

K(rachtige) n(ieuwe) o(ntwikkelingen)

Citation for published version (APA):

Kremer, B. (2007). *K(rachtige) n(ieuwe) o(ntwikkelingen)*. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/spe.20070608bk>

Document status and date:

Published: 08/06/2007

DOI:

[10.26481/spe.20070608bk](https://doi.org/10.26481/spe.20070608bk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

K(rachtige) N(ieuwe) O(ntwikkelingen)

Colofon

Basisontwerp en realisatie: Océ Business Services, Universiteit Maastricht.

ISBN: 978-90-5681-258-4

NUR 870

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veeelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.

K(rachtige) N(ieuw)e O(ntwikkelingen)

Prof. dr. B. Kremer
Universiteit Maastricht

8 juni 2007

K(rachtige) N(ieuwe) O(ntwikkelingen)

Mijnheer de rector magnificus, zeer geachte decaan, leden van de Raad van Bestuur, Prof. Manni, collega's, lieve familieleden en vrienden,

U wilt vandaag van mij weten waarvoor ik sta. Ik sta voor liefde voor het vak Keel-Neus-Oorheelkunde en voor een innovatieve manier waarop het vak wordt bedreven. Ik zal u in deze rede uitleggen waarom ik zo van de KNO hou en op welke manier KNO Maastricht al innovatief bezig is en in de toekomst nog meer zal zijn. Daarom is het mission statement van onze afdeling een nieuw synoniem voor KNO: krachtige nieuwe ontwikkelingen.

Toen ik meer dan 15 jaar geleden solliciteerde voor een opleidingsplaats KNO was ik al helemaal geobsedeerd door het vak. Deze obsessie is sindsdien alleen maar toegenomen. Hoe komt dat? In mijn sollicitatiebrief stonden de volgende argumenten. Ten eerste: de concentratie van een groot aantal fysiologische en meer specifiek zintuigfuncties in een klein anatomisch gebied, ten tweede de combinatie van microchirurgische, endoscopische en weke delen chirurgie en ten derde de grote diversiteit van ziektebeelden en leeftijdsgroepen.

Fysiologische en zintuigfuncties

Ademen, spreken, eten en drinken, horen, proeven, ruiken, evenwicht en ruimtelijke oriëntatie vinden allemaal op KNO-gebied plaats. Er is niets dramatischer dan een acuut of chronisch bedreigde ademhaling met alle gevolgen vandien. Dit moeten wij bij onze oncologische patiënten regelmatig meemaken. Maar ook de functies slikken en spreken zijn bij aandoeningen van de bovenste lucht- en spijsweg bedreigd. Paus Johannes Paul II is een voorbeeld van een patiënt waarbij het KNO gedeelte van de ademweg door een tracheostoma (opening van de luchtpijp) omzeild moest worden. Iedereen die zich voorstelt niet meer te kunnen spreken en/of slikken zal de ernst van deze bedreiging begrijpen. *Behoud van deze functies staat dan ook centraal bij ons medisch handelen!* Wat de hoofd- halsoncologie betreft betekent dit het voorkomen of zo vroeg mogelijk opsporen van kanker om mutulerende behandelingen te voorkomen. *Hierop is ons oncologisch wetenschappelijk onderzoek gericht* dat ik later uitgebreid zal bespreken.

Maar ook op niet oncologisch gebied kunnen veranderingen van de bovenste lucht- en spijsweg dramatisch zijn. Denkt u maar aan een zanger, die regelmatig hees is of een leraar wiens stem regelmatig wegvalt. Patiënten met neurologische aandoeningen, die niet meer kunnen slikken zijn een andere groep die onze aandacht vergt. Stem- en slikrevalidatie vinden daarom de nodige aandacht binnen de patiëntenzorg en het wetenschappelijk onderzoek van onze afdeling.

Verlies van het gehoor betreft een ander hoofdaandachtsgebied van ons vak. Welke consequenties een slecht gehoor voor onze communicatie en sociale contacten heeft weet iedereen, die een slechthorende in zijn familie heeft. De prevalentie van slechthorendheid en de maatschappelijke gevolgen daarvan zijn echter minder bekend. Wanneer een patiënt zichzelf als slechthorend ervaart, hoe groot de bereidheid is om hoortoestellen te gebruiken en hoe doelmatig het voorschrijven van hoortoestellen is, is een van de hoofdonderwerpen van ons audiologisch wetenschappelijk onderzoek.

Een ander aspect van slechthorendheid zijn de gevolgen daarvan bij kinderen. Dat er een vertraagde spraak-taal ontwikkeling kan resulteren is bekend. De meest voorkomende oorzaak is een otitis media met effusie ("vocht achter het trommelvlies"), die - als zij langer dan 3 maanden blijft bestaan - met een middenoordinatie wordt behandeld. Wat het effect daarvan op korte en op lange termijn is, is echter niet duidelijk. Onderzoek van onze vakgroep richt zich op het objectiveren van deze effecten om in de toekomst doelmatige behandelrichtlijnen te kunnen implementeren. Juist de selectie van die kinderen die behoefte hebben aan behandeling is een speerpunt van ons audiologisch wetenschappelijk onderzoek. De implementatie hiervan in de eerste lijn zorg is een logische consequentie, waarmee wij op het moment bezig zijn.

