

Erelid: Prof.dr P.T.V.M. de Jong

SECRETARIAAT:

Postbus 207
3940 AE Doorn

E-mail: secretariaat@anvnb.nl

Website: www.anvnb.nl

BESTUUR :

Voorzitter:	Prof dr J.H. de Boer
Secretaris:	Dr E. Kiliç
Penningmeester:	Mr K.J.A. Laheij
Leden:	Prof.dr. C.J.F. Boon
	Dr. L.I. van den Born
	Prof.dr. F.W. Cornelissen
	Prof.dr. B.J. Klevering
	Dr. R.M.A. van Nispen
	Prof.dr. C.A.B. Webers

JAARLIJKSE LEDENVERGADERING

Dinsdag 11 mei 2021 van 16.00 tot 16.30 uur

Gezien de huidige Corona maatregelen vindt de vergadering via Zoom plaats.

Voor deelname kunt u zich aanmelden via: secretariaat@anvnb.nl

AGENDA

1. Opening en vaststelling van de agenda.
2. Notulen van de algemene ledenvergadering 17 november 2020
3. Jaarverslag secretaris 2020.
4. Financieel verslag, balans en winst & verliesrekening 2020, begroting 2021
5. Inning contributie leden.
6. Bestuurssamenstelling.
Conform het bepaalde in de statuten wordt Prof. dr C.J.F. Boon, Prof.dr. F.W. Cornelissen, Prof.dr B.J. Klevering en Prof.dr. C.A.B. Webers herbenoemd voor een 2^e termijn van 4 jaar.
7. Rondvraag.
8. Sluiting

Notulen Ledenvergadering Algemene Nederlandse Vereniging ter
Voorkoming van Blindheid

Datum : 17 november 2020
Tijd : 16.00 uur
Locatie : via ZOOM
Aanwezig : Prof.dr A. Moll, Prof.dr J. de Boer, Mr. K. Laheij, Prof.dr J. Klevering, Prof.dr. C. Webers, Dr. I. van den Born, Dr E. Kiliç Prof. dr C. Boon, Prof.dr F.Cornelissen, dr R. van Nispen en A.M.C. Ponds, notulen.

1. Opening en vaststelling van de agenda

De voorzitter opent de vergadering en heet een ieder van harte welkom. De ledenvergadering is in verband met de beperkende maatregelen verplaatst naar deze novembervergadering

2. Notulen bestuursvergadering mei 2019

Notulen worden goedgekeurd.

3. Jaarverslag secretaris

Vanuit Uitzicht ontving de Vereniging in 2019 26 aanvragen voor financiële ondersteuning voor onderzoeksprojecten. Daarvan werden er 7 gehonoreerd door de Vereniging. Daarnaast ontving de Werkgroep Tropische Oogheelkunde een bijdrage voor de twee jaarlijkse cursus en Vision 2020 ontving een bijdrage ter ondersteuning van haar projecten. In de jaarlijkse Uitzicht vergadering, waarbij een groot aantal subsidiegevers vertegenwoordigd zijn, werd de ANVVB vertegenwoordigd door de voorzitter en secretaris. Op deze manier kon een aanzienlijk aantal projecten mogelijk worden gemaakt.

4. Financieelverslag penningmeester

Het beleid van de voorgaande jaren wordt in samen werking met onze beleggingsadviseur voortgezet. Reden is o.a. de rentevisie en een geleidelijk sterkere Euro. Dit betekent een mix van aandelen en obligaties met een stevige liquiditeits positie. Met deze portefeuille bevinden wij ons binnen het risicoprofiel wat past bij een charitatieve instelling. Op basis van de verwachte baten uit het vermogen kunnen wij de doelstelling om jaarlijks €150.000 uit te keren weer voor een periode van 3 jaar voortzetten. Dit laatste gezien de huidige verwachtingen over de financiële markten.

5. Bestuurswisseling

Prof. Dr A. Moll treedt statutair af als bestuurslid en is niet herkiesbaar. Conform het bepaalde in de statuten van de vereniging wordt Dr R. van Nispen vanuit het UMC Amsterdam als nieuw bestuurslid voorgedragen. Prof.dr J. de Boer wordt benoemd als nieuwe voorzitter en Dr. E. Kiliç als secretaris. Dit voorstel wordt met algemene stemmen aangenomen. Prof. Moll dankt iedereen voor de fijne samenwerking en wenst Prof de Boer veel succes in haar nieuwe functie. Prof. de Boer dankt namens het bestuur Prof Moll voor haar inzet de afgelopen jaren.

6. Rondvraag

Geen

VERSLAG VAN DE SECRETARIS

Vanuit Uitzicht ontving de Vereniging 26 aanvragen voor financiële ondersteuning voor onderzoeksprojecten. Daarvan werden er 6 gehonoreerd door de Vereniging. Daarnaast ontving de Werkgroep Wetenschap van het NOG een eenmalige bijdrage voor ondersteuning van een projectleider en het Corona Steunfonds voor ondersteuning van onderzoeken die tijdens deze crisis lopen tot een goed einde te brengen. In de jaarlijkse Uitzicht vergadering, waarbij een groot aantal subsidiegevers vertegenwoordigd zijn, werd de ANVVB vertegenwoordigd door de voorzitter en secretaris. Op deze manier kon een aanzienlijk aantal projecten mogelijk worden gemaakt.

De bestuursleden van de ANVVB maken gebruik van de Uitzicht ranking bij het toekennen van een subsidie, welke wordt toegekend aan de onderzoeken met de hoogste ranking. Tevens wordt er gekeken of het onderzoek binnen de doelstelling van de ANVVB valt. Wanneer er sprake was van overfinanciering van een project, is gekozen om het bedrag te splitsen. In overleg met de penningmeester heeft de ANVVB dit jaar 150.000 euro beschikbaar. Het bedrag voor het steunfonds is hierin opgenomen.

Naar aanleiding van de vraag om als ANVVB te participeren in een groot oogfonds blijkt er binnen het bestuur voorlopig geen belangstelling te bestaan. Verschillende vooraanstaande onderzoekers weten inmiddels ook grote bedragen te werven vanuit Europese fondsen.

