

VITREORETINALE CHIRURGIE...?

JAN VAN MEURS

VITREORETINALE CHIRURGIE...?

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Leiderdorp

ISBN 90-77906-15-0

© Jan van Meurs, oratiereeks Erasmus MC
30 maart 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

VITREORETINALE CHIRURGIE...?

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht de Oogheekunde,
in het bijzonder de netvlieschirurgie,
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universtiteit Rotterdam
op 30 maart 2006

door

JAN VAN MEURS

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Geachte toehoorders,*

Inleiding

De reden van deze oratie is het instellen van de “leerstoel oogheelkunde in het bijzonder de netvlieschirurgie, waarbij Het Oogziekenhuis Rotterdam door de Erasmus Universiteit bevoegd verklaard is tot het vestigen van deze bijzondere leerstoel”. Deze zin roept vele vraagtekens op: het Oogziekenhuis en de Erasmus Universiteit, een bijzondere leerstoel daar, netvlieschirurgie. Het doel van mijn oratio vandaag is: deze éne zin toe te lichten.

Geschiedenis

W e moeten terug in de tijd, in Rotterdam typisch niet ver, hoewel de naamgever van onze Universiteit meer dan vijf eeuwen geleden zijn eerste levensweek (en enige week in zijn leven) in Rotterdam doorbracht. Niet lang geleden, tot aan de tweede wereldoorlog, was de zorg voor zieken, vandaag oogzielen, wat betreft de betaling onduidelijk geregeld. Mensen, die direct konden betalen of zelf een verzekering hadden verzorgd, zochten hun behandelaars zelf, maar als er geen betalingsmogelijkheid was, waren er instanties voor minvermogenen, waar de voorzieningen door de kerk, de gemeente of de liefdadigheid werden verzorgd. Een soortgelijk zorgstelsel bestaat nog steeds in vele delen van de wereld. Pas tijdens de bezetting werd de reeds eerder geformuleerde algemene ziekenfonds wet in gebruik gesteld en was elke burger een betalende patient geworden.

Vóór de oorlog waren er een klein aantal vrij gevestigde oogartsen in Rotterdam voor de betalende patienten, en twee Oogklinieken, waar álle patienten, ook onvermogenen, werden behandeld. Beide instellingen kwamen voort uit Stichtingen uit de 19e eeuw. De oudste van de twee was de "Vereeniging tot het Verleenen van hulp aan minvermogenende ooglijders in Zuid-Holland". Deze vereniging verzorgde het Oogziekenhuis aan de Nadorststraat, waar de oogartsen vader en zoon De Haas een belangrijke rol speelden; de toevoeging Zuid-Holland bezorgde de Haas senior indertijd de woede van Donders, die de buiten-Rotterdamse aspiraties van het Oogziekenhuis, nog steeds een actueel gegeven, als strijdig met de belangen van zijn Nederlands Ooglijders Gasthuis in Utrecht zag. De tweede vereniging was de "Vereeniging Inrichting voor Ooglijders te Rotterdam", verantwoordelijk voor Het Ooglijdersgasthuis aan de Oostmolenwerf, waar van Moll en later Flieringa een hoofdrol speelden. In het decennium voor de tweede wereldoorlog was het Ooglijders Gasthuis het best draaiende van de twee.

Het Ooglijders Gasthuis aan de Oostmolenwerf werd op 12 Mei 1940 direct getroffen bij een tactisch bombardement op de mariniers kazerne. Hoewel het Oogziekenhuis aan de Nadorst straat niet direct getroffen werd, raakte het wel betrokken in de brand na het terreur bombardement op 14 mei. Hier zijn afbeeldingen van beide instellingen, zowel van de plaats waar zij vroeger stonden, als opnames van de gebieden zoals deze er nu uitzien. Opmerkelijk is dat dit het huidige Havenziekenhuis dicht bij de plek van het Ooglijdersgasthuis staat. Net als bij de opgravingen bij Troje zouden archeologen makkelijk de verschillende woonlagen kunnen verwarren. De Nadorststraat is niet meer als zodanig teruggekomen, de naam was mogelijk niet chique genoeg. Het Oogziekenhuis bevond zich waar nu de achterkant van de Doelen staat.

Op voorbeeldige en we zeggen graag op Rotterdamse wijze zijn vrijwel daags na de verwoestingen de besturen van beide Verenigingen bijeen gekomen en is besloten tot de bouw van één oogziekenhuis. Er werd een nieuwe stichting opgericht: de Stichting voor Ooglijders: de stichting die eigenaar van het huidige gebouw van het Oogziekenhuis is. Opmerkelijk is in deze tijd het aanhouden van het woord Ooglijders, wat, heel modern, de nadruk op de patient legt, waar tegenwoordig vaker namen als "Instituut

voor Oogheelkunde” en ”Afdeling Oogheelkunde” worden gebruikt. Om moderne taal te gebruiken: “voor Ooglijders” is een patient gerichte naam, niet een proces-gerichte, zoals “voor Oogheelkunde” is. De meest correcte naam nu zou zijn: Stichting voor Oogklienten. De gemeente en bedrijfsleven garandeerden de som en verbazend snel werd de eerste steen gelegd, zoals hier te zien is. Ook komt de verwoesting van die tijd in beeld. De bouw werd evenwel gestaakt omdat de bouwmaterialen geconfisqueerd werden door de bezetter. Pas na de oorlog werd de bouw hervat en 1948 werd het ziekenhuis in gebruik genomen. Het werd een voor de herbouw tijd opmerkelijk mooi en verzorgd gebouw, van de architect van der Steur, de architect van de lucht inlaat gebouwen van de Maastunnel en het museum Boijmans-van Beuningen.

