



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Metal-on-metal hip arthroplasty : local tissue reactions and clinical outcome

Weegen, W. van der

Citation

Weegen, W. van der. (2014, June 11). *Metal-on-metal hip arthroplasty : local tissue reactions and clinical outcome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/25896>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/25896>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/25896> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Weegen, Walter van der

Title: Metal-on-metal hip arthroplasty : local tissue reactions and clinical outcome

Issue Date: 2014-06-11



Chapter 13

Samenvatting (summary in Dutch)

De levensduur van heupprothesen wordt beperkt door slijtage van de contactoppervlakken van de femorale en de acetabulaire component. Er zijn dan ook verschillende materialen toegepast om deze slijtage te minimaliseren, en daarmee de overleving van het implantaat te verlengen. Polyethyleen (PE) is het meest gebruikte materiaal als oppervlak aan de acetabulaire zijde, maar de slijtage deeltjes die daarvan vrijkomen kunnen osteolyse induceren, waardoor uiteindelijk de prothese los laat en daarmee het implantaat faalt. In het voortdurend streven naar verbeteringen in het ontwerp en de duurzaamheid van de gebruikte materialen, werd rond 1990 een tweede generatie van Metaal-op-Metaal (MoM) implantaten geïntroduceerd, met daarbij de belofte van minder slijtage en een verbeterde lange termijn overleving van het implantaat. De belangrijkste onderbouwing hiervoor werd geleverd door de resultaten van in-vitro testen, uitgevoerd met behulp van slijtage-simulatoren.

Deze herintroductie van MoM prothesen vond plaats nadat het gebruik van de eerste generatie MoM prothesen was gestaakt na onaanvaardbaar hoge revisiepercentages, en waarbij de regelgeving maar beperkt eisen stelde aan de introductie van nieuwe prothese-ontwerpen. Nadat van deze tweede generatie MoM prothesen wereldwijd ongeveer een miljoen operaties waren gedaan (zowel in de vorm van een totale heupprothese (THP), als in de vorm van een resurfacing prothese), werd het langzaam duidelijk dat er onverwachte complicaties konden optreden in de weefsels rondom deze implantaten. Deze reacties waren het gevolg van vrijkomende slijtagedeeltjes van de metalen oppervlakken. Deze reacties bleken voor specifieke MoM heupprothesen zo vaak voor te komen, dat in 2010 een wereldwijde terugroep actie (*'recall'*) werd uitgevaardigd voor een van deze MoM heup implantaten. Dit werd later gevolgd door een verbod in verschillende landen, waaronder Nederland, op het gebruik van MoM heupprothesen met een grote diameter, ongeacht het merk van de prothese. Aangezien deze reacties onvoorzien waren, waren er geen richtlijnen over hoe het beste deze afwijkingen te diagnosticeren en te behandelen. Nog steeds is er geen consensus over de verhouding tussen het risico van een MoM prothese en de mogelijke voordelen, waardoor het gebruik van grote diameter MoM heup implantaten momenteel in enkele landen verboden is terwijl dit type prothese nog wordt gebruikt in andere landen.

Hoofdstuk 1

In het eerste hoofdstuk wordt de toepassing van heupprothesen bij relatief jonge patiënten met ernstige arthrose van de heup besproken, met als belangrijkste aandachtspunt de overleving van het implantaat bij deze patiënten. Doordat het implantaat bij deze jongere patiënt zwaarder wordt belast dan bij de veel oudere patiënt, is de kans op slijtage van de gewrichtsoppervlakken groter. Daarnaast moet de prothese bij deze relatief jonge patiënten, vanwege hun langere levensverwachting, ook langer in situ kunnen blijven. Door deze zwaardere eisen die hiermee worden gesteld aan de prothese, is er veel aandacht voor de slijtage van de gewrichtsoppervlakken van deze prothesen. Het gebrek aan onderbouwing van welk type prothese voor deze relatief jonge patiënten het meest geschikt zou zijn, leidde dan ook tot de vier belangrijkste doelstellingen van dit proefschrift, namelijk; (1) Te analyseren wat de slijtage en overleving was van de ongecementeerde THP, die voor het gebruik van MoM als de gouden standaard werd gezien voor de jonge, actieve patiënten met invaliderende heuparthrose; (2) De beschikbare wetenschappelijke literatuur over de resultaten van MoM heup resurfacing implantaten systematisch te analyseren; (3) Het optreden van complicaties in de weke delen rondom de MoM prothese te bestuderen, en (4) de toepassing en resultaten van 'Metal-Artefact Reducing Sequence - Magnetic Resonance Imaging' (MARS-MRI) als diagnostische instrument voor deze complicaties na het plaatsen van een MoM heupprothese te bestuderen.