Het Beleidsplan is wat aangepast. De vereniging wil zich goed profileren en onderscheiden door bijvoorbeeld projecten te steunen die zich niet makkelijk laten financieren en niet door Uitzicht worden ondersteund. Een voorbeeld hiervan is het in kaart brengen van onder andere slechthooftheid en blindheid in Nederland en door projecten te steunen waar iedere oogarts wat aan heeft. De vereniging moet juist een fonds voor oogartsen zijn.

In 2020 is de samenstelling van het bestuur veranderd. Prof.dr. Annette Moll trad na acht jaar af als voorzitter. Met algemene instemming wordt Prof. dr J. de Boer als voorzitter gekozen en Dr. E. Kiliç als secretaris. Namens het Amsterdam UMC wordt als nieuw bestuurslid dr R. van Nispen als nieuw bestuurslid voorgedragen.

Een van de maatschappelijke doelen van de Vereniging is het verspreiden van alle informatie voor mensen met een visuele beperking, hun familie en begeleiders op de website. Deze wordt jaarlijks ge-update.

Namens het bestuur dank ik u voor het door u in ons gestelde vertrouwen.

Dr Emine Kiliç
Secretaris

VERSLAG PENNINGMEESTER

Het jaar 2020 was bijzonder. Covid-19 beheerste niet alleen de politiek, maar ook de financiële markten. Dit betekende in eerste instantie een daling van de vermogenswaarde . Later trad er een positieve correctie op.

Het beleggingsbeleid.

Het beleggingsbeleid wordt samen met onze beleggingsadviseur van ABN gedaan. De portefeuille is een mix van aandelen, obligaties en liquiditeiten. En zodanig samengesteld dat wij de subsidies kunnen continueren. Wel staan dividend en rente-inkomsten onder druk. De realisatie van vermogenswinsten zorgt voor compensatie van voornoemde daling van inkomsten. Per maart 2021 bedraagt het belegd vermogen circa € 4,3 mln.

De ANVB heeft nog steeds een gezonde financiële basis om aan haar doelstelling te voldoen.

Uitkeringsbeleid

Op basis van de verwachte cash-flow uit het belegd vermogen kunnen wij de doelstelling om jaarlijks € 150.000 uit te keren continueren. Naar verwachting ook voor de komende 3 jaren. Het spreekt voor zich dat onverwachte gebeurtenissen tot een bijstelling kunnen leiden.

Mr K.J.A.Laheij
Penningmeester

Balans per 31 december 2020 (2019)

	<u>31-12-2020</u>		<u>31-12-2019</u>
	€	€	€
ACTIVA			
VASTE ACTIVA			
Materiële vaste activa			
Inventaris		783	1.071
VLOTTENDE ACTIVA			
Vorderingen		28.617	34.992
Effecten		3.213.132	3.370.525
Liquide middelen		782.267	822.102
		<u>4.024.799</u>	<u>4.228.690</u>
PASSIVA			
Kapitaal		3.918.533	4.104.011
Kortlopende schulden			
Overige schulden en overlopende passiva		106.266	124.679
		<u>4.024.799</u>	<u>4.228.690</u>

Staat van baten en lasten over 2020 (2019)

	2020		2019
	€	€	€
Resultaat uit effecten bezit	- 6.094		533.429
Overige opbrengsten	<u>3.675</u>		<u>4.365</u>
		-	2.419
Verstrekingen		-	<u>537.794</u>
		-	150.301
		-	<u>164.988</u>
		-	152.720
		-	<u>372.806</u>
Lonen en salaris	12.360		12.000
Sociale lasten	2.171		2.195
Afschrijvingen	289		484
Kantoorkosten	4.634		4.940
Algemene kosten	<u>13.109</u>		<u>8.782</u>
		-	32.563
Som der kosten		-	<u>28.401</u>
		-	185.283
Saldo voor financiële baten en lasten			<u>344.405</u>
Andere rentebaten en soortgelijke opbrengsten		-	195
			56
Saldo		<u>185.478</u>	<u>344.349</u>

Begroting 2021

Uitgaven

Ondersteuning projecten	150.000
Beheer en Bestuur	25.000
Bijdrage bijzondere leerstoel	10.000
Reservering diversen	<u>5.000</u>
Totaal	190.000

Inkomsten

Rente, dividenden	
Koersresultaten	190.000
Contributies	6.000
Giften	<u>p.m.</u>
Totaal	196.000

GESUBSIDIEERDE PROJECTEN 2020

Dr J.W.M. Beenakker, Leids Universitair Medisch Centrum	€ 20.000
Dr. J. Kuiper, Universitair Medisch Centrum Utrecht	€ 10.000
Drs J. Ossewaarde-van Norel, Universitair Medisch centrum Utrecht	€ 10.000
Dr L.J. van Rijn, Amsterdam Universitair Medisch Centrum	€ 25.000
Dr P. Wagstaff, Amsterdam Universitair Medisch Centrum	€ 25.000
Dr E. van Wijk, Radboud Universitair Medisch Centrum	€ 30.000
Corona Steunfonds	€ 33.408
Werkgroep Wetenschap Nederlands Oogheelkundig Gezelschap	€ 12.000

Dr J.W.M. Beenakker, Leids Universitair Medisch Centrum

MReye: MR-based treatment planning and follow-up for proton therapy of Uveal Melanoma

Het oogmelanoom is de meest voorkomende primaire oogtumor, met jaarlijks ongeveer 200 nieuwe patiënten in Nederland. Vanaf december 2019 kunnen wij deze patiënten met protonenbestraling behandelen, wat voor een kwart van de patiënten de optimale behandeling zal zijn.