De gevolgen van totale doofheid zijn dramatisch. Des te fascinerender is het feit dat een doof oor het eerste zintuig is, dat kunstmatig vervangen kan worden. Een van de indrukwekkendste ervaringen tijdens mijn studietijd was het gesprek met een patiënt die op volwassen leeftijd doof was geworden en na een cochleaire implantatie weer kon horen en communiceren. De blijdschap van deze man ben ik nooit meer vergeten. Deze blijdschap beleven wij binnen ons centrum voor cochleaire implantatie regelmatig. Onze ambitie is dan ook om de revalidatie van een doof gehoor voor een nog grotere groep patiënten ter beschikking te stellen, wat door het starten van het plaatsen van hersenstam implantaten bij patiënten met aan beide kanten een uitval van de gehoorzenuw gestalte heeft gekregen.

Hoe invaliderend stoornissen van het evenwichtssysteem kunnen zijn weet - gelukkig - maar een klein gedeelte van de bevolking. Je moet het namelijk hebben meegemaakt om het te kunnen inschatten. Bij een plotselinge uitval van een evenwichtsorgaan heb je het gevoel dat je dood gaat. De hele wereld draait en er is een alles overheersende miselijkheid. Chronische duizeligheid betekent, dat je vele activiteiten en beroepen niet meer kunt uitoefenen. Een goede diagnose levert de basis voor een optimale behandeling van de patiënt. Onze subafdeling evenwicht is een referentie centrum voor diagnostiek van evenwichtstoornissen, waarbij in de toekomst ook de substitutie van een uitgevallen evenwichtsorgaan een centrale rol zal spelen.

Geen ander onderdeel van ons vakgebied wordt door de bevolking zo geassocieerd met KNO als de neus. Ademen en ruiken zijn de twee meest bekende functies van de neus. Dat de ingeademde lucht er ook gereinigd, verwarmd en bevochtigd wordt is minder goed bekend en wat de gevolgen van een slechte functie van de neus voor de lagere luchtwegen zijn is ook voor de specialist niet helemaal duidelijk. Onderzoek heeft laten zien, dat aandoeningen van de neus, zoals bijvoorbeeld allergische rhinitis (hooikoorts), een zo sterke reductie van de kwaliteit van leven kan veroorzaken, dat zij vergelijkbaar is met de reductie door kanker of AIDS. Recent onderzoek toont aan dat ook cognitieve functies door allergische rhinitis significant gereduceerd kunnen zijn. Onderzoek van onze vakgroep heeft aan deze nieuwe inzichten mogen bijdragen.

U zult begrijpen, dat er nog veel meer aspecten zijn, die de fysiologische en zintuigfuncties van het KNO gebied betreffen. Volledigheid kan vandaag echter niet worden bereikt. Toch wil ik nog een speerpunt van onze afdeling noemen. U ziet op de dia een patiënt met een nervus facialis uitval. Dit is een uiterst invaliderend cosmetisch handicap. Als het lukt om de functie van de zenuw - helemaal of gedeeltelijk - te herstellen is dat een ongelofelijke verbetering voor de patiënt. Hiervoor overspringen wij het letsel van de zenuw met een zogenoemde nervus facialis – nervus hypoglossus jump anastomose. Hierbij wordt een zenuwinteponaat zijdelings aangesloten op de tongzenuw en end-to-end op de aangezichtszenuw. Hierdoor kan de functie van de aangezichtszenuw in de meeste gevallen sterk worden verbeterd en gelijktijdig een uitval van de tongzenuw worden voorkomen. Onze ambitie is om ook in de toekomst een referentiecentrum voor deze chirurgie te blijven.

Tot zover over de fysiologische en zintuigfuncties die de KNO heekunde zo aantrekkelijk maken en over de manier hoe wij als vakgroep KNO en ik als hoofd van deze vakgroep actief en innovatief zijn op dit gebied.

Chirurgische technieken

Ik kom bij het tweede aspect, dat de KNO zo fascinerend maakt: de combinatie van verschillende chirurgische technieken. Oorchirurgie is microchirurgie waarbij het op delen van millimeters aankomt. En het is esthetische chirurgie - niet omdat de patiënt door de ingreep mooier wordt, maar omdat de operatie zelf zeer esthetisch is. Om een voorbeeld te geven: bij een stapedotomie boort de operateur een gaatje met een diameter van ongeveer 0,5 mm in de voetplaat van de stijgbeugel. In dit gaatje plaats hij dan een gehoorbeentjes prothese met een diameter van 0,4 mm. De prothese is ongeveer 4,5 mm lang en wordt met een lis om het aambeeld gelegd en vastgezet. Uiterste precisie is hierbij voorwaarde voor een goed resultaat.

Het feit, dat er bij een cochleaire implantatie een slangvormige elektrode in het slakkenhuis van het binnenoor wordt voortgeschoven was nog 30 jaar geleden sensationeel. Ondertussen plaatst ons team voor cochleaire implantaten als eerste in de Benelux landen in samenwerking met onze neurochirurgen elektrodes op de hoorbanen in de hersenstam - nadrukkelijk een voorbeeld voor een innovatieve interdisciplinaire samenwerking.

Chirurgie van de neusbijholtes vindt met name endoscopisch plaats. Het is een voorbeeld "par excellence" voor minimaal invasieve chirurgie. Terwijl nog in de jaren zeventig vooral uitwendige benaderingen werden gekozen, vinden vandaag zelfs operaties van de hypofyse en in het gebied van het chiasma opticum transnasaal endoscopisch plaats. Zichtbare littekens en het (tijdelijk) verwijderen of verplaatsen van structuren zoals het neustussenschot zijn daarom niet meer nodig. Hierdoor kan het weefseltrauma en de gevolgen voor de patiënt tot een minimum worden beperkt. Het leren van endoscopische operatietechnieken is een uitdaging die vandaag ieder KNO-assistent aangaat.