Rotterdam was in de jaren vóór en vooral na de oorlog tot de één na grootste stad van Nederland gegroeid met een enorm havenbedrijf. Het toenemende bevolkingsaantal vereiste meer artsen en specialisten. Medici in Rotterdam, huisartsen en specialisten, waren allen elders opgeleid, in Leiden, Utrecht, Amsterdam, Nijmegen of Groningen, waar toen alleen medische faculteiten waren. Als eerste gelukte het de specialisten registratie commissie te overtuigen opleidingen tot specialist toe te staan in de algemene ziekenhuizen van na de oorlog, zoals in Rotterdam het Bergweg Ziekenhuis, Ikazia Ziekenhuis en het Sint Franciscus Gasthuis. Ook werd accoord bevonden dat er oogartsen in het Oogziekenhuis werden opgeleid. In 1950 werd de Stichting Klinisch Hoger Onderwijs opgericht (1950), als detachering van de Universiteiten van Leiden en Utrecht. Zeven lectoren werden benoemd, waaronder als stuwende kracht Flieringa, oogarts-directeur van het Oogziekenhuis. Co-assistenten vanuit Utrecht en Leiden konden nu in Rotterdam tot arts worden opgeleid.

In 1959 kreeg deze Stichting de status van Nevenfaculteit, met Flieringa als Decaan en buitengewoon hoogleraar in Utrecht, die in deze laatste functie in 1961 werd opgevolgd door Henkes. Bij haven en gemeente leefde ook de wens voor de aanwezigheid van een Universiteit. Gemeente, bedrijfsleven en ziekenhuizen spanden zich nogmaals in om een zelfstandige medische faculteit te vestigen. Zo ontstond in 1966 de 7e medische faculteit in Nederland, die in 1973 werd omgedoopt tot Faculteit der Geneeskunde aan de Erasmus Universiteit. Het gemeenteziekenhuis Dijkzigt, de opvolger van het verwoeste Coolsingel Ziekenhuis, werd het Academisch Ziekenhuis. Henkes werd in het Oogziekenhuis in 1967 als gewoon hoogleraar benoemd. Uit deze korte schets blijkt de dichte verwevenheid van het Oogziekenhuis met de Erasmus Universiteit: het stond aan de wieg van de Medische Faculteit.

De opvolger van Flieringa, Henkes, was aanvankelijk inwonend in het Oogziekenhuis, in wat later het zeer fraaie slaappartement voor de dienstdoende assistent in opleiding was en nu de directiekamers herbergt. In Flieringa’s en Henkes’ begin tijd waren er twee tot vier vaste oogartsen werkzaam op het Oogziekenhuis met daarnaast nog enkele in de stad gevestigde oogartsen. Onder Henkes nam het aantal vrijgevestigde oogartsen, die volledig op het OZR werkten, toe en werd het mogelijk deelspecialismen te ontwikkelen. Zo ontstond een klinische expertise naast de meer wetenschappelijke

belangstelling van Henkes, van Lith en van Balen, die beiden een deelaanstelling bij het SKHO en later het AZR hadden. Van Balen werd in 1975 benoemd tot buitengewoon hoogleraar voor kinderoogheelkunde aan de Erasmus Universiteit vanwege de Prof. Flieringa Stichting; van Lith werd dat in 1983 in de electro-ophthalmologie.

In het algemeen zijn categorale ziekenhuizen opgegaan in algemene ziekenhuizen, niet alleen om logistieke en financiële redenen, maar ook om inhoudelijke: vaak zijn er raakvlakken met andere disciplines. Deze tendens was ook bij vele academische ziekenhuizen te zien: zo verdwenen ook de paviljoenen op het AZL om vervangen te worden door een geïntegreerde kolos, nog wel op het oude rugbyveld aan het Palenpad. Oogheelkunde is evenwel een specialisme dat niet alleen in Nederland, maar ook in andere landen (Engeland, Moorfields, VS, Massachusetts Eye and Ear Infirmary) juist als categorale instelling goed blijkt te gedijen. Een voorbeeld: de visusbedreigende spoed op oogheelkunde gebied hoeft in een categoriaal oogziekenhuis niet te wijken voor de anderssoortige, meer levensbedreigende, spoed van de algemeen chirurg. Ook is het prettig met een operatieverpleegkundige te werken die gewend is aan fijn instrumentarium en die niet liever bij een buik-operatie staat. Wegens de sterke positie in de behandelings praktijk en de verwetenschappeling op het Oogziekenhuis én het plaatsgebrek op het Dijkzigt Ziekenhuis bleef de universitaire oogheelkundige afdeling op het Oogziekenhuis gevestigd, met consulenten op Dijkzigt. Dankzij de wetenschappelijke en menselijke kwaliteiten van Henkes functioneerde deze hybride constructie goed. In 1982 ging Henkes met emeritaat.

Henkes opvolger de Jong bleek zich steeds minder te kunnen vinden in deze losse organisatie, waar zijns inziens de nadruk te zeer lag op patiëntenzorg. Uiteindelijk heeft dit geleid tot het vertrek van de hoogleraar naar het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt, waar hij een eigen oogheelkundige afdeling, met een eigen opleidingsbevoegdheid, kon realiseren. Zodoende zou je nu 65 jaar na 1940 oppervlakkig gezien weinig verschil kunnen bespeuren: sinds 1992 bestaan er weer twee oogklinieken in Rotterdam, enigszins als voor de oorlog. Bovendien zijn er door de invoering van het nieuwe zorgstelsel weer onverwacht of onbedoeld veel onverzekerden. De vooroorlogse "Vereenigingen voor minvermogenden" zouden weer van pas komen.