Hoewel protonenbestraling voor deze patiënten minder bijwerkingen geeft dan andere behandelingen, is er nog veel ruimte voor verbetering. Zo wordt de bestraling gepland met behulp van echografie en fundusfotografie, 2D-technieken die niet precies de 3D-vorm de tumor beschrijven. Daarnaast worden er voorafgaand aan de bestraling tantalum-clips op het oog gehecht om de tumor te lokaliseren. De ontstekingsreactie die dit veroorzaakt, wordt echter niet in de planning meegenomen. Tenslotte is er weinig data over bestralingstolerantie van de kritieke structuren in het oog, zoals de oogzenuw, waardoor het lastig is de optimale behandeling te bepalen. Ook in de follow-up na protontherapie is er onzekerheid omdat de echo de tumor niet kan onderscheiden van ontstekingen die frequent na bestraling voorkomen. Dit kan foutief gezien worden als tumorgroei, waardoor het oog ten onrechte zou worden verwijderd.

Dit alles zorgt voor onnodige bijwerkingen en visus verlies na protonenbestraling. Zo heeft ongeveer de helft van de oogmelanoompatiënten één jaar na bestraling een visus van minder dan 0.1, en groeit deze groep zelfs tot 75% na drie jaar.

Aangezien MRI al deze beperkingen zou kunnen oplossen is het LUMC het PROTONS4Vision project gestart. Binnen dit project is er een oogmelanoom-specifiek MRI-protocol ontwikkeld, dat het oog en de tumor nauwkeurig in 3D afbeeldt. Daarnaast is de technologie ontwikkeld om met deze beelden de protontherapie te plannen. Ook zijn kwantitatieve MRI-technieken geschikt gemaakt voor het oog, om zo de doorbloeding en cellulariteit van de tumor meten. Echter, omdat de subsidie voor PROTONS4Vision zich beperkt tot de ontwikkeling van deze technieken, moet de klinische implementatie en evaluatie nog plaatsvinden.

Het doel van deze studie is om deze oogmelanoom-specifieke MRI-technieken te implementeren en evalueren om zo meer gezichtsvermogen te behouden na protontherapie.

Onderzoeksopzet

50 oogmelanoompatiënten die protonentherapie ondergaan zullen naast de reguliere behandeling op verschillende momenten additionele MRI-scans van het oog krijgen. Een groep van 20 patiënten zal 4 MRI-scans krijgen tijdens het behandeltraject en 4 MRI-scans gedurende een follow-up van 1 jaar. Een tweede groep van 30 patiënten krijgt in totaal 4 MRI-scans om de relatie tussen de geleverde straling en bijwerkingen te bepalen.

Evaluatie van MRI voor protonen-planning

De geometrische nauwkeurigheid van oog-MRI wordt bepaald door de locatie van de tantalum-clips op de MRI te vergelijken met de X-Ray beelden die bij de bestraling gemaakt worden. Door de MRI-beelden voor en na de clip-plaatsing te vergelijken, bepalen we het effect van ontstekingen op de tumor- en oogvorm. Nadat deze effecten in de planning verwerkt zijn, zal de conventionele echo-planning met de MRI-planning vergeleken worden om de meerwaarde van de MRI te bepalen.

Verbeterde follow-up

Een kleine studie heeft aangetoond dat kwantitatieve MRI al na 1 maand het effect van protonentherapie kan aantonen, terwijl de echo dat pas na 6 maanden tot een jaar kan. Door de patiënten 2, 6, 9 en 12 maanden na behandeling te scannen willen we dit bevestigen in een grotere groep patiënten en bepalen wat het optimale moment is voor deze follow-up MRI.

Bepalen relatie tussen stralingsdosis en bijwerkingen

Doordat MRI alle kritieke onderdelen van het oog, zoals de oogzenuw en het corpus ciliare, afbeeldt, kan de stralingsdosis voor elk onderdeel bepaald worden. Door deze dosis te vergelijken met de bijwerkingen na 1 jaar, bepalen we vanaf welke dosis bijwerkingen op kunnen treden. Deze informatie kan vervolgens in de behandelplanning mee worden genomen, om zo kritieke organen beter te sparen.

Primaire uitkomsten

Aan het eind van dit project kan met MRI een nauwkeurigere protonenbestraling geleverd worden met een betere sparing van kritieke organen. Daarnaast kan sneller en met grotere zekerheid het behandelresultaat worden vastgesteld. Hierdoor zullen alle, met protonentherapie behandelde, oogmelanoompatiënten minder belast worden door de behandeling, een groter deel van hun gezichtsvermogen behouden en minder bijwerkingen krijgen. Voor de andere oogmelanoompatiënten kan deze studie bijdragen aan een betere bepaling van de optimale behandelmodaliteit.

Samenwerking buiten het eigen onderzoek

Voor de klinische implementatie wordt er al intensief samengewerkt met het Holland Protonen Centrum, in het bijzonder met Prof. Hoogeman. Daarnaast is PSI (Villingen, Zwitserland) betrokken bij de implementatie van MRI bij protonentherapie van het oogmelanoom. Tenslotte is er een nauwe samenwerking met Philips, waardoor de oogheelkundige-MRI-technieken wereldwijd op al hun MRI's beschikbaar zijn.

Tijdspad

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 4
Evaluatie MRI-planning				
Verbeterde follow-up				
Stralingsdosis-bijwerkingen relatie				
Inclusie patiënten				
Follow-up				

Dr J. Kuiper, Universitair Medisch Centrum Utrecht *Shooting the Messenger – Targeting ERAPs to combat Uveitis*

Achtergrond van het onderzoek:

Uveitis is een ernstige vorm van oogontsteking. Meer dan 25,000 volwassenen en kinderen in Nederland lijden aan uveitis.¹ De huidige behandelingen zijn niet in staat te voorkomen dat een deel van deze patiënten slechtziend of blind worden. Daarom is er grote behoefte naar nieuwe behandelingen die blindheid en slechtziendheid door uveitis kunnen terug dringen of voorkomen. Voorgaand onderzoek uit Utrecht (o.a. *Kuiper et al. 2014*) toont aan dat *ERAP* (*endoplasmatisch reticulum aminopeptidase*) genen een belangrijke rol spelen in uveitis.² ERAPs zijn enzymen die essentieel zijn voor de aansturing en de communicatie van het afweersysteem.^{3,4} Uit onderzoek en ons voorwerk blijkt dat ERAPs daardoor een aantrekkelijk therapeutisch aangrijpingspunt voor uveitis kunnen vormen. ERAP speelt in ieder geval in 50% van de patiënten met uveitis een rol en wij verwachten dat vooral deze patiënten baat bij de resultaten van het onderzoek zullen hebben.