Hoofdstuk 2

In hoofdstuk twee wordt de geschiedenis van MoM heupprothese besproken. Aangezien jongere patiënten in het algemeen fysiek actiever zijn dan de meeste oudere patiënten, moeten hun prothese gedurende langere tijd meer biomechanische stress doorstaan, waardoor er versnelde slijtage van de gewrichtsoppervlakken kan optreden. Om deze slijtage te verminderen, hebben orthopeden, ingenieurs en wetenschappers verschillende kunstmatige gewrichtsoppervlakken ontwikkeld, waaronder MoM. De introductie van de tweede generatie MoM in de jaren 1990 vond plaats nadat het gebruik van de eerste generatie MoM was gestaakt vanwege onaanvaardbaar hoge revisiepercentages, en als antwoord op de zogenaamde "polyethyleen ziekte", die op kon treden bij het gebruik van standaard Ultra Hoog Moleculair Polyethyleen (UHMWPE) gewrichtsoppervlakken. Na laboratorium tests van de tweede

generatie MoM gewrichtsoppervlakken bleek de slijtage 20 tot 100 keer minder te zijn dan bij UHMWPE. Vanaf 2000 nam het gebruik van MoM wereldwijd sterk toe. Dit gebeurde zowel als heup resurfacing en als totale heupvervangng. Door de materiaaleigenschappen kon ook een grote diameter heupkop worden gebruikt, waardoor in theorie de kans op heupluxatie sterk afnam, hetgeen dit type prothese met name geschikt maakte voor de jongere, actieve patiënt.

Ondanks deze biomechanische voordelen van MoM gewrichtsoppervlakken, bleef het vrijkomen van metaalionen na implantatie en de mogelijke schadelijke effecten hiervan een punt van zorg. Geleidelijk aan werden meer wetenschappelijke resultaten gepubliceerd die reacties op vrijgekomen metaaldeeltjes beschreven. De termen ALVAL (2005), pseudotumor (2008) en metallosis werden hiervoor geïntroduceerd, met daarbij een nieuwe, overkoepelende term: "Adverse Reactions to Metal Debris" (ARMD, 2010). Deze onvoorziene complicaties toonden tevens aan dat er tekortkomingen waren in de wijze waarop orthopedische innovaties werden geïntroduceerd in de klinische praktijk. De tegenstrijdige belangen bij dergelijke introducties van een nieuw ontwerp heupprothese zijn evident: het introduceren van betere ontwerpen en materialen laat patiënten direct profiteren van deze innovaties; Daarentegen moet ook op langer termijn worden aangetoond dat nieuwe implantaten goed presteren. Bij voorkeur langer dan 10 jaar en liefst zelfs meer dan 20 jaar na implantatie. Deze tegenstrijdigheid maakt het moeilijk om een model voor marktintroductie te hanteren dat tegelijkertijd innovaties zo snel mogelijk toelaat tot de klinische praktijk om zoveel mogelijk patiënten te laten profiteren, waarbij tegelijkertijd de veiligheid van de patiënten optimaal wordt bewaakt. In vergelijking met de introductie van nieuwe geneesmiddelen, waarbij een strikte regelgeving met meerdere gecontroleerde klinische studies vóór toelating tot de markt er toe leidt dat dit proces gemiddeld negen jaar duurt en \$800.000.000 kost kunnen medische hulpmiddelen, zoals een nieuwe heupprothese, worden vrijgegeven in de klinische markt na een beperkt aantal klinische trials, vaak van geringe omvang. Met de herintroductie van MoM heupprothesen konden ernstige complicaties ontstaan die op het moment van introductie niet waren voorzien, waardoor een groot aantal patiënten, wereldwijd naar schatting 1 miljoen, 'at risk' kwam voor deze complicatie.