Dat tijdens een operatie voor een hoofd- halstumor de functies ademen, slikken en spreken bedreigd zijn, heb ik al genoemd. Wij proberen om de gevolgen voor de patiënt tot een minimum te beperken. Hiervoor wordt in vele gevallen radiotherapie toegepast. In hoeverre de gevolgen van radiotherapie minder zijn dan die van een moderne operatieve behandeling is echter niet voldoende onderzocht. Recent is er op basis van nieuwe onderzoeksgegevens over het larynxcarcinoom een trend om kleine carcinomen laserchirurgisch te behandelen omdat de functionele resultaten na laserchirurgie beter blijken te zijn dan na radiotherapie. Een soortgelijke trend is in de komende jaren mogelijk

ook voor de hypo- en orofarynx en voor de mondholte te verwachten. KNO Maastricht anticipeert op deze ontwikkeling door geavanceerde laser-techniek en -methoden in de hoofd- halsoncologische zorg te implementeren. Dit komt later in mijn rede terug.

Bij grote resecties in het hoofd- halsgebied spelen met name reconstructieve technieken een rol voor het functionele resultaat. Resecties en reconstructies vinden binnen ons ziekenhuis in multidisciplinair teamverband met kaakchirurg en plastisch chirurg plaats. Wie het intraoperatieve beeld heeft gezien, zonder dezelfde patiënt een paar dagen later opnieuw op te zoeken zal een verkeerde indruk van deze chirurgie krijgen.

Juist het behoud van (rest) functie door een optimale expositie en reconstructie zijn kenmerkend voor deze chirurgie. Een goede samenwerking met radiotherapeuten, plastisch chirurgen, kaakchirurgen en prothetisten is hiervoor een voorwaarde.

Een andere voorwaarde is het respecteren van de vele functionele structuren, die je tijdens de ingreep tegenkomt. Tenslotte lopen alle “verbindingen” van het hoofd naar het lichaam door de hals. Dat het ook hierbij om fascinerende chirurgie gaat ligt voor de hand.

Diversiteit binnen de patiëntenpopulatie

Ik kom bij het derde kenmerken dat de KNO voor mij zo aantrekkelijk maakt: de diversiteit van onze patiënten. Dat betreft zowel de leeftijd als ook de aard van de aandoening. Patiënten met een hoofd- halscarcinoom zijn in de meeste gevallen tussen 50 en 70 jaar oud. Patiënten met slechthorendheid zijn vaak nog ouder. Aan de andere kant van het spectrum staan de kinderen in de peuter- en kleuterleeftijd, die met de zeer vaak voorkomende klachten van adenoidhypertrophie (“neuspoliep”), chronische tonsillitis (ontstekingen van de keelamandelen) en otitis media met effusie (vocht achter het trommelvlies) een deel van onze patiëntenpopulatie uitmaken. Alhoewel het hierbij om de zogenoemde “kleine KNO-heelkunde” gaat, betreft het toch een maatschappelijk uiterst belangrijke problematiek.

Een nog jongere populatie betreffen de bovenste luchtwegstenosen die vooral bij vroeg- en pasgeborenen en in het eerste levensjaar voorkomen. De diagnostiek en behandeling hiervan betreft topklinische en topreferente zorg die in ons centrum wordt verricht.

Bij adolescenten zijn het vaak allergische aandoeningen in het KNO-gebied en bij jonge volwassenen anatomische afwijkingen van bijvoor-

beeld het neusseptum of van de uitwendige neus. U zult begrijpen, dat ook deze opsomming alleen exemplarisch kan zijn. Toch wordt duidelijk dat een KNO-arts met een zeer gevarieerde patiëntenpopulatie te maken heeft.

Waarom Maastricht?

Ik heb u uitgelegd waarvan mijn liefde voor de KNO komt en waarom deze liefde alleen maar sterker wordt. Maar waarom Maastricht? Er zijn tenslotte andere universiteiten waar je de KNO-heelkunde op een top-niveau kunt bedrijven. Maar niet zo, als ik dat wil!

Gezondheidszorg

Onze strategie wordt gekenmerkt door het anticiperen op de ontwikkelingen die in de gezondheidszorg gaande zijn en zullen komen. Deze ontwikkelingen worden gekenmerkt door een toenemende zorgvraag in kwantitatieve en in kwalitatieve zin, door een meer patiënt georiënteerd in plaats van discipline-georiënteerd zorgaanbod, door vraag naar hoogwaardige kennisorganisaties en door meer marktwerking. In de toekomst zullen multidisciplinaire teams een nog centralere rol gaan spelen en zal het zorgproces nog meer georganiseerd moeten worden volgens de principes van zorglijnmanagement, ketenzorg en transmuralisering. Dit is met name voor complexe zorg van groot belang en betreft in de KNO naast de zorg voor ernstig slechthorenden met name de hoofd- halsoncologie. Hiermee wordt binnen het “Maastricht Universitair Medisch Centrum Plus” (MUMC+) rekening gehouden door het oprichten van een oncologisch centrum waarin multidisciplinaire zorg en ketenzorg bouwkundig, organisatorisch en vakinhoudelijk verwezenlijkt worden.