Dit onderzoek is bij de onderzoeksbijeenkomst op 3 oktober bij de Oogvereniging besproken met het Patiëntenpanel.

Doelstelling

In dit *translationele* onderzoek bouwen we voort op ons onderzoek naar uveitis en gebruiken we door ons speciaal ontwikkelde technologie om de functie van ERAPs in kaart te brengen. Met behulp van al verkregen complexe biologische gegevens ("*Big Data*") volgen we gedrag van ERAP in patiënten met uveitis. Uiteindelijk testen wij of de verstoorde functie van ERAPs kan worden hersteld door - met grote precisie - de activiteit van deze enzymen te beïnvloeden. In dit onderzoek gebruiken we al gemeten data en modellen van ~80 patiënten met uveitis. Deze moleculaire data komt uit *Uitzicht 2014-4*.

Onderzoeksopzet

1. In de eerste fase (gestart 2018, *UitZicht 2018-1*) hebben we **de basale functie van ERAPs** door zelf ontwikkelde uveitis modellen in kaart gebracht met massaspectrometrie. Dit deel van het onderzoek is bijna afgerond.
2. In recent gemeten '*Big Data*' (*Uitzicht 2014-4*) van het afweersysteem van patiënten met uveitis zal **het moleculaire ecosysteem van ERAPs in patiënten** met uveitis worden bestudeerd (~400 monsters van verschillende typen afweercellen uit het bloed) en met network-analyse proberen we de ziekte mechanismen te passen bij bestaande medicijnen om tot nieuwe behandelingen te komen voor uveitis ("*Drug-repurposing*").

3. Ten slotte wordt het effect en mechanisme van **experimentele ERAP remmers** op afweercellen bestudeerd. De resultaten van dit project vormen een essentiële stap richting klinische studies met ERAP remmers als een nieuwe selectieve behandeling voor het uveïtis.

Samenwerking buiten het eigen onderzoek

Dr. Jonas Kuiper is secretaris van de *European Association for Systems Medicine* (<http://easym.eu>) voor kennisoverdracht van dit onderzoek op *Europees* niveau (beleidsmakers, ministeries, medische industrie) dat zal via reguliere bijeenkomsten plaats vinden (EASyM congres, Utrecht 2018). Academische samenwerkingen vinden plaats via het “*European Network for ERAP-linked Disease*” (E-NED - opgericht door Dr. Kuiper in 2017). E-NED brengt negen vooraanstaande instituten binnen Europa samen voor onderzoek naar ERAPs (momenteel breiden we dit uit naar andere ziektes waar ERAP een rol in speelt). Daarnaast werkt het team uit Utrecht op Europees niveau samen in een *European Cooperation In Science & Technology* (COST) met een speciale focus op ERAP (in uveïtis). Naast het delen van kennis, technologie, en experimentele ERAP behandelingen, werken leden van dit netwerk momenteel ook aan ERAP-transgene diermodellen, waarmee de vertaling van de onderzoeksresultaten naar de kliniek in belangrijke mate bespoedigd zal worden.

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van de basale functie van ERAPs is de identificatie van een omvangrijke set kleine eiwitten getest in de recent ontwikkelde uveïtis modellen. De uitkomstmaat van het moleculaire ecosysteem van ERAP is de doormiddel van computer analyse verkregen interactie-netwerk (‘routekaart’) van ERAP in *Big Data* van uveïtis patiënten (o.a. *transcriptome*, *proteome*, en *methylome*). Voor het onderzoek naar de farmacologische werking van ERAP remmers is het specifiek remmen van de verstoorde functie van afweercellen de primaire uitkomstmaat.

Drs J. Ossenwaarde-van Norel, Universitair Medisch Centrum Utrecht *Multimodal imaging in central multifocal choroiditis*

Centrale multifocale choroïditis (MFC) is een ernstige vorm van een niet-infectieuze inwendige oogontsteking (uveïtis) die vooral bij jonge bijziende vrouwen voorkomt en leidt tot littekenvorming in en rond de gele vlek. De incidentie in Nederland wordt geschat op 400 patiënten. Echter de verwachting is dat dit een forse onderschatting is omdat MFC vaak door oogartsen niet wordt herkend, doordat de ogen ook kenmerken van bijziendheid met dunne plekjes netvlies kunnen laten zien.

Het grootste probleem in dit ziektebeeld is het onvoorspelbare ziektebeloop. Sommige patiënten hebben een mild beloop waarbij slechts enkele keren ziekte-activiteit wordt gezien en er geen vaatnieuwvormingen ontstaan als complicatie van de ontsteking en het gezichtsvermogen grotendeels gespaard blijft. Andere patiënten echter hebben een agressief beloop met veel recidieven en het ontstaan van vaatnieuwvormingen met grote gevolgen voor het gezichtsvermogen. Verschillende subtypen zijn beschreven waarbij onderscheid wordt gemaakt op basis van de grootte van littekens zonder rekening te houden met het natuurlijk beloop van de ziekte. Terwijl juist het natuurlijk beloop voor zowel patiënten als oogartsen heel belangrijk is. Er is een grote behoefte om beter de visuele prognose te kunnen voorspellen en met deze informatie de gezamenlijke beslissing te maken om wel of geen

preventieve medicatie te starten. Nu is er vanuit beide partijen veel onzekerheid over het verloop van de ziekte en de rol van medicatie hierin wat zowel onder- als overbehandeling in de hand kan werken.