Hoofdstuk 3

Voordat MoM heupprothese werden geïntroduceerd in de kliniek was de gecementeerde THA met UHMWPE de “gouden standaard” voor jongere patiënten met invaliderende heuparthrose. PE slijtage was hierbij de belangrijke klinische observatie in lange termijn studies. Om deze resultaten te evalueren in de eigen kliniek, hebben we retrospectief onderzocht wat de radiologische slijtage en de implantaatoverleving was van de eerste 200 achtereenvolgende ongecementeerde heupprothesen met standaard UHMWPE geplaatst in onze kliniek. In deze serie vonden we dat 53% van de geplaatste prothesen een versnelde slijtage ($>0,2$ mm per jaar) liet zien, bij een gemiddelde “follow-up” van 8.3 jaar. Enigszins in tegenstelling tot deze resultaten bleek de overleving van dit type implantaat acceptabel te zijn volgens de internationale richtlijnen van de (National Institute for Clinical Excellence) NICE- criteria, zelfs bij de maximale “follow-up” duur van 12 jaar (Kaplan-Meier overlevingskans 90.1%)

Hoofdstuk 4

Met de herintroductie van MoM heupresurfacing prothesen, brachten alle grote orthopedische fabrikanten een eigen variant hiervan op de markt. In wetenschappelijk onderzoek naar de resultaten van de verschillende ontwerpen, leek het er op dat er tussen de verschillende merken verschillen waren op te merken in de korte termijn overlevings resultaten. Hierop besloten we om een systematisch literatuuronderzoek te doen naar de “peer-reviewed” literatuur over implantaatoverleving van alle hedendaagse MoM heupresurfacings. In totaal includeerden we 29 studies, die gezamenlijk de resultaten van 10.621 patiënten beschreven. Alle merken heupresurfacing, op één na, bleken onvoldoende lange termijn resultaten te presenteren om te kunnen voldoen aan het NICE criterium (maximaal 10% revisie in 10 jaar). Het merk heupresurfacing met wel een “follow-up” van meer dan tien jaar had een revisiepercentage van 16%, hoofdzakelijk door aseptische loslating van het implantaat. Dit hoge percentage werd toegeschreven aan het specifieke productieproces (dubbele warmtebehandeling) en deze werkwijze werd dan ook niet meer toegepast. Naast de 10 jaar benchmark kent NICE ook nog de 3-jaar benchmark. Vergeleken met dit criterium (maximaal 3% revisie na drie jaar), bleken er 13 studies (44.8 %) een positief resultaat te halen: Acht gebruikten het BHR implantaat, twee de Conserve plus, een de Durom, een de Cormet 2000 en een zowel het McMinn als het BHR implantaat.

Op basis van deze resultaten konden we concluderen dat geen van de huidige heup resurfacing ontwerpen voldeed aan het 10 jaar NICE criterium, en de minderheid voldeed aan het 3 jaar criterium. Aseptische loslating van de componenten was daar de meest frequente reden van falen. Daarnaast konden we met deze systematische review geen studies includeren die rapporteerden over het specifieke resurfacing implantaat dat in onze kliniek werd gebruikt.

Hoofdstuk 5

In hoofdstuk vijf presenteren we de resultaten van prospectief verzamelde data van een reeks van 280 achtereenvolgende heupresurfacing operaties in onze eigen kliniek, waarbij in alle procedures het ReCap heup resurfacing systeem (Biomet, Warsaw, USA) was gebruikt. De gemiddelde “follow-up” was 3.3 jaar (range: 1.0 tot 6.3) waarbij vier patiënten “lost to follow-up” waren. Alle patiënten waren voor de operatie gediagnosticeerd met ernstige heuparthrose (gemiddelde leeftijd: 54 jaar, 76.4% mannen). Alle patiënten waren voor de operatie onderzocht met standaard radiologische onderzoek en de afname van gevalideerde klinische meetinstrumenten, en dit werd jaarlijks herhaald na operatie. Uiteindelijk waren er 16 revisies. Vier ongereviseerde patiënten scoorden slecht op de klinische uitkomstmaten tijdens hun laatste follow up (o.a. Harris Hip Score <70 punten). Dit resulteerde in een Kaplan-Meier overlevingskans voor het implantaat, met revisie om welke reden dan ook als eindpunt, van 93.5% na zes jaar “follow-up” (95%-BI: 88.8-95.3). Ten tijde van dit onderzoek werd er geen ARMD geconstateerd, waarbij moet worden opgemerkt dat aanvullende diagnostiek voor deze problematiek bij symptomatische patiënten beperkt bleef tot echografie. De conclusie van dit onderzoek was dat heupresurfacing een veeleisende procedure is, en dat implantaatoverleving van de ReCap heup resurfacing in onze kliniek op een kritisch niveau bleek te zijn. Echter, in niet gereviseerde patiënten bleken de gerapporteerde resultaten veelal uitstekend te zijn.