De architectuur is het zinnebeeld van het centrum. Hierin zitten de verschillende specialisten in een centrale ruimte. Hier is de multidisciplinaire kennis als het ware geconcentreerd. Om deze ruimte heen zijn de onderzoekkamers geplaatst. Hier worden de patiënten door de verschillende specialisten bezocht. De patiënt blijft dus zitten, de arts beweegt. Alle consulten kunnen tijdens een bezoek en op één locatie plaatsvinden. Bijdragen aan de oprichting van dit centrum en het vervullen van een voorbeeldfunctie met de afdeling KNO en ons hoofd- halsoncologisch team heb ik altijd beschouwd als een centrale taak voor mij. Dit zal ook in de toekomst zo blijven.

Naast deze organisatorisch-poliklinische ontwikkelingen in de hoofd-halsoncologie zullen met name technisch-functionele aspecten een belangrijke rol gaan spelen. Vooruitgang in kwaliteit van leven kan voor onze patiënten alleen dan geboekt worden, als minimaal invasieve en functiesparende methoden verder ontwikkeld worden.

In mijn visie zal hiervoor vooral de CO₂ laser een bijzonder belangrijke rol gaan innemen. Sinds zijn ontwikkeling in 1960 heeft zich de CO₂ laser doorontwikkeld tot een chirurgisch instrument dat tot de basisuitrusting van een hoofd- halsoncologische kliniek hoort. Strong en Jako gebruikten in de begin jaren 70 de CO₂ laser als eersten voor microchirurgische ingrepen van goedaardige afwijkingen van de larynx. Voor maligne tumoren verliep de ontwikkeling langzamer. De eerste publicatie over de behandeling van kleine carcinomen van de stembanden verscheen in 1975. Sinds het begin van de jaren 80 werden de indicaties voor curatieve laserbehandelingen van hoofd- halscarcinomen bestendig uitgebreid. Steiner uit Göttingen is een van de meest belangrijke representanten van deze ontwikkeling. Het toenemend gebruik van de laser is gebaseerd op de goede resultaten van zowel de curatieve behandeling van vroege tumorstadia als ook de palliatieve behandeling van zeer gevorderde tumoren.

In Nederland speelt radiotherapie traditioneel een zeer belangrijke rol in de behandeling van hoofd- halscarcinomen. De meest belangrijke reden hiervoor is, dat orgaan- en functiebehoud in vele gevallen bereikt kan worden zonder de prognose in vergelijking met een chirurgische behandeling te verslechteren. Recente literatuur laat echter zien, dat laserchirurgie in bepaalde gevallen een vergelijkbare functie kan geven als radiotherapie zonder de bijwerkingen van radiotherapie. Dit komt in de nieuwe versie van de richtlijn voor de behandeling van het larynxcarcinoom van de Nederlandse werkgroep voor hoofd- halstumoren naar voren.

Alhoewel er (nog) weinig evidence is voor de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties zijn wij van mening, dat de laser ook in de behandeling van andere tumorlokalisaties dan de larynx en van andere tumorstadia dan zeer vroege stadia een belangrijke aanvulling van bestaande behandelconcepten kan zijn. Als een belangrijke klinische taak voor mij beschouw ik dan ook het *verder ontwikkelen van toepassingen van de laser in ons vak en het creëren van evidence voor de voor- en nadelen hiervan.*

Onderwijs

Terug naar de voordelen van Maastricht. Ontwikkelingen in de gezondheidszorg betreffen nadrukkelijk ook het onderwijs. Van mij als hoogleraar wordt terecht verwacht, dat ik niet alleen de klinische zorg verder ontwikkel en dat ik door wetenschappelijk onderzoek bijdraag aan meer kennis en daarmee ook behandelopties. Er wordt ook verwacht, dat ik vernieuwend ben in onderwijs en leren. Dit is in Maastricht bijzonder goed mogelijk.

Aan de ene kant omdat Maastricht al sinds meer dan 25 jaar ervaring heeft in het probleem gestuurd onderwijs en sindsdien bezig is met het verder ontwikkelen en verbeteren van dit systeem. Aan de andere kant omdat de veranderingen in de patiëntenzorg zoals zij op dit moment plaatsvinden, in Maastricht bijzonder goed vertaald kunnen worden naar het onderwijs.

Een student, die naast bovengenoemde patiënt in ons oncologisch zorgcentrum plaatsneemt, beleeft multidisciplinaire patiëntenzorg anders en concreter dan in andere organisaties. In plaats van aparte stages KNO, radiotherapie, kaakchirurgie enzovoort te volgen en altijd een los stukje van de zorg te beleven, maakt de student hier het hele spectrum van zorg mee: patiëntgebonden en niet disciplinegebonden. Dit komt perfect overeen met de nieuwe verwachtingen in de gezondheidszorg. Een andere ontwikkeling in het onderwijs van onze vakgroep betreft de structurele samenwerking, die wij opstarten met zogenoemde “perifere” zorginstellingen. Keten zorg en transmuralisering worden hierin verwezenlijkt. Door bijvoorbeeld de selectie en nazorg van cochleaire implantaten in de “periferie” te laten plaatsvinden en de student hieraan te laten participeren ervaart en leert hij deze “getransmuraliseerde ketenzorg” concreet tijdens zijn opleiding. Iets soortgelijks geldt voor de nazorg voor onze hoofd- halsoncologische patiënten. Dit zal naar verwachting bijdragen aan een betere voorbereiding op de toekomstige taken in de gezondheidszorg.