Een tweede probleem waar oogartsen tegenaan lopen is dat het onderscheid tussen ontsteking en vaatnieuwvorming lastig te maken is, waardoor regelmatig invasieve onderzoeken gedaan moeten worden. Het nadeel van deze invasieve onderzoeken is dat het vaak niet direct uitgevoerd kan worden, belastend is voor de patiënt en bij zwangere vrouwen bij voorkeur niet wordt uitgevoerd. Omdat het onderscheid niet altijd direct gemaakt kan worden, kan ervoor worden gekozen om zowel de ontsteking als de vaatnieuwvorming te behandelen. In een gedeelte van de patiënten zal dit dus een overbehandeling betekenen. Recent is een nieuw type scan ontwikkeld, de OCT-angiografie. Echter, de interpretatie van de beelden die de OCT-angiografie laat zien, is zeker voor ontstekingsziekten slechts minimaal onderzocht. Mogelijk kan op basis van deze scan al een onderscheid gemaakt worden waardoor mogelijk in de toekomst de invasieve methodes veel minder nodig meer is. De verwachting is dat bevindingen met betrekking tot de OCT-angiografie direct toepasbaar zijn en naast de patiënten met MFC, ook andere patiënten met ontstekingsprocessen in het vaat- en netvlies baat zullen hebben bij de resultaten. De verwachting is dat er van 120 patiënten beeldvorming verzameld kan worden in het UMC Utrecht en het Radboud UMC

Doelstelling

Het doel van het onderzoek is tweeledig. Enerzijds is het doel om beeldkenmerken te vinden die het natuurlijk beloop en het gezichtsvermogen kunnen voorspellen. Door indicatoren te combineren willen we een classificatie systeem op zetten die gerelateerd is aan de visuele prognose. Anderzijds willen we beeldkenmerken vinden die op basis van de niet-invasieve scanmethode betrouwbaar onderscheid kunnen maken tussen ontsteking en vaatnieuwvormingen.

Onderzoeksofzet

Van alle patiënten met centrale multifocale choroiditis uit het UMC Utrecht en het Radboud UMC wordt op basis van het zorgprotocol regelmatig beeldvorming gemaakt. Door deze beeldvorming te combineren met informatie uit het dossier zoals onder andere het gezichtsvermogen en leeftijd willen wij een nieuwe ziekte-indeling maken die gerelateerd is aan de visuele prognose is van een patiënt. Daarnaast gaan we op zoek naar indicatoren die onderscheid kunnen maken tussen ontstekingsactiviteit en vaatnieuwvorming op basis van niet-invasieve scanmethoden. De uitslag van invasieve scanmethode wordt daarbij als definitief beschouwd.

Samenwerking buiten het eigen onderzoek

In het UMC Utrecht wordt veel onderzoek gedaan naar andere vormen van uveïtis (zoals Birdshot uveïtis en HLA-B27 uveïtis) en de onderzoeksgroep staat in nauw contact met deze onderzoekers. Resultaten worden op regelmatige basis met elkaar gedeeld om zo tot gezamenlijke inzichten te komen. De invloed van geslacht is zo'n gemeenschappelijke deler, evenals de ervaren kwaliteit van leven bij de andere uveïtisgroepen o.i.v. het slikken van afweerremmende medicatie en de onzekerheid van de visuele vermogens in de toekomst.

Primaire uitkomsten

- Factoren (zowel kenmerken van patiënten als kenmerken op basis van beeldvorming) die de visuele prognose voorspellen.
- Nieuw classificatiesysteem op basis van deze indicatoren

- Indicatoren op niet-invasieve beeldvorming die een onderscheid kunnen maken tussen vaatnieuwvormingen en ontsteking.

Tijdspad

07-2020 – 01-2022: toestemming krijgen van patiënten en de beelden verzamelen en deze beschrijven op basis van indicatoren.

01-2022 – 03-2022: de data analyseren en in verband brengen met data uit het patiëntendossier.

03-2022- 06-2022: het schrijven van een artikel

Dr L.J. van Rijn, Amsterdam Universitair Medisch Centrum

Safe driving for glaucoma patients with compensatory eye movements

Achtergrond.

Voor veel oudere automobilisten met glaucoom is behoud van het rijbewijs een grote zorg. Veel van hen zien met angst de leeftijd van 75 naderen (dan is een keuring verplicht). Vaak weten mensen van zichzelf dat ze al jaren veilig rijden, maar toch is er grote onzekerheid over de uitkomst van de keuring omdat “de oogarts een paar plekje op het gezichtsveld” heeft gezien. Ook ziet men op tegen de lange procedure: eigenverklaring, oogartskeuring, eventueel rijtest bij het CBR. Anderen, vaak veel jonger dan 75 jaar, voelen zich erg onzeker in de auto. Hoewel de oogarts in veel gevallen heeft gezegd: “met deze glaucoomschade kan en mag je autorijden” is men ongerust want bij glaucoomschade weet je immers niet wat je mist: je weet niet wat je niet ziet.

Op dit moment kunnen we niet goed meten of een automobilist met glaucoom veilig kan rijden. Er is maar één goede test: de CBR rijtest. Deze test is duur, omslachtig en zeer spannend/stressvol voor de betrokken automobilist. Als men faalt is men het rijbewijs kwijt.

Het gezichtsveld, zoals in de oogheelkundige klinieken wordt gemaakt, onderscheidt nauwelijks tussen rijgeschikte en rij-ongeschikte automobilisten met glaucoom. Voor glaucoompatiënten is een gezichtsveldtest bekend: je kijkt in een apparaat nauwkeurig recht vooruit en drukt op een knopje als een lampje verschijnt. Voor het testen van rijvaardigheid wordt de Esterman test gebruikt. Hierbij zijn de lampjes feller en over een groter gebied verspreid. Deze gezichtsveldtest wordt voor autorijden heel belangrijk gevonden, maar de uitkomst zegt weinig over de rijgeschiktheid.

Een belangrijke oorzaak is dat je in de auto niet (zoals tijdens de gezichtsveldtest) onafgebroken naar een punt recht vooruit kijkt. Je kijkt voortdurend rond en kunt daarmee compenseren voor een zekere mate van uitval van het gezichtsveld. Dit rondkijken is waarschijnlijk de belangrijkste factor waardoor veel mensen met glaucoom toch veilig kunnen autorijden.