Hoofdstuk 6

In hoofdstuk zes presenteren we de resultaten van een pilotstudie met een intensief screening protocol naar pseudotumoren als gevolg van een MoM heupresurfacing. Daarbij vergeleken we de resultaten van drie groepen: (1) patiënten met een theoretisch hoog risico op pseudotumorvorming, (2) patiënten

met een zeer laag risico en (3) patiënten die voor routine “follow-up” in de kliniek kwamen, met daardoor een mix van risicofactoren. Risicofactoren waren gebaseerd op positionering en grootte van de gebruikte componenten, geslacht van de patiënt, het uni of bilateraal hebben van een MoM heupprothese en klinische symptomen. Alle deelnemende patiënten kregen bloedonderzoek om de concentratie metaalionen te bepalen en een Metal-Artefact Reducing Sequence (MARS)-MRI. In dit onderzoek gebruikten we een pseudotumor classificatiesysteem dat door Anderson et al was beschreven waarmee de ernst van de pseudotumor kon worden vastgesteld. Tot onze verrassing werden in alle drie de groepen pseudotumoren waargenomen, ook bij asymptomatische patiënten met normale concentraties metaalionen in het bloed. In 15 van de 44 MRI-scans werden pseudotumoren waargenomen (34.1%), waarvan er zes werden beoordeeld als niet ernstig (13.6%), acht als matig ernstig (18.2%) en één als ernstig (2.3%). Van de waargenomen pseudotumoren waren er 12 aanwezig bij asymptomatische patiënten (27.3%) en deze “asymptomatische pseudotumoren” werden waargenomen in alle drie de groepen. Bij 80% van de onderzochte patiënten waren de concentraties metaalionen niet afwijkend. Ten gevolge van deze observaties werd bij één patient een revisie van de MoM heupresurfacing gedaan. We concludeerden dat klinisch onderzoek met daarbij alleen het maken van een röntgenfoto de aanwezigheid van pseudotumoren in MoM patiënten ernstig onderschat.

Hoofdstuk 7

In de wetenschappelijk literatuur werden ondertussen verschillende systemen beschreven om waargenomen pseudotumoren na een MOM heupprothese te classificeren, maar er was nog geen onderzoek gedaan waarin deze systemen werden vergeleken. Daardoor was er voor de kliniek maar beperkt informatie voorhanden over de betrouwbaarheid van deze classificatiesystemen. In hoofdstuk zeven hebben we onderzocht hoe betrouwbaar deze systemen waren in het classificeren van de ernst van de geobserveerde pseudotumoren, en wat de invloed was van de keuze voor een bepaald systeem. Voor deze studie hebben we een cohort van 42 THA patiënten (49 MoM heupen) onderzocht met behulp van drie verschillende pseudotumor graderingssystemen: (1) het systeem van Anderson et al, (2) Matthies et al en (3) Hauptfleisch et al.

De resultaten van twee ervaren musculoskeletale radiologen werden vergeleken (interbeoordelaarsbetrouwbaarheid) waarbij zij de MARS-MRI beelden steeds met deze drie systemen beoordeelden. Daarnaast herhaalden zij hun beoordelingen enige tijd later, zodat we ook de intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid konden berekenen. Onze resultaten toonden aan dat, ongeacht het gebruikte classificatiesysteem, de betrouwbaarheid van de beoordeling van de pseudotumor matig was. De uiteindelijke conclusie kon dan ook niet anders zijn dan dat er behoefte is aan een beknopt pseudotumor graderings systeem voor klinisch gebruik dat een hogere betrouwbaarheid laat zien.