De afdeling KNO van het academisch ziekenhuis Maastricht wordt traditioneel hoog gewaardeerd voor haar onderwijs. *Dit te verzekeren en uit te bouwen is mijn ambitie.*

Wetenschappelijk onderzoek

Wetenschappelijk onderzoek kan mijns inziens alleen dan succes hebben, als krachten gebundeld en succesvolle lijnen versterkt worden. Ook hiervoor biedt het MUMC+ een optimale omgeving. MUMC+ heeft gekozen voor hoofdlijnen en heeft gekozen om patiëntgebonden onderzoek te versterken, om de infrastructuur voor onderzoek te verbeteren en om het basaal wetenschappelijk onderzoek te richten op maatschappelijk relevante gezondheidsvraagstukken. Ook dit komt overeen met mijn visie. De vakgroep KNO Maastricht heeft gekozen voor twee hoofdlijnen: oncologie en otoneurologie.

Ons otoneurologisch onderzoek wordt gekenmerkt door multidisciplinaire samenwerking. Hierbij wordt getracht om de kennis op het gebied van doelmatigheid, diagnostiek en behandeling van functiestoornissen van gehoor, evenwicht en communicatie te verbeteren. Het onderzoek is maatschappelijk zeer relevant omdat de onderzochte stoornissen een grote impact op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven van een groot aantal mensen hebben. Patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek zijn hierbij nauw aan elkaar gekoppeld. Binnen het otoneurologisch onderzoek onderscheiden wij tussen basaal onderzoek en onderzoek geënt op patiëntenzorg.

Onder het *basaal onderzoek* vallen drie lijnen. De eerste lijn betreft fundamentele aspecten van otoneurologische functies. Hierbij gaat het bijvoorbeeld om het ontwikkelen van onderzoeksmethoden voor de centrale verwerking van geluiden. Of het gaat om onderzoek naar basale mechanismen van het middenoor en binnenoer zoals de rol van het middenoor bij het opwekken en registreren van otoakoestische emissies.

De tweede lijn betreft de ontwikkeling en verbetering van methoden voor het herstel van een uitgevallen gehoor- of evenwichtfunctie. Dit betreft zowel vervanging van het orgaan zelf als ook verbetering van de centrale compensatie van het uitval door verbeteren van neuroplasticiteit. Voorbeelden hiervoor zijn nieuwe stimulatie strategieën voor cochleaire implantaten of het ontwikkelen van een kunst evenwichtorgaan.

De derde lijn betreft het ontwikkelen van methoden voor de evaluatie van zorg. Hieronder vallen zowel het meten en waarderen van effecten van zorg alsook de kosten-effectiviteitanalyse daarvan.

Ook onder *onderzoek geënt op patiëntenzorg* vallen drie lijnen. Ten eerste het verbeteren van de differentiaaldiagnostiek en de indicaties voor behandeling van slechthorendheid. Hierbij gaat het om het ont-

wikkelen van selectiecriteria waarmee patiënten die voor behandeling in aanmerking komen makkelijk en betrouwbaar geïdentificeerd kunnen worden. Een voorbeeld is het ontwikkelen van een vragenlijst voor ouders waarmee de huisarts kinderen die in aanmerking komen voor behandeling van een otitis media met effusie (vocht achter de trommelvlies) kan selecteren. Onderzoek van onze groep heeft laten zien, dat gehoortesten alleen geen betrouwbaar criterium zijn.

De tweede lijn betreft het vinden van 'evidence' voor preventie en/of behandeling. Hierbij gaat het voornamelijk om onderzoek naar de lange termijn effecten van behandeling. Ook hiervoor kan het voorbeeld "kinderen met buisjes" worden gebruikt. Dat er in de meeste gevallen direct na het plaatsen van buisjes een verbetering van het gehoor optreedt, is duidelijk. Wat het effect hiervan op lange termijn is, is echter niet voldoende duidelijk.

Onze derde op patiëntenzorg geënte onderzoekslijn sluit hierop aan. Hierbij gaat het om het verbeteren/onderbouwen van de doelmatigheid van de zorg voor slechthorende en communicatief gestoorde kinderen en volwassenen in bredere zin. Is de gebruikelijke organisatie van zorg optimaal of kan deze verbeterd worden? Waar en door wie hoort selectie en behandeling plaats te vinden en wat zijn de consequenties van een andere organisatie voor de kwaliteit en kosten van de behandeling?

Het oncologisch onderzoek heeft mijn bijzondere aandacht. Hoofdhalscarcinomen representeren in Nederland ongeveer 6,5% van het totaal aan nieuwe kankerpatiënten per jaar. Dit betekent jaarlijks bijna 3000 nieuwe patiënten. Ongeveer de helft van deze patiënten geneest. Dit is in vergelijking met dertig of veertig jaar geleden een teleurstellend percentage. Ondanks alle verbeteringen in de behandeling zijn vooral de functionele gevolgen van behandeling gereduceerd, maar niet de sterfte van hoofd- halscarcinomen. Dit te veranderen is de belangrijkste taak van het huidig wetenschappelijk onderzoek op dit gebied.