Op dit moment weten we niet welke automobilisten met glaucoom goed rondkijken (goede compensatoire oogbewegingen maken) en welke niet. Er bestaat nog geen goede test voor. Bovendien bestaat er geen trainingsprogramma voor het ontwikkelen van compensatoire oogbewegingen (leren rondkijken). Als compensatoire oogbewegingen getraind kunnen worden dan kunnen veel automobilisten met glaucoom wellicht langer hun rijbewijs behouden.

Doelstelling

Ontwikkelen van een meetmethode voor compensatoire oogbewegingen voor automobilisten met glaucoom: is deze methode een betere voorspeller voor veilige rijvaardigheid dan het gezichtsveldonderzoek?

1. ontwikkelen van een trainingsprogramma voor het aanleren van compensatoire oogbewegingen.
2. Wat zijn de factoren die ten grondslag liggen aan een succesvolle training?

Plaatsbepaling

De test kan worden ingezet in gespecialiseerde oogheelkundige klinieken opdat automobilisten met gezichtsveldafwijkingen door glaucoom voorafgaand aan de rijbewijsverlengingsprocedure kunnen aantonen dat zij veilig kunnen rijden (en hiervoor geen rijtest nodig hebben). Voor andere (niet-rijgeschikte) automobilisten met glaucoom kan de test dienen voor bewustwording van hun beperkingen. Een derde groep kan mogelijk na bewustwording en training langer het rijbewijs behouden.

Onderzoeksopzet

1. Ontwikkelen HPT-ET (Hazard Perception Test met Eye Tracking): gestandaardiseerde video van verkeerssituaties (vanuit de optiek van de automobilist, alsof men zelf rijdt). Meten van oogbewegingen. We onderzoeken of alle potentiële gevaren worden gezien en hoeveel compensatoire oogbewegingen worden gemaakt.
2. Ontwikkelen trainingsprogramma HPT-TR (Hazard Perception Test - Training) Er wordt (steeds korter) een foto getoond van een verkeerssituatie met een potentieel gevaar. We vragen om actief oogbewegingen te maken naar links en rechts om hiermee de snelheid van ontdekking van het gevaar te vergroten.

Samenwerking buiten het onderzoek

Het betreft een samenwerking met VISIO, het CBR en het Amsterdam UMC, Locatie VUmc.

Primaire uitkomstmaten

1. Resultaat van de HPT-ET:
 - a. Aantal gevaren dat is gezien, tijd tot waarneming van deze gevaren
 - b. Compensatoir kijkgedrag: aantal oogbewegingen, grootte van de oogbewegingen.
2. Resultaten van de HPT-TR
 - a. Minimum tijd nodig voor waarnemen van gevaar.
3. Resultaten van de HPT-ET na de training
 - a. Is het aantal geziene gevaren toegenomen?
 - b. Is het aantal compensatoire oogbewegingen toegenomen?

Tijdspad

Tijdspad	1 ^e jaar		2 ^e jaar		3 ^e jaar	
	1 ^e helft	2 ^e helft	1 ^e helft	2 ^e helft	1 ^e helft	2 ^e helft
Ontwikkelen HPT-ET	x					
Ontwikkelen HPT-TR	x	x				
Meten automobilisten met en zonder glaucoom: HPT-ET		x	x			
Training kijkgedrag: HPT-TR			x	x		
Herhalen HPT-ET na de training				x	x	
Data analyse en rapportage					x	x

Dr P. Wagstaff, Amsterdam Universitair Medisch Centrum.

Functional and therapeutic assessment of the FOXC1/ATOH7 pathway in glaucoma using retinal organoids

Glaucoom is een sluipende ziekte die gekenmerkt wordt door toenemend verlies van retinale ganglion cellen en afbraak van de oogzenuw, wat uiteindelijk leidt tot blindheid. Open kamerhoek glaucoom (POAG) is bij Kaukasiërs en in Afrika de meest voorkomende vorm van glaucoom, en wordt vaak gekenmerkt door een hoge oogdruk, een afwijkende oogzenuw en een afwijkend gezichtsveld. Globaal kent het een prevalentie van 2-3% van de Kaukasische bevolking tussen de 40-80 jaar (200.000 mensen in Nederland). 15 % heeft (30.000 patiënten in NL) heeft een restvisus < 0.03.

Een echte behandeling bestaat niet, anders dan het vertragen van de ziekte door geneesmiddelen die de productie van kamerwater verminderen, of de afvoer ervan stimuleren, waarbij de oogdruk wordt genormaliseerd. De afvoer van kamerwater kan ook verbeterd worden door een laserbehandeling of operatief ingrijpen. Er is een grote behoefte aan nieuwe behandelingen die het gezichtsvermogen en daarmee de kwaliteit van leven van mensen die getroffen worden door POAG blijvend zou kunnen verbeteren.

Een recente ontwikkeling in de regeneratieve geneeskunde is het construeren van organoiden. Organoiden zijn op stamcellen gebaseerde mini-orgaantjes in een laboratoriumschaaltje. Ze kunnen gebruikt worden voor het nabootsen van ziekten, geneesmiddelenonderzoek en/of transplantatiedoeleinden. De afgelopen jaren hebben wij een retinale organoiden gemaakt, waarin we de processen die ten grondslag liggen aan diverse oogziekten bestuderen. Dit doen we door stamcellen en organoiden die zijn afgeleid van een patiënt op allerlei manieren te vergelijken met die van iemand met gezonde ogen.

Dit projectvoorstel richt zich primair op het ontwikkelen en karakteriseren van een organoid model voor glaucoom om de moleculaire pathologie van de ziekte te begrijpen en daaruit rationele therapeutisch strategieën af te leiden. Het onderzoek komt voort uit, en ligt ingebed in succesvolle grotere (inter-)nationale studies die door dezelfde teams al eerder zijn geïnitieerd en uitgevoerd. Het is langdurig onderzoek waarbij het uiteindelijk doel: therapie voor glaucoom, systematisch en rationeel wordt nagestreefd. De huidige subsidie wordt aangevraagd voor een jaar om de continuïteit van het onderzoek, tussen andere subsidieperiodes in, te waarborgen.