Hoofdstuk 8

In hoofdstuk zes toonden we in een kleine groep MoM patiënten aan dat standaard röntgenologische follow-up in combinatie met klinisch onderzoek niet voldoende gevoelig was om pseudotumorvorming op te sporen. Daarop hebben we het intensieve screenings protocol toegepast op het volledige cohort van MoM heup resurfacing patiënten in onze praktijk. De resultaten van dit onderzoek worden beschreven in hoofdstuk acht. Bij de start van dit onderzoek, waren er 248 MoM heup resurfacings beschikbaar (214 patiënten, gemiddelde follow-up 4.6 jaar, range: 1 tot 8.2). In dit onderzoek vonden we een pseudotumor prevalentie van 36.3%: hierbij werd de ernst van 61 pseudotumoren beoordeeld als zijnde mild, 25 als zijnde matig ernstig en vier pseudotumoren als ernstig (Anderson classificatie). Vijf revisie-operaties volgden, allemaal bij symptomatische patiënten met verhoogde concentraties metaalionen. Aangezien het natuurlijke beloop van pseudotumoren nog grotendeels onbekend is, en er geen consensus over de optimale behandeling van pseudotumoren na MoM heupprothese bestaat, werd er bij asymptomatische patiënten met een milde tot matig ernstige pseudotumor en normale concentraties metaalionen gekozen voor een voorlopig conservatief beleid. Het gebruik van dit intensieve screeningsprotocol en het indelen van de ernst van de pseudotumor liet ons vooralsnog toe om dit conservatieve beleid te voeren. De patiënten met niet-gereviseerde pseudotumoren bleven onder verscherpt toezicht, inclusief herhalen van MARS-MRI.

Hoofdstuk 9

Zoals gesteld in hoofdstuk acht was een intensieve controle van de patiënten met niet-gereviseerde pseudotumoren nodig om de, voorlopig, conservatieve behandeling te valideren. Om het natuurlijke beloop van pseudotumoren in de tijd te volgen, herhaalden we deze onderzoeken zes tot 12 maanden na de eerste MARS-MRI, waarbij ook de metaal-ionen concentraties opnieuw werden gemeten en het klinisch onderzoek werd herhaald. In deze studie werden 14 niet-gereviseerde pseudotumoren bestudeerd evenals een controlegroep van 23 patiënten waarbij er geen pseudotumor aanwezig was op de eerste MARS-MRI. De gemiddelde postoperatieve tijd tot de eerste MARS-MRI was 4.3 jaar (range: 2.2 tot 8.3), en de gemiddelde tijd tussen de eerste en tweede MARS-MRI was acht maanden (range: 6 tot 12). Bij de meerderheid van de patiënten (35/37) was er geen verschil te zien in de ernst van de pseudotumor, eenmaal werd een nieuwe pseudotumor waargenomen (Anderson C2 score, matig ernstig) en eenmaal was de ernst van de pseudotumor afgenomen (van C2, matig ernstig, naar tot C1, mild). De conclusie van dit onderzoek was dat het herhalen van een MARS-MRI binnen een jaar bij niet-gereviseerde MoM patiënten met milde, tot matig ernstige asymptomatische pseudotumor na MoM resurfacing heup, van weinig nut is. Tegelijkertijd is het belangrijk deze conclusie voorzichtig te interpreteren omdat dit de eerste longitudinale MARS-MRI studie is naar het natuurlijk beloop van pseudotumoren.

Hoofdstuk 10

Aangezien de behandeling van de niet-gereviseerde pseudotumoren afhankelijk is van zowel de ernst (gebaseerd op locatie, inhoud en groeisnelheid) als van de afmetingen van de pseudotumor, is het relevant om een nauwkeurige klinische meetmethode beschikbaar te hebben die de dimensies van een pseudotumor goed kan meten. Het doel van de studie beschreven in hoofdstuk 10 was om klinische methoden waarmee (veranderingen in) afmetingen van pseudotumor kunnen worden gemeten te valideren met een laboratorium methode die als gouden standaard kan worden gebruikt. Deze laboratorium methode was een drie-dimensionale, region- of-interest (3-D ROI) volume meting. Voor deze studie waren er 13 MARS-MRI scans beschikbaar van niet-gereviseerde pseudotumoren, ontstaan na MoM heup resurfacing. Van deze patiënten was ook een tweede MARS-MRI beschikbaar voor de metingen. De gemiddelde follow-up bij de eerste