Samenvattend zal het U duidelijk zijn dat een nieuwe bijzondere (= buitengewone) hoogleraar bij de Erasmus Universiteit op het Oogziekenhuis precedenten kent: Flieringa, Henkes, van Balen en van Lith waren voorgangers.

Heden

Nu, tijdens het hoogleraarsschap van van Rij, bestaat er een goede samenwerking op het gebied van co-assistenten onderwijs, het verzorgen van de opleiding tot oogarts, de patiënten zorg en wetenschappelijk onderzoek. Zonder de actieve medewerking van van Rij zou deze leerstoel er niet zijn en als zodanig is zij ook een teken van de weer nauwe samenwerking. Momenteel is er op het Erasmus MC een oogheelkundige vakgroep met 8 oogartsen, zich profilerend in hoog-aangeschreven onderzoek (epidemiologie, moleculaire biologie) met 8 assistenten in opleiding, en werken er in het Oogziekenhuis 26 oogartsen en 18 assistenten in opleiding. De oogartsen in het Oogziekenhuis zijn opgesplitst in deelspecialismen en de opleiding is opgebouwd uit stages bij die deelspecialismen.

De samenwerking tussen Oogziekenhuis en Erasmus MC beperkt zich niet tot alleen tot de afdeling Oogheelkunde, maar zowel voor de patiëntenzorg als onderzoek zijn er nauwe banden met vele andere afdelingen, waarvan ik er maar enkele bij name zal noemen. Met de afdeling virologie, met de interne Geneeskunde en Immunologie, met de afdeling radiotherapie, met de Centrale onderzoeksapotheek en met de afdeling Epidemiologie en Biostatistiek. Ook voor deze verbanden bevestigt deze leerstoel onze samenwerking. Tevens in er de oprichting van het Rotterdam Ophthalmology Institute, waar Oogziekenhuis en het Erasmus MC het oogheelkundig onderzoek trachten te bundelen.

Vitreoretinale chirurgie

Ik ga nu over naar het tweede deel van deze oratie, met het doel een beeld te vormen van mijn werk, de vitreoretinale chirurgie. Hiervoor zal ik beginnen met over de bouw en de werking van het oog te vertellen. Hier vooraan ziet U het hoornvlies, waar een contactlens op geplaatst wordt, het heldere venster waardoor het licht als eerste het oog binnenkomt; hier de pupil, de ronde opening in de iris waardoor het licht verder in het oog valt; dan door de lens, die als hij troebel wordt tot de afwijking staar of cataract leidt. Hierna valt het licht door deze holle ruimte, gevuld met een gelatine, glasvocht (*corpus vitreum*), om uiteindelijk te vallen op het netvlies (*retina*), de binnenbekleding van het oog, waar zich de lichtgevoelige cellen bevinden, die het licht in elektrische stroompjes omzetten. Deze stroompjes worden door de retina via de oogzenuw naar de hersenen geleid, waar de beelden worden gevormd/ waargenomen.

Zojuist viel het woord waar mijn leeropdracht zich op richt: de netvlieschirurgie, vaker en wijder verspreid bekend als vitreoretinale chirurgie. De vitreoretinale chirurgie gaat over de gelatine-vulling en het netvlies. Ik zal de bouw en functie van netvlies en glasvocht en enige ziekelijke veranderingen bespreken aan de hand van een aantal afwijkingen waar ik me deze jaren op zal richten.

Netvliesloslating: ablatio retinae

Traditioneel is het brood en boter werk van een vitreoretinaal chirurg het herstellen van netvliesloslatingen. Wat is een netvliesloslating? De gelatine pudding in het oog zit meestal maar losjes vastgeplakt aan het netvlies, behalve ver voorin. Deze gelatine kan in mekaar zakken en losraken van het netvlies, wat dan kan resulteren in klachten als "mouches volantes". Soms evenwel trekt de gelatine pudding bij het ineenzakken een scheurtje in het netvlies waardoorheen er water onder het netvlies kan siepelen, zodat het netvlieslos loslaat van zijn onderlaag als los behang. Dat laat ook zien dat er slechts een soort kleef relatie is tussen onderlaag en netvlies, niet een vaste verbinding, die alleen aan de rand voorin bestaat en bij de oogzenuw. Onder het netvlies zit een onderlaag, het pigmentblad en het vaatvlies, beiden absoluut nodig voor een goede werking van het netvlies. Het pigmentblad zuigt het netvlies vast en zorgt er bovendien voor dat de stoffen aanwezig zijn die het netvlies nodig heeft om steeds opnieuw licht in stroom om te zetten.