Het gen FOXC1 is geassocieerd met de retinale ontwikkeling in het embryo, en mutaties in dit gen zijn bekend in de context van POAG, congenitaal glaucoom en het Axenfeld-Rieger syndroom (een van de vele oorzaken van secundair glaucoom). Uit biologische experimenten is bekend dat FOXC1 biochemisch vooraf gaat aan de hoofdschakelaar van de ontwikkeling

van ganglioncellen, het ATOH7 gen. DNA fouten in ATOH7 zijn sterk en consistent geassocieerd met POAG. Hieruit volgt onze onderzoeksvraag hoe/welke genetische en moleculaire routes die door FOXC1 en ATOH7 worden gedicteerd, een groot risico vormen voor de ontwikkeling van glaucoom.

We willen met een nieuwe gen-bewerkingstechniek (CRISPR) retinale organoiden maken waarin specifiek FOXC1 of ATOH7 uitgeschakeld is. De ontwikkeling van deze organoiden gaan we vergelijken met organoiden van mensen met gezonde ogen (negatieve controle) en van mensen met een FOXC1 mutatie (positieve controle). Er wordt dus bij één geselecteerde patiënt met een FOXC1 mutatie een klein huidbiopt afgenomen en een buisje bloed, teneinde via IP stamcellen een glaucomateuze retinale organoid te maken. Dit wordt in een later stadium ook mogelijk gedaan (indien de tijd toelaat) bij een patiënt met hoog risico ATOH7 glaucoma SNP.

Zowel de zieke als de gezonde organoiden worden in kaart gebracht met behulp van microscopie, met metingen aan de organoïde optische zenuwuitlopers (aantal, lengte en groeisnelheid), met RNA sequensen/bio-informatica om de moleculaire paden in kaart te kunnen brengen, en ten slotte met functionele elektrofysiologische metingen. Op deze wijze krijgen we een uniek inzicht in hoe de FOXC1/ATOH7 glaucoom route, inclusief nieuwe of bekende kandidaat glaucoma genen die aangestuurd worden op deze route, betrokken zijn bij retinale ganglion celdood en POAG. Dit verbeterde inzicht in glaucoom geeft ons, via bio-informatica en expertsystemen, op harde gegevens gebaseerde aanwijzingen voor nieuwe therapieën, die vervolgens in ons modelsysteem kunnen worden getest.

Samengevat: In deze studie gebruiken we (a) twee controle cellijnen (een embryonale stamcellijn en een geïnduceerde stamcellijn), (b) een stamcellijn van één geselecteerde patiënt met een FOXC1 mutatie (c) de CRISPR/cas9 techniek om in de embryonale stamcel lijn FOXC1 en ATOH7 uit te schakelen. Deze zullen worden ontwikkeld naar retinale organoiden en alle bestudeerd worden als boven beschreven. Daarmee verkrijgen we inzicht in de moleculaire en cellulaire mechanismen die ten grondslag liggen aan glaucoom en potentiële therapeutische vernieuwing. In principe kan elke glaucoom patiënt van dit onderzoek profiteren.

Dr E. van Wijk & dr E. de Vrieze, Radboud Universitair Medisch Centrum

Recognition and understanding of sleeping problems associated with retinitis pigmentosa

Achtergrond en probleemstelling

Vermoeidheid en slaapproblemen zijn veelvoorkomende klachten bij mensen met (erfelijke) blindheid. Onze huidige gezondheidszorg heeft weinig aandacht voor slaap-gerelateerde klachten bij mensen met erfelijke blindheid, terwijl een behandeling van deze klachten hun kwaliteit van leven enorm kan verbeteren. In eerder wetenschappelijk onderzoek naar slaapproblematiek/vermoeidheid bij ernstig slechtzienden werd geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende (genetische) oorzaken van de visuele beperking. Het in kaart brengen van het volledige klinische beeld behorende bij retinitis pigmentosa (RP), vormt de basis om de zorg voor slaap-waak problemen bij mensen met deze visuele beperking te verbeteren. Het slaap-waak ritme wordt in sterke mate gereguleerd door licht. Net netvlies stuurt signalen naar de pijnappelklier in de hersenen, om bij afnemende lichtintensiteit het slaaphormoon melatonine aan te maken. Het is bekend dat afname van licht-perceptie tot een verstoring in dit systeem kan leiden. Echter:

- 1) Slaapproblematiek wordt door RP-patiënten regelmatig in een vroeg stadium gerapporteerd, onafhankelijk van defecten in visuele functie.

- 2) De twee meest-frequente gemuteerde RP genen (*USH2A* en *EYS*), komen ook hoog tot expressie in de pijnappelklier van verschillende diermodellen.
- 3) Zebravissen met mutaties in *USH2A* vertonen een afwijkend ritme van slaap-waak-gerelateerd gedrag, terwijl er in deze proefdieren nauwelijks sprake is van netvliesdegeneratie.

Onderzoekopzet en tijdsplan

In dit project richten we ons op de twee belangrijkste RP genen, *USH2A* en *EYS*. Het onderzoek bestaat uit twee onderdelen: 1) patiëntgebonden onderzoek om de slaapproblematiek bij RP-patiënten beter in kaart te brengen, en 2) studies met zebravis modellen om meer inzicht te krijgen in de netvlies-onafhankelijke rol van *USH2A* en *EYS* in de regulatie van slaap-waak ritmiek. Omdat specifieke mutaties in *USH2A* ook Usher syndroom tot gevolg kunnen hebben, maken we in beide onderdelen onderscheid tussen syndromale en niet-syndromale *USH2A*-geassocieerde RP.