MARS-MRI was 5.3 jaar (range: 2.4 tot 7.5), en de tweede MARS-MRI was verkregen na gemiddeld 7.5 maanden (range: 6 tot 12). Op alle beschikbare scans werden de pseudotumor afmetingen gemeten middels: (1) maximale diameter in één vlak (MD), (2) door een schatting van het pseudotumor volume gebaseerd op de gemeten maximale diameter in drie verschillende vlakken ("Estimated volume, EV"). (3) Ter validatie werd van elke scan een 3-D ROI volume (V) berekend door de som van de oppervlakte van het pseudotumor gebied per MRI-segment te vermenigvuldigen met de MRI-segment dikte. De correlatie was het sterkst tussen EV en V, maar EV overschatte V gemiddeld met 72.6 %, vooral in niet-ellipsoïd gevormde pseudotumoren. De mediane waarden voor MD, EV of V waren niet significant verschillend tussen de eerste en tweede MARS-MRI. De mediane verandering voor MD was 0 cm (range: -1.5 tot 3.4), 0.5 ml voor EV (range: -16.4 tot 45.5) en ook 0.5 ml voor V (range: -7.7 tot 5.2). Dit leidde tot de conclusie dat in de klinische praktijk de methode waarbij het pseudotumor volume (EV) werd geschat aan de hand van de maximale diameter gemeten in drie vlakken, beter kan worden gebruikt dan het meten van de maximale pseudotumor diameter in één vlak, en dat deze methode een sterke correlatie heeft met een meer complexere 3D-ROI methode. Klinisch moeten we daarbij wel rekening houden met een overschatting van de grootte van de pseudotumor, vooral in niet-ellipsoïde pseudotumoren. Daarnaast lijkt deze methode gemakkelijk toepasbaar in de klinische praktijk en kan dan ook worden gebruikt voor het monitoren van verandering in de grootte van geobserveerde pseudotumoren.

Hoofdstuk 11

Hoofdstuk 11 vat de resultaten van alle studies beschreven in dit proefschrift samen, en worden daarnaast de vraagstellingen beantwoord en worden voorstellen voor toekomstig onderzoek worden gedaan. De eerste doelstelling van dit proefschrift was om de implantaatoverleving van heupprothesen gebruikt voor de behandeling van ernstige heuparthrose bij jonge en actieve patiënten te onderzoeken. We concludeerden dat voor deze patiënten, de overleving van MoM heupresurfacing niet voldeed aan de internationale richtlijn, terwijl de ongecementeerde heupprothese met UHMWPE net voldeed aan deze richtlijn. Echter, bij deze laatste werd wel een hoge mate van slijtage opgemerkt in de eerste 10 jaar, waarbij er mogelijk nog een potentiële versnelde slijtage in het tweede decennium na implantatie zou kunnen optreden.

Het tweede doel van dit proefschrift was om de overleving van alle bekende heupresurfacing systemen te beoordelen. Na het systematisch analyseren van de wetenschappelijke literatuur, was de conclusie dat geen van deze implantaten aan de internationale richtlijn voor implantaatoverleving voldeed, en dat er heupresurfacing systemen in de kliniek werden gebruikt zonder dat daarvoor adequate klinische studies beschikbaar waren. Tevens kon worden vastgesteld dat, ten tijde van dit onderzoek, aseptische loslating de belangrijkste reden van falen was voor de verschillende MoM heupresurfacing systemen. De derde doelstelling van dit proefschrift was om onderzoek te doen naar complicaties die optraden na het plaatsen van een MoM heupprothese en die te wijten waren aan reacties op metalen slijtagedeeltes. Na intensieve controle van alle patiënten met een dergelijke prothese in onze kliniek, konden wij concluderen dat de prevalentie van deze complicaties hoger was dan verwacht, en dat er geen eenduidige risicofactoren voor het ontstaan van deze complicaties konden worden vastgesteld. Ook concludeerden we dat het gebruik van MARS-MRI belangrijk was aangezien bij een aanzienlijk deel van deze complicaties werd waargenomen bij asymptomatische patiënten. Daarnaast bleek het toepassen van een pseudotumor classificatiesysteem een waardevolle aanvulling in de klinische praktijk. De vierde en laatste doelstelling van dit proefschrift was om de toepassing van MARS-MRI, het diagnostisch instrument voor deze complicaties, en de daarvoor beschikbare pseudotumor classificatiesystemen te onderzoeken. Op basis van onze studies concludeerden we dat met MARS-MRI en bij behorende classificatiesystemen de pseudotumoren goed konden worden geïdentificeerd maar dat er voor het vaststellen van de ernst van de pseudotumor nog een verdere verfijning nodig is. Toekomstige studies zouden de behandeling van conservatief behandelde pseudotumoren verder moeten valideren.