zhang	A dark field illumination probe linked to Raman spectroscopy for non-invasively determination of ocular biomarkers	07-07-21	C.A.B. Webers, T.T.J.M. Berendschot R.J. Erckens

MUMC	C. Bertens	Development of a non-invasive ocular drug delivery device	07-06-21	R.R.M.A. Nuijts M. Gijs F.J.H.M. van den Biggelaar
------	------------	---	----------	--