1. Slaapkwaliteit, slaap-waak ritme, en melatonine afgifte bij RP-patiënten.

Met behulp van een gevalideerde zelf-evaluatie vragenlijst onder 60-90 genetisch gediagnostiseerde RP-patiënten, kunnen we de slaapproblematiek die deze mensen ervaren op grote schaal in kaart brengen in relatie tot de onderliggende genetische oorzaak. Daarnaast gaan we melatonine afgifte en slaap-waak ritme op een non-invasieve manier bepalen bij een kleiner aantal RP-patiënten. Hiervoor selecteren we patiënten voor deelname op basis van beschikbare oogheelkundige informatie, om groepen van patiënten met vergelijkbare visuele functie te kunnen analyseren. Voor een 24-uurs melatonine meting vragen we patiënten om elke 2 uur een speeksel sample te verzamelen door het kauwen op een speciaal watje. Dit is een niet-invasieve methode door ook in diagnostisch slaaponderzoek wordt toegepast. Slaap-waak ritme wordt bepaald door het dragen van een actigrafie polsbandje, en het bijhouden van een slaap dagboek. Voordeel van deze methode is dat dit onderzoek gewoon thuis uitgevoerd kan worden, en informatie verzameld kan worden gedurende een langere periode.

Voorafgaand aan deze drie studies zullen we de opzet en praktische haalbaarheid voor patiënten met een visuele beperking bespreken met een aantal vertegenwoordigers van de patiëntenpopulatie.

2. Onttrafelen van de rol van *USH2A* en *EYS* in regulatie van slaap-waak ritme

Voor deze studies gebruiken we de onze bestaande zebravis modellen voor *USH2A* en *EYS*. De zebravis is bij uitstek geschikt als diermodel voor deze studies, omdat de pijnappelklier van zebravissen lichtgevoelig is. De pijnappelklier kan onafhankelijk van het netvlies functioneren, waardoor de rol van *USH2A* en *EYS* in het netvlies en de pijnappelklier afzonderlijk kunnen onderzoeken. We maken gebruik van verschillende gedragsstudies en moleculairbiologische technieken om het slaap-waak ritme en de biologische klok te onderzoeken in aan- of afwezigheid van licht, en/of functie van netvlies of pijnappelklier.

Tijdsplan

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	Jaar 4
KO1 Slaapkwaliteit, slaap-waak ritme, en melatonine afgifte bij RP-patiënten				
Taak 1.1 Zelf-evaluatie van slaap-waak problematiek				
Taak 1.2 Actigrafie metingen van slaap-waak gedrag				
Taak 1.3 Melatonine metingen				
Data analyse en integratie				
KO2 Onttrafelen van de rol van <i>USH2A</i> en <i>EYS</i> in regulatie van slaap-waak ritme				
Taak 2.1 Analyse van circadiaans- en slaap-gerelateerd gedrag in zebravis RP modellen				
Taak 2.2 Analyse van circadiaanse melatonine secretie				
Taak 2.3 Functionele analyse van de biologische klok in Eys and usherin zebravis modellen				

Uitkomstmaten

Het doel van deze studie is het verkrijgen van gedetailleerd inzicht in de relatie tussen slaap problematiek en vermoeidheid en RP. Primaire uitkomstmaten zijn de scores van slaap kwaliteit uit de self-assessment studie, de verschillen in 24-uurs melatonine ritmiek, en de en slaap-waak ritmiek zoals gemeten met actigrafie. We gebruiken dezelfde methoden die ook gebruikt worden in diagnostisch onderzoek naar slaapstoornissen, waardoor de resultaten direct geïmplementeerd zouden kunnen worden in diagnostische studies. Primaire uitkomstmaat van de zebra-vis studies is het op moleculair-biologisch niveau aantonen van de netvlies-afhankelijke en netvlies-onafhankelijke rol van USH2A en EYS in de regulatie van slaap-waak ritmiek.

Implementatie

De resultaten uit dit project leveren de eerste wetenschappelijke basis voor de erkenning en herkenning van slaapproblematiek bij patiënten met RP. Het delen van deze bevindingen met Nederlandse en Europese experts op het gebied van zorg voor RP-patiënten, maakt de weg vrij voor artsen en zorgverleners voor het doorverwijzen van RP-patiënten naar specialistische en gepersonaliseerde zorg voor hun slaap problematiek (bv. slaaptraining en afstemming van melatonine supplementen in een slaap kliniek).

DOELSTELLING (ART. 3 DER STATUTEN)

De Vereniging stelt zich ten doel: het voorkomen van blindheid en Slechtziendheid.

Zij tracht dit doel te bereiken door:

- a. het bevorderen van onderzoek naar oorzaken welke leiden tot blindheid;
- b. het bevorderen van maatregelen, ook op maatschappelijk gebied, ter voorkoming van blindheid.
- c. het verlenen van medewerking aan instellingen of personen die werkzaam zijn op het gebied van preventie van blindheid;
- d. het geven van voorlichting betreffende voorkoming van blindheid;
- e. het verlenen van medewerking aan internationale instellingen met overeenkomstige doelstellingen;
- f. het verlenen van medewerking aan onderzoeken op het gebied van de oogheelkunde, in het bijzonder oogheelkundige behandelingen, die kunnen leiden tot het voorkomen van slechtziendheid en blindheid.

TESTAMENTAIRE BESCHIKKING

Ten behoeve van diegenen die het voornemen hebben onze Vereniging bij uiterste wilsbeschikking te gedenken, delen wij mede, dat onze Vereniging is gerangschikt conform artikel 24 lid 4, Successiewet 1956. Zij bezit rechtspersoonlijkheid en is gevestigd in Amsterdam. Aldaar ingeschreven bij de Kamer van Koophandel onder nummer V 40530342.

AANMELDING VOOR LIDMAATSCHAP

Dit kan geschieden bij de secretaris: p/a Postbus 207, 3940 AE Doorn.

De hoogte van contributie kan naar eigen keuze worden bepaald met een minimum van € 12,50 per jaar. Bankrekeningnummer: ABN-AMRO NL 70 ABNA 043.02.73.258, ten name van de Penningmeester.