Het herstel van een netvliesloslating hoort tegenwoordig in één operatie in 85-90 % te lukken, met meerdere operaties meer dan 99 %. Dat wil niet zeggen dat er steeds een goede functie wordt bereikt. Vooral als er littekenweefselvorming op het netvlies optreedt blijft de functie bescheiden. Dit littekenweefsel kan door samen te trekken terugkerende netvliesloslating veroorzaken. Een enorme vlucht van de behandeling van netvliesloslatingen met littekenvorming was de ontwikkeling van de vitrectomie, en het opereren van de retina zelf. Deze operatie werd in Miami door Robert Machemer uitgevonden, door een instrument te bouwen wat kon zuigen en happen, de vitrectoom, zodat het glasvocht zonder teveel aan de retina te trekken verwijderd kon worden. Relya Živojnović heeft op het Oogziekenhuis het meest de behandelingsmogelijkheden van deze techniek gevestigd, mede door de combinatie met siliconenolie als vulmiddel in de glasvochttruimte uit te buiten. Dr. Živojnović werd dan ook wel eens oneerbiedig Dr Siliconovic genoemd. Dr. Živojnović durfde als eerste de retina zelf aan te pakken. In die zin is de officiële leeropdracht: de netvlieschirurgie heel accuraat. In de jaren tachtig was de het Oogziekenhuis een soort bedevaartsoort voor vitreoretinale chirurgen van over de hele wereld. Bezoekende Italiaanse oogartsen fluisterden vol ontzag: "Mangia la retina". Živojnović sprak en gaf uitleg in vele talen, maar zeker Italiaans, want toen hij op de lagere school zat, was Italië de bezetter van Joegoslavië.

Hoeveel patienten zijn er met een netvliesloslating?

In Nederland zijn er nu 16 miljoen inwoners. In Rotterdam, Rijnmond 1,2 miljoen. Andere getallen zijn minder eenduidig. Hoeveel cataract patienten er zijn hangt af van de definitie, een beetje cataract, cataract waardoor je rijbewijs gevaar loopt, of pas als je er niet meer door kunt rondlopen; deze laatste, uitgesproken vorm vormt in de wereld de eerste oorzaak voor blindheid, en is dus een goed te behandelen vorm van blindheid, door een cataractoperatie. Die vorm is uiterst zeldzaam in Nederland. In Nederland worden er wel 120.000 cataract operaties per jaar verricht, gemiddeld per oogarts 300 per jaar. Daaruit blijkt dat het zinvol is alle oogartsen goed te trainen in de cataract

chirurgie. Hoeveel patienten met een netvliesloslating zijn er dan in Nederland? Dat is eigenlijk ook niet echt precies te beantwoorden, want er wordt altijd gerekend met het aantal ablatio operaties dat er per jaar worden verricht. In feite zijn wij dan niet veel verder dan de beoerdelers van de egelstand: zij baseren zich op de aantallen overreden egels. Het voortreffelijke epidemiologische onderzoek in Rotterdam-Ommoord zal een degelijker schatting kunnen geven van het totale aantal patienten (prevalentie) en het aantal nieuwe patienten (incidentie) van ablatio. Het aantal operaties is ongeveer 1800 per jaar, ongeveer 4 per oogarts per jaar. Het is begrijpelijk dat het niet zinvol is deze operatietechnieken aan alle oogartsen te leren.

Prematuren retinopathie

Een bijzondere vorm van netvliesloslating kan optreden door trekkracht alleen. In een ernstige vorm kan dit voorkomen bij prematuren, te vroeg geboren babies. Bij te vroege geboorte, dus niet na normale 40 weken zwangerschap, maar na 24 of 28 tot 32 weken (4, 3 of 2 maanden te vroeg) zijn de bloedvaten van het netvlies nog niet vanuit de oogzenuwintrede naar de rand van het netvlies uitgegroeid. Dat is pas zo een maand ná de geboorte. In de moederbuik is het zuurstof aanbod aan het nog niet van bloedvaten voorziene deel van het netvlies laag; bovendien zijn de staafjes in het donker, waarbij zij het meeste zuurstof gebruiken. In deze toestand is er een maximale prikkeling voor de normale ingroei van de netvliesbloedvaten. Bij te vroege geboorte wordt het zuurstofaanbod in de buitenlucht, en zeker als er extra zuurstof wordt gegeven als de longen nog niet goed werken, hoger en verbruiken de staafjes in het "buitenlicht" minder zuurstof, zodat de prikkel tot groei van de netvliesvaatjes voortijdig wordt weggenomen. Omdat het netvlies daarna dikker groeit ontstaat er opnieuw een situatie met zuurstoftekort en een nu abnormale prikkel tot vaatingroei, die blijkbaar minder optimaal gereguleerd is. Het is op dit moment niet duidelijk wat de relatieve rol van zuurstofschade, beschadiging door zuurstofradicalen en lichtschade is. Om een voorbeeld te noemen: een onderzoek waarbij één van de ogen van de pasgeborenen afgeplakt werd, gaf geen verschil in retinopathie te zien. Een richel van bloedvaten en bindweefsel kan ontstaan, die bij een aantal babies kan gaan samentrekken en een netvliesloslating veroorzaakt. Bij de meeste babies treedt spontane doorgroei op, bij 10 % is laserbehandeling nodig en bij 10 % daarvan kan alleen een operatie een progressieve netvliesloslating tegengaan.

Onbehandeld worden meer dan 90 % van de babies met een beginnende netvliesloslating blind, mét operatie blijft een redelijke functie bij 80 % van hen behouden. Deze vorm van vitrectomie, vroeg, op het tijdstip dat het kind op de uitgerekende tijd geboren zou zijn, is relatief nieuw en hoopgevend, maar is niet echt aangetoond effectief, dat wil zeggen vergeleken met géén of een andere behandeling. Daarvoor lijkt het onbehandelde verloop te slecht zijn, maar dat is een aanname die vaak bij andere aandoeningen gelogenstraft wordt, bijvoorbeeld doordat het natuurlijk beloop beter uitvalt dan gedacht.