Mede verantwoordelijk voor de nog steeds matige overleving zijn drie belangrijke factoren. Ten eerste het ontstaan van meerdere voorloper laesies op verschillende plaatsen die mogelijk kunnen resulteren in meerdere primaire tumoren. Hierbij spreken wij van "field cancerization". Ten tweede het ontstaan van locoregionale recidieven als gevolg van het achterblijven van niet detecteerbare tumorresten. Dit noemen wij "minimal residual disease". En ten derde een ineffektieve primaire of adjuvante therapie als gevolg van genmutaties welke leiden tot verminderde vatbaarheid voor radio- en/of chemotherapie. Voor alle drie de fac-

toren kan het ontwikkelen van nieuwe diagnostische mogelijkheden van groot belang zijn. Hiervoor gebruiken wij moleculair biologische technieken die gericht zijn op het vergroten van ons inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van hoofd- halstumoren.

KNO-Maastricht heeft daarom gekozen voor moleculair oncologisch onderzoek op het gebied van “carcinogenese en preventie”. Dit onderzoek vindt in zeer nauwe samenwerking plaats met de afdeling Moleculaire Celbiologie van de UM en met andere partners en zou zonder deze samenwerking ook niet denkbaar zijn. Het onderzoek kan worden onderverdeeld in 6 onderzoekslijnen, die op elkaar aansluiten en waarop ons toekomstig onderzoek verder zal bouwen.

De *eerste oncologische onderzoekslijn* betreft de rol van het humaan papillomavirus (HPV) in hoofd-halstumoren. De zogenoemde “hoog risico types” van het HPV veroorzaken een verhoogde kans op het ontstaan van kanker. Zij spelen bij het ontstaan van baarmoederhalskanker een belangrijke rol. Infectie met hoog risico HPV wordt in het baarmoederhalslijmvlies gekarakteriseerd door een opeenvolging van histologisch herkenbare voorloperlaesies, waarbij het merendeel door activatie van het immuunsysteem geëlimineerd wordt. Ontsnapping aan dit proces resulteert in de ontwikkeling van een carcinoom. Er wordt verondersteld dat integratie van HPV in het cellulaire genoom hierbij de point-of-no-return bepaalt.

Tijdens dit integratieproces vindt een opregulatie plaats van de virale oncogene eiwitten E6 en E7, die een aantal voor de cel cruciale tumor-suppressoreiwitten uitschakelen. Dit kan het ontstaan van kanker tot gevolg hebben. Recent is in een aantal Europese landen gestart met de vaccinatie tegen HPV bij meisjes en jonge vrouwen, waardoor naar verwachting het ontstaan van baarmoederhalskanker in de toekomst sterk gereduceerd zal worden.

Uit - onder andere ons - onderzoek blijkt, dat ook bij 15 tot 20% van alle hoofd- halscarcinomen oncogeen HPV wordt gevonden. Bij orofarynx- en tonsiltumoren is dit zelfs 40 tot 50%. Onze data suggereren dat patiënten met HPV-positieve tumoren zich presenteren met latere tumorstadia dan patiënten met HPV-negatieve tumoren. Deze tumoren ontstaan vaak zonder een extravagant hoge nicotine of alcohol consumptie en zijn bovendien histologisch slechter gedifferentieerd. Normaliter zouden wij verwachten dat deze gegevens resulteren in een slechtere prognose. HPV-positieve tumoren blijken echter een betere prognose te hebben. Dit spreekt voor de hypothese, dat HPV-positieve tumoren een aparte tumorentiteit vormen. Dit kan voor behandeling

zeer belangrijk zijn. Eventueel kan of moet deze groep tumoren anders behandeld worden.

Wij hebben deze tumoren dan ook moleculair biologisch onderzocht en significante verschillen gevonden tussen HPV-positieve en -negatieve tumoren. HPV-positieve orofarynx tumoren worden - vergelijkbaar met baarmoederhalskanker - gekenmerkt door integratie van virus DNA in het DNA van de tumorcel. Dit resulteert in functieverlies van een aantal cellulaire tumorsuppressorproteïnen, zoals p53 en het retinoblastoma proteïne, met als gevolg een sterk verhoogde kans op maligne ontanding. Momenteel worden de orofarynx tumoren ook uitgebreid onderzocht op de expressie van andere celcyclus eiwitten en op genetische veranderingen. Daaruit komen verdere verschillen tussen HPV-positieve en -negatieve tumoren aan het licht. Wij hopen op deze manier een bijdrage te kunnen leveren aan het ontrafelen van de mechanismen die aan het ontstaan van HPV-gerelateerde kanker ten grondslag liggen en nieuwe aangrijpingspunten te vinden voor therapie.

Onze *tweede oncologische onderzoekslijn* sluit hierop aan. Wij hebben de gegevens uit het eerste project met beschikbare patiëntendata gecoreleerd. Hierbij werd niet alleen duidelijk, dat patiënten met HPV-positieve tumoren over het algemeen significant minder roken en alcohol gebruiken en een significant betere ziekte-vrije overleving hebben. Wij hebben ook gevonden, dat het rookgedrag een belangrijkere parameter blijkt te zijn dan de aanwezigheid van HPV. Daarom zijn wij binnen de groep van orofarynx tumoren HPV-negatieve tumoren op genomisch nivo aan het vergelijken met HPV-positieve tumoren van rokers en niet-rokers. Het doel hiervan is om de moleculaire basis te identificeren, die ten grondslag ligt aan de prognostische verschillen. Hiervoor zal zowel een genomisch als een mRNA expressie profiel worden gegenereerd. Dit zal resulteren in kennis over de deregulatie van genen en de consequenties daarvan voor het klinisch beloop. Ook deze kennis biedt potentieel de mogelijkheid om nieuwe therapeutische strategieën te ontwikkelen.

De *derde onderzoekslijn* is een logische voortzetting hiervan. Hierbij wordt gekeken naar het therapeutisch potentieel van antivirale behandelstrategieën in combinatie met radiotherapie bij HPV gerelateerde orofarynxcarcinomen. Het doel hiervan is het verbeteren van de effectiviteit van de behandeling. Uit onderzoek blijkt namelijk, dat antivirale therapie gericht op de bovengenoemde virale oncoproteïnen E6 en E7 theoretisch tot betere behandelresultaten kan leiden. Verder blijkt dat antivirale therapie in combinatie met radiotherapie kan leiden tot selectieve eliminatie van HPV-houdende cellen terwijl normale cellen

worden gespaard. Hierdoor zouden de bijwerkingen van de behandeling kunnen worden beperkt. Niet bekend is echter het precieze mechanisme dat leidt tot deze verbeteringen. Mogelijke factoren die een rol spelen zijn de concentratie en functie van de verschillende tumorsuppressor-proteïnen in de tumorcellen, de aan- of afwezigheid van chromosomale instabiliteit, de integratie van HPV in het tumorcelgenoom, het aantal kopieën van het virale genoom per cel, het expressieniveau van E6 en E7 per cel en verschillende omgevingsfactoren zoals hypoxie. Onze hypothese is dan ook, dat kennis van deze factoren een voorwaarde is om de effectiviteit van een gecombineerde behandeling met antivirale middelen en radiotherapie te kunnen voorspellen.

Ook onze *vierde oncologische onderzoekslijn* is gericht op carcinogenese en preventie. Het onderzoek focust op twee aspecten. Ten eerste de detectie van voorloperlaesies met een hoog risico op maligne onttaarding en ten tweede de detectie van minimal residual disease, dus tumorresten die met het gebruikelijk, histopathologisch onderzoek niet gevonden worden. Dit laatste is in het hoofd- halsgebied verantwoordelijk voor ongeveer 30% van alle lokale recidieven. De behandeling van voorloperlaesies varieert momenteel tussen watchful waiting en complete resectie en/of radiotherapie. Omdat echter alleen een deel van de laesies maligne zal ontaarden bestaat aan de ene kant het risico op onderbehandeling van een potentieel kwaadaardige laesie en aan de andere kant het risico op overbehandeling van een goedaardige aandoening met alle gevolgen van dien. Uit zowel de literatuur als ook eigen onderzoek blijkt dat numerieke afwijkingen van de chromosomen 1 en 7 de toekomstige maligne ontaarding van hoofd- halslaesies betrouwbaar kunnen voorspellen. Wij zijn daarom gestart om deze these met een groot patiëntencollectief statistisch te onderbouwen. Hiervoor worden op het moment bestaande monsters van hoofd- halstumoren in een retrospectief onderzoek middels fluorescentie in situ hybridisatie geanalyseerd. De verkregen data worden met de "gewone" histologische data vergeleken en gerelateerd aan het klinisch beloop. Indien de eerder gevonden hoog significante associatie tussen chromosoomafwijkingen en maligne ontaarding wordt bevestigd zal een prospectieve studie worden gestart om de betrouwbaarheid en positieve voorspellende waarde in een klinische setting te onderzoeken. Dit zal bij positieve resultaten op korte termijn leiden tot een nieuw en beter klinisch beleid voor de individuele patiënt.

De *vijfde oncologische onderzoekslijn* betreft een ander aspect van de carcinogenese: de rol van detoxificatie enzymen bij het voorkomen

van kanker. Met name roken en alcoholgebruik vormen de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van kanker. Vooral de carcinogenen waaraan men zich tijdens het roken blootstelt, zijn goed bekend. Toch is duidelijk, dat niet iedere zware roker een hoofd- halscarcinoom ontwikkelt. Dat komt voor een deel doordat er interindividuele verschillen zijn in het metaboliseren en uitscheiden van deze carcinogenen. Als carcinogenen niet worden uitgescheiden kunnen zij reageren met het DNA, waardoor mutaties kunnen ontstaan. Gelukkig staat dit proces onder de constante invloed van detoxificatie mechanismen die de uitscheiding van de carcinogenen bewerkstelligen. Daarom is detoxificatie naast DNA herstel en geprogrammeerde celdood een van de belangrijkste factoren voor het voorkomen van kanker. Ons onderzoek is er op gericht genetische polymorfismen van detoxificatie enzymen te identificeren die de interindividuele variatie in het ontstaan van hoofd- halscarcinoomen kunnen verklaren.