De voorwaarden voor deze chirurgie: ervaring in lastige vitreoretinale chirurgie en gespecialiseerde neonatologische anaesthesie waren de afgelopen jaren niet aanwezig in Nederland. De instelling van deze leerstoel maakt het mogelijk deze chirurgie op het Sophia Kinderziekenhuis te beginnen. Met een bewonderingswaardige daadkracht en samenwerkingszin tussen operatiekamer, anaesthesie en neonatologie is het hele proces inmiddels klaar en staan wij (Dr Klaver, Vingerling, Simonsz, Veckeneer en ik) klaar om het eerste kind te opereren.

Om hoeveel kinderen gaat het?

Volgens cijfers van de Stichting Perinatale Registratie Nederland over 2001 werden 190.575 kinderen geboren, waarvan 8.005 uit meerlingzwangerschappen. Het aantal kinderen van minder dan 1500 gram dat 28 dagen overleeft is 1218 (waarvan 373 meerling). Het aantal onder de 32 weken na 28 dagen is 1921 (waarvan 431 meerlingen). Uit Detroit, de kliniek waar deze vitrectomie à terme is bedacht, zijn de volgende gegevens uit eigen huis bekend. In een periode van 10 jaar werden 1500 kinderen onder de 1500 gram en onder de 32 weken gescreend en 20 nodig met laser behandeld, allen volgens een protocol dat in Nederland ook wordt aangehouden. Ongeveer 20 % = 300 kinderen ontwikkelden enig stadium van prematuren retinopathie, waarvan 100 kinderen laser behandeling nodig hadden, waarvan 15 een ablatio ontwikkelden (bij 4 in beide ogen) en in aanmerking kwamen voor een vitrectomie. Voor Nederland verwachten wij dat deze verre stadia minder vaak voorkomen, omdat we schatten dat in Nederland de prematuren minder risicofactoren voor het ontwikkelen van retinopathie hebben. Dus voor de ROP chirurgie zijn de aantallen erg klein: hoogstens 10 kinderen per jaar.

Leeftijdsgebonden maculadegeneratie

Aan de andere kant van de levensloop komt juist de leeftijdsgebonden macula degeneratie voor, het derde aandachtsgebied dat ik wil bespreken: voor mij persoonlijk het meest specifieke onderdeel, omdat ik hier de laatste jaren een operatie probeer te laten lukken. De aantallen macula degeneratielidder zijn veel onderbouwd dan bij de vorige afwijkingen sinds het Erasmus MC onderzoek in Ommoord. Het is de meest voorkomende oorzaak voor slechtziendheid in geïndustrialiseerde landen bij mensen boven de 65 jaar. Macula degeneratie komt voor in een droge en exudatieve vorm. Twee derde van de patienten hebben de exudatieve vorm. Gebaseerd op grote bevolkingsonderzoeken in de Verenigde Staten, Australie en Nederland komt macula degeneratie voor bij ongeveer 1 % van personen van 65 tot 74 jaar, bij 5 % van de personen van 75 tot 84 jaar en bij 13 % van personen boven de 85 jaar. Beide ogen worden betrokken bij 40 % binnen de 5 jaar. Met 1.821.721 personen van 65-74, 765.849 van 75-84 en 232.887 boven de 85 in Nederland, exudatieve macula degeneratie veroorzaakt macula degeneratie aanzienlijk lijden en verlies van kwaliteit van leven bij 18000 +

13293 + 30275 = 61.000. Dit is een enorm aantal, waaruit te zien is dat de omvang van de taak van instellingen voor de begeleiding van slechtzienden, zoals VISIO en Sensus, enorm is. Om de actieve behandelingsdruk te beoordelen zijn de aantallen nieuwe patiënten van belang, want alleen in een vroeg stadium van macula degeneratie zijn er eventueel mogelijkheden tot behandeling. Geextrapoleerd uit de 5 jaar incidentie cijfers uit de Rotterdam Studie zijn er per jaar 4.550 nieuwe patiënten met exudatieve maculadegeneratie, waarvan bij 1820 patiënten in het beste oog. Dit zijn toch wel goed te behandelen aantallen patiënten, mits er een goede behandeling was.

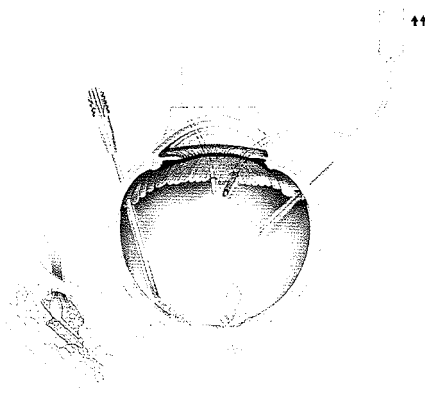
Wat is de afwijking?

Bij deze afwijking treden er veranderingen op in de voedende onderlaag van de macula, de gele vlek. Deze onderlaag bestaat uit pigmentblad cellen en het vaatvlies. De onderlaag kan geleidelijk wegsmelten (droge macula degeneratie), of er kunnen nieuwgevormde bloedvaten met bindweefsel gaan groeien (exudatieve maculadegeneratie), zodat er een litteken ontstaat onder de macula, waardoor deze niet meer kan werken. Toch biedt deze volgorde juist kansen tot ingrijpen, want deze onderlaag van pigmentblad is makkelijker te vervangen weefsel dan de retina zelf, dat niet aangroeit omdat het zenuwweefsel is. Voor de droge vorm zijn er nog geen behandelingen, voor de vorm met vaatgroei vele: laser, Röntgenbestraling en vaatgroeiremmers. Maar geen van deze behandelingen is nog ideaal. Ook zijn er twee soorten operaties mogelijk, waarvan ik er hier in Rotterdam één aan het ontwikkelen ben de laatste vier jaar.

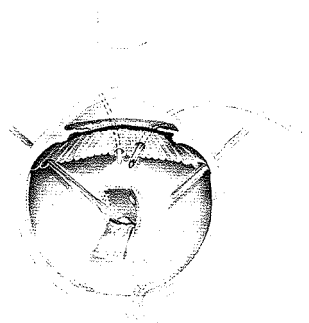
Hoe gaat deze operatie in zijn werk?

Wij verwijderen de vaatnieuwvorming met littekenweefsel, bloed en stolsels. Hier laat ik zien hoe het begin van de operatie gaat, met het verwijderen van de vaatnieuwvorming van onder de macula (zie afbeelding 1). Op het vermijden van schade aan het erbovenliggende netvlies door verklevingen en het controleren van de bloeding na is dit een redelijk te doene stap. Deze stap alléén resulteert in een beschadigde onderlaag, zonder pigmentcellen. Daardoor kan de gele vlek ook niet werken en is er nauwelijks een verbetering ten opzichte van de situatie voor het verwijderen. Om de onderlaag van pigmentblad te herstellen zou je losse pigmentbladcellen kunnen inspuiten. Dit hebben wij eerder gedaan, in 2000, bij acht patiënten. Wij verzamelden deze pigmentblad-cellen onderin het oog, centrifugeerden ze, bewaarden een deel van de cellen voor kwaliteits controle en spotten de rest terug onder de macula. Bij kweken en kleuring bleken het levensvatbare retinale pigmentblad cellen. Helaas zagen we deze cellen nooit terug onder de macula of enig levensteken ervan: enige werking van de gele vlek.

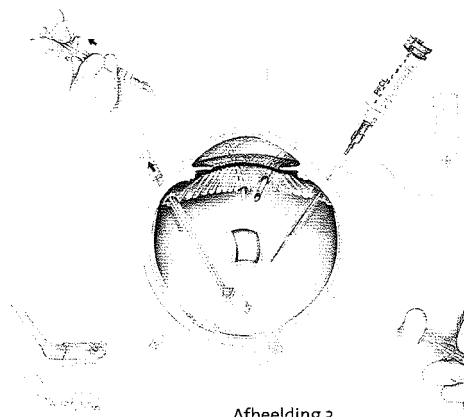
Dat zagen we wel toen we besloten een heel stukje pigmentblad, met onderlaag en al, dus met het vaatvlies erbij, als vervanger te gebruiken. Deze benadering is goed te vergelijken met een vrij huid-transplantaat (zie afbeelding 2-4).



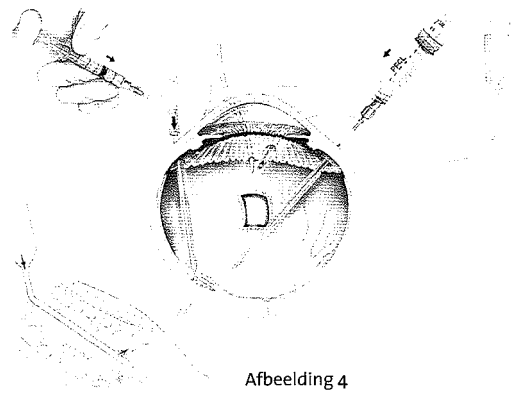
Afbeelding 1



Afbeelding 2



Afbeelding 3



Afbeelding 4

Hier ziet U zo'n verplaatst stukje zitten. Ook kan deze patient weer beter zien. Het vaatvlies van het transplantaat blijkt ook weer aangesloten te zijn op het vaatvlies ter plaatse. Dit hebben we ook in een diermodel aan kunnen tonen. Kristel Maaijwee heeft een jaar in Keulen gewerkt bij professor Kirchhof en Dr. Joussem, om deze revascularisatie in een proefdier model, bij een varken, histologisch aan te tonen. Tevens proberen wij de situatie te bestuderen in een orgaankweek opstelling.

Er zijn bij deze operatie in ieder geval drie problemen.

Eerste:

Technische probleem: het juist plaatsen van het transplantaat. Nu gebeurt er wat er alleen nog in mijn dromen gebeurt. Problemen zijn evenwel dat het weefsel de neiging heeft op te rollen als een sigaar, aan de RPE kant aan de bovenkant heel erg kwetsbaar is en door de fijne vaatjes en vezeltjes aan de onderkant makkelijk in een aanzuigopening of pincet blijft kleven. Bovendien gaat de ruimte onder de macula snel bloeden bij te veel manipulaties, wat de kans op een mooi aanslaan vermindert. De laatste jaren hebben we een serie van verschillende prototypes geprobeerd. Ik laat U enige prototypen zien, waarbij het uniek is te kunnen samenwerken met Ger Vijfvinkel, de stichter van de Dutch Ophthalmic Research Company (DORC). Oorspronkelijk was Vijfvinkel instrumentmaker op het OZR, waar hij voor Dr. Živojnović in feite alle nu bestaande types vitreoretinale instrumenten heeft gemaakt. Nu is DORC op dit gebied de grootste speler en zijn alle instrumenten op de wereld-markt imitaties van zijn oorspronkelijke types.