Een *zesde, nieuwe onderzoekslijn* betreft de ontwikkeling van een screening methode voor het opsporen van hoofd- halscarcinomen. Dit is wenselijk omdat klinisch onderzoek vaak moeilijk en weinig betrouwbaar is. Vroege tumorstadia geven in vele gevallen weinig of geen symptomen. De meest geschikte screening methode is bloedonderzoek, omdat bloed contact heeft met de tumor en makkelijk verkregen kan worden. Wij zijn daarom op zoek naar een serologische marker, die correleert met de aanwezigheid van een hoofd- halscarcinoom of met voorstadia daarvan. Vanzelfsprekend moet hierbij rekening worden gehouden met het feit, dat de verschillende carcinomen van het hoofd- halsgebied niet als één entiteit beschouwd kunnen worden. Voor dit onderzoek kijken we naar proteïnen in kankercellen, die tezamen ook proteoom worden genoemd en verantwoordelijk zijn voor het biologisch gedrag van een tumor. Wanneer nu specifieke tumorproteïnen in het bloed terecht komen, dan kunnen deze worden geïdentificeerd door een vergelijking met de serumproteïnen van gezonden. Wij zijn in een pilotstudie begonnen te onderzoeken of door het vergelijken van proteïne expressieprofielen verschillen tussen gezonden en tumorpatiënten gevonden kunnen worden. Bij positieve resultaten zal het onderzoek in een latere fase uitgebreid worden naar het identificeren van de specifieke proteïnen die differentiëren tussen de verschillende groepen.

Ik hoop dat ik u duidelijk heb kunnen maken waarom en hoe KNO Maastricht inzet op oncologisch onderzoek op het gebied van preventie en carcinogenese. Zeer belangrijk voor een succesvolle onderzoeksstrategie is in mijn ogen, dat het onderzoek resulteert in een voor de individuele patiënt nog betere zorg. Dat het voorkomen of vroege opsporen van kanker maatschappelijk zeer relevant is heb ik u laten zien. Wij zijn dan ook nadrukkelijk daarmee bezig om de resultaten van ons onderzoek te vertalen naar de patiëntenzorg. Moleculair genetisch onderzoek van voorloper laesies van het strottenhoofd bij onze patiënten is een voorbeeld hiervoor.

Ik ben blij dat wij binnen het MUMC+ een optimale omgeving hebben waarin dit onderzoek kan plaatsvinden en waarin de patiënt de drijfveer is van ons gemeenschappelijk handelen. Patiëntgericht handelen betekent ook continu evaluatie van zorg. Hiervoor maakt KNO Maastricht gebruik van zijn eigen patiëntenregistratiesysteem dat in de nabije toekomst gekoppeld zal worden aan het overkoepelend informatiesysteem van ons oncologisch centrum en aan de weefseldatabank van het MUMC+. Een aantal lopende onderzoeken naar de resultaten van onze behandelingen vormen de basis voor ons toekomstig beleid en zijn een zevende oncologische onderzoekslijn.

Blijft mij te danken! Allereerst dank aan mijn patiënten voor hun vertrouwen en voor hun bereidheid om bij te dragen aan ons wetenschappelijk onderzoek.

Dank aan de besturen van universiteit, faculteit en ziekenhuis voor het in mij gestelde vertrouwen. De missie en visie van ons MUMC+ geven mij veel vertrouwen in de toekomst.

Dan wil ik Prof. Manni danken. Hans, jij hebt mij gevormd tot de persoonlijkheid die ik nu ben. Dank ook voor jouw inzet voor onze afdeling en voor ons oncologisch onderzoek, dat niet mogelijk was geweest zonder jouw initiatief en jarenlange werk dat tot vandaag doorgaat.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Schlöndorff, der mich ausgebildet und wissenschaftlich denken gelehrt hat und Herrn Prof. Mösges für seine jahrelange Unterstützung.

Dan Dr. Ernst-Jan Speel en Prof. Frans Ramaekers van de afdeling moleculaire celbiologie. Ons onderzoek op oncologisch gebied was niet denkbaar zonder jullie intensieve inbreng.

Hetzelfde geldt voor Dr. Jos de Jong, Dr. Piet van den Ende en Prof. Philippe Lambin van MAASTRO-clinic. Onze samenwerking is voor mij altijd een motivatie geweest.

Collegae en medewerkers, dank voor jullie inzet voor de afdeling KNO en voor de steun, die ik altijd van jullie heb ervaren. Ik besef als geen ander, dat wij alleen als TEAM succes kunnen hebben en dat er nooit sprake is van mijn, maar altijd van ons succes.

Liebe Freunde, auch Euch mein Dank. Euer Wohlwollen, Eure Unterstützung und die Freude, die wir zusammen erleben, haben mich immer motiviert. Dasselbe gilt für meine Geschwister, Ellen und Kurt, nur noch intensiver.

Mama und Papa, Euch verdanke ich alles. Ich bin froh, daß wir diesen Tag zusammen erleben! Ihr habt nicht nur die Basis gelegt für meinen Erfolg, sondern Ihr habt vor allem dafür gesorgt, daß ich ein glücklicher Mensch geworden bin.

Max und Lorenz, Ihr seid das größte Glück meines Lebens. Ihr habt alles verändert und mir einen vollkommen neuen Blick auf die Dinge gegeben. In diesem Sinne seid auch ihr meine Lehrmeister und ich bin stolz, daß ihr schon so große phantastische Jungen seid.

Adrienne, was wäre mein Leben ohne Dich und ohne Deine Unterstützung! Du bist eine kritische Ehefrau, die korrigiert, wenn es nötig ist und die mir hilft, die wirklich wichtigen Dinge zu sehen. Du bist mir im wahren Sinne des Wortes eine Partnerin. Ich bin stolz und dankbar, daß Du eine so gute Mutter bist, daß Du zu mir hältst und daß Du daneben noch die Zeit und Energie gefunden hast für Deine eigene Karriere.

Ik weet dat ik vandaag niet iedereen kan danken, die dank verdient. Maar dankbaar ben ik wel.

Ik heb gezegd.