Een andere idee, vanuit de Experimentele Instrumentele Dienst van het EMC, was het gebruiken van trillen om het weefsel makkelijker los te laten zoals je ook daarvan gebruik maakt bij het op een bordje plaatsen van een stuk taart. Een andere mogelijke ontwikkeling is het prototype van Aramant, waarbij het transplantaat in een doorzichtig, plat rietjes van Teflon wordt gezogen en dan losgemaakt wordt door het rietje terug te trekken over de metalen binnengeleider.

Tweede:

Zijn er kansen voor deze operatie als de techniek eenmaal "fool-proof" is? Hoe is de lange termijn? Deze zorg werd recent door Aylward uitgesproken. Aylward is de uitvinder van het idee van het vrije transplantaat, hij nam het stukje van vlakbij de macula. Na een bezoek aan Moorfields in 2001 hoopten wij de techniek makkelijker en beter te maken door het transplantaat meer naar de rand toe te nemen. Voordelen waren: minder manipulatie onder de macula, bij een bloeding bij het uitknippen kun je gewoon diathermie gebruiken, en het pigmentblad is minder afwijkend dan vlakbij het maculadegeneratie gebied. Een mogelijk nadeel is wel dat het pigmentblad verder naar de rand mogelijk minder goed werkt onder de macula. Zal het transplantaat het volhouden de overgenomen functies te vervullen? Is hier sprake van het ontspoorde locomotief fenomeen, waarvoor Aylward bang was op deze presentatie? Aylward merkte namelijk dat bij enige van zijn patienten bij wie de eerste twee jaar wel functie

te ontdekken was, deze functie later weer verloren ging. De vacularisatie was nog wel aanwezig, maar het leek of het pigmentblad geen afval van de fotoreceptoren meer kreeg, alsof het netvlies zelf aan het aan het opgeven was. Hij suggereerde dat het operatie trauma een langzame sterfte van de fotoreceptoren kon veroorzaken en dat dan als gevolg hiervan het pigmentblad zijn functie verloor. Wij hopen dat met onze techniek er minder operatie schade is, het netvlies minder kans heeft op zo'n laat opgeven en het pigmentblad daardoor normaal blijft werken. Hebben we daar nu gegevens voor? Deze patiënte ziet nu drie jaar en drie maanden na de operatie goed. De operatie gaat nu een stuk beter. Het voelt ook als een hart onder de riem dat de operatie in London en vooral in Keulen door Bernd Kirchhof met veel verve wordt toegepast. Als teken hiervan deze advertentie van twee in Duitsland gemaakte specifieke instrumenten. Dus we hopen door.

Derde:

Net als de prematuren chirurgie bevindt ook deze chirurgie zich in het stadium van pilot studies. U weet dat de beste manier om een behandeling te testen een onderzoek is waarbij de kans op hoopvolle of te sombere interpretatie zoveel mogelijk wordt uitgeschakeld. Een goede methode hiervoor is het lot te laten bepalen welke patiënten met eenzelfde aandoening welke behandeling krijgen en onderzoekers te hebben die steeds op dezelfde manier meten de vervolgonderzoeken te laten doen. Liefst weten patiënten noch onderzoekers of de patiënt de standaard of de te onderzoeken behandeling heeft gehad. Bij chirurgie tegen medicamenten is een echte blinding niet mogelijk: de patiënt weet in ieder geval of hij wel of niet geopereerd is.

Pilot studies voldoen dus zeker niet aan deze voorwaarden: er is geen vergelijkingsgroep, de patiënten en de behandelaars willen enthousiast zijn over de nieuwe behandeling en het zijn de bedenkers die de patiënten meten. Zo er is ook nog een lange weg te gaan bij de pigmentblad transplantatie: eerst de techniek verbeteren, zó dat het voor meerdere operateurs goed, in één keer, te doen is, dan meer goede lange termijn resultaten aantonen en dan een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek om de echte plaats van deze chirurgie te bepalen.

Een laatste punt, niet zozeer een zorg als goed nieuws:

U zult wel denken: wat is dit voor een stenentijdperk praat, rukken en bloederig knippen. De bio-technologie heeft nu toch wel wat fijners, zoals gen-therapie of stamcellen? Ik wil een wat oneerbiedige vergelijking trekken naar aanleiding van Uw vraag. Een leuke band komt nauwelijks voor bij een nieuwe band met dik, elastisch rubber, dat van scherpe steentjes niet lek raakt. Door slijtage en leeftijd wordt de band dunner en het rubber minder elastisch en poreuser. In deze situatie komt een leuke band eerder voor. Onze transplantatie chirurgie is op zijn best te vergelijken met het hele wiel te verwisselen met het even oude, roestige reservewiel, van even poreus, mogelijk minder gebruikt rubber. Gelukkig komen er steeds meer medicamenteuze behandelingen, waarbij de *vaatgroeiremmers* de meest veelbelovende zijn. Vaak zijn deze ontwikkeld in de kankerwereld, waar het remmen van bloedvatgroei in tumoren

al meer dan 10 jaar een behandelingsplan was. Met deze medicamenten zijn de laatste twee jaar in goede studies gunstige resultaten geboekt. Medicamenteuze therapie is in onze vergelijking als het inspuiten met een plakspuitbus. Wel moet je de inspuiting regelmatig herhalen.

Met *gentherapie* wordt bedoeld het inbrengen van de ontbrekende productie-instructies in de aanwezige, oude pigmentblad cellen. Dit inbrengen gebeurt met virussen of andere dragers. De eerste studie bij patienten is al beschreven, waarbij er extra productie van een natuurlijk voorkomende *vaatgroeiremmer* werd gestimuleerd. Voor deze gentherapie is het wel nodig dat je precies weet wélk celproces je moet herstellen. In de leuke band vergelijking zou *gentherapie* zich richten op het weer dikker en elastischer maken van het rubber in de band. Met *stamcellen* worden in het eigen lichaam aanwezige cellen bedoeld, die zich als een soort reserve kameleon cellen nog kunnen omvormen in gespecialiseerde celtypen als de pigmentbladcel, als je de juiste stimuli daarvoor zou geven. Ook een gedifferentieerde stamcel zal op een onderlaag moeten worden ingebracht, waarbij de ervaring met onze transplantatie techniek mogelijk van pas zal komen. Stamceltherapie zou als het opnieuw opzetten van een nieuw wiel, direct uit dezelfde fabriek, zijn. Gentherapie en stamceltherapie zijn op dit moment nog toekomst-geluiden en nog geen toekomst-muziek.

Uiteindelijk denk ik dat de eerste behandellijn van de exudatieve maculadegeneratie medicamenteus zal zijn en dat wij een zo goed mogelijk ontwikkelde chirurgie achter de hand hebben voor patienten die daar niet goed op reageren. Als vergelijking kennen een aantal van U nog de behandeling van “maagzweren”, in de tijd dat wij co-assistent waren. Dieet, bedrust, vagotomie en anders zeer ingrijpende maagresecties met het aan elkaar hechten van slokdarm aan de dunne darm, met een heel eigen lijst van postoperatieve syndromen. Deze veeldarmnadige chirurgie is nu een hóge uitzondering, na de introductie van effectieve maagzuur remmers en met name het gebruik van antibiotica voor de verantwoordelijke bacterie. Zo hoop ik ook dat de chirurgie een volwassen laatste redmiddel plaats krijgt in de behandeling van exudatieve macula degeneratie.

Voor patienten met de droge vorm van macula degeneratie is er heden geen therapie voorhanden. Onze “intermediate technology” operatie, de vrije pigmentblad transplantatie, zou een tussentijdse oplossing kunnen zijn. Bij de droge atrofische macula degeneratie is evenwel het probleem, dat het transplantaat niet makkelijk “aanslaat”. Hier een voorbeeld van een niet van vaten voorzien transplantaat. Door nu bij de operatie de onderlaag voorzichtig te beschadigen treden er wél onderbrekingen op in de scheidingslaag met het onderliggende vaatvlies op en kan revascularisatie door vaatgroei wél optreden. Op dit moment weten we hier niet hoe lang de pigmentblad cellen kunnen blijven functioneren, Bernd Kirchhof in Keulen heeft enige patienten met functie na één jaar. Hier ziet U hoe een patient leest met het transplantaat.

Dankwoord

Voor het actieve medewerken aan het instellen van deze leerstoel wil ik graag de Raad van Bestuur van het Erasmus MC en Riel van Rij bedanken, en Frans Hiddema en Kees Sol, de dynamische Raad van Bestuur van het Oogziekenhuis. Het fundament van deze benoeming is de goede sfeer, de bundeling van kennis en de mogelijkheden je te ontplooiën op het Oogziekenhuis. Hieraan dragen heel velen aan bij, die je gelukkig op zo'n groot, klein ziekenhuis kunt kennen. Ik ben allen erkentelijk: van operatie-verpleegkundigen tot directie, van postkamer en receptie tot technische dienst, van arts-assistenten tot spreekuur-assistentes, van de fotografie tot het archief, van de steri tot de planning, en natuurlijk mijn collega's in de medische staf en de oogartsenmaatschap. Nog meer aan het fundament staan mijn ouders, mijn vader die nog steeds practiserend arts is; mijn moeder, waarvan wij naar de woorden van Chairil Anwar wensten dat zij nog duizend jaar langer had geleefd.

Ik zou hier niet staan zonder de warmte van mijn gezin en vooral mijn vrouw Jeanette. Als laatste sta je in de in deze rij, maar dan in de zin van bij een publicatie: de belangrijkste, op wiens afdeling, met wiens goedvinden, soms gedogen het allemaal heeft kunnen gebeuren. Niet alleen heb jij je medische carrière op het tweede plan moeten zetten vanwege mijn ouderwetsheid en vakidiotie, ben je mee terug gegaan uit Curacao om terug in de kou te gaan wonen en ben je zelfs ski-les gaan volgen als débutante, maar ook heb jij mij door en na een periode van ziekte geholpen, die gelukkig al weer 10 jaar achter ons ligt.

Samenvattend

Ik heb getracht de bijzondere relatie tussen Oogziekenhuis en Erasmus MC toe te lichten en U een idee te geven wat vitreoretinale chirurgie is.

Moge beide bloeien.

Ik heb gezegd.

Referenties

Van Lieburg MJ, Rigter RBM, Vier eeuwen oogheelkunde in Rotterdam, Erasmus Publishing 1993

“Perinatale zorg in Nederland 2001”. Stichting perinatale registratie Nederland in Bilthoven.

van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Epidemiology of age-related maculopathy: a review. *Eur J Epidemiol* 2003;18:845-5

Campochiaro P. et al. “Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration: results of a phase I clinical trial.” *Hum Gene Ther.* 2006; 17:167-76.

Chairil Anwar, uit “Aku”, in de bundel “Deru tjampur debu”, 1949, Jakarta.

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 90-77906-15-0

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

