



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Gene therapy and cement injection for the treatment of hip prosthesis loosening in elderly patients

Poorter, J. de

Citation

Poorter, J. de. (2010, January 28). *Gene therapy and cement injection for the treatment of hip prosthesis loosening in elderly patients*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14642>

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/1887/14642>

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

11

Samenvatting en discussie

Samenvatting en discussie

Jaarlijks worden wereldwijd ongeveer 1 miljoen totale heupprothesen geplaatst, meestal bij patiënten met reumatoïde artritis (5%) of artrose (95%). Een belangrijke complicatie bij totale heupprothesen is mechanische loslating van de prothese, wat kan leiden tot pijn en problemen met lopen en een groter risico op luxaties en pathologische fracturen.⁵⁴ Binnen 10 jaar na plaatsing van de totale heupprothese heeft 7-13% van de patiënten een revisie nodig, omdat er loslating van de prothese is opgetreden.⁷⁹ Het aantal revisie operaties van een heupprothese gaat waarschijnlijk de komende jaren flink toenemen, omdat we geneigd zijn prothesen op steeds jongere leeftijd te plaatsen en omdat de patiënten steeds ouder worden. Revisie chirurgie van de heup geeft veel complicaties bij oudere patiënten^{6,92,99,114} en is geassocieerd met minder verbetering in sociale uitkomst, vergeleken met primaire totale heup artroplastiek bij patiënten van alle leeftijden.¹⁰³ Veel studies hebben zich geconcentreerd op de relatief goede technische resultaten van revisie heupartroplastiek bij patiënten van alle leeftijden. De impact op de kwaliteit van het leven van de patiënt, vooral bij oudere patiënten, wordt echter onderbelicht.

Dit proefschrift is opgezet om een alternatieve behandeling voor heup prothese loslating te ontwikkelen en te analyseren. We gebruikten een gene-directed enzyme prodrug therapie (GDEPT) om interface weefsel te doden en te verwijderen, waarna we botcement rond de prothese spoten onder doorlichting en CT-geleid. Het eerste hoofdstuk beschrijft de sociale en medische impact van een revisie heup artroplastiek bij patiënten van 80 jaar en ouder, en daarmee de reden waarom we deze alternatieve behandeling ontwikkelden. De volgende drie hoofdstukken beschrijven pre-klinische studies; in hoofdstuk 3 en 4 worden celstudies beschreven die laten zien dat interface cellen gedood kunnen worden door genterapie. Hoofdstuk 5 laat zien hoe belangrijk het is om voor de start van de behandeling een artrogram te verrichten. In de hoofdstukken 6 t/m 8 wordt het klinische protocol samengevat en worden de resultaten van de klinische studie getoond. Uiteindelijk wordt in hoofdstuk 9 een korte case-serie beschreven van patiënten die percutane cement injectie hebben ondergaan zonder dat van tevoren het interface weefsel is verwijderd.

Revisie chirurgie bij 80-plussers

In **Hoofdstuk 2** hebben we alle patiënten van 80 jaar en ouder die een revisie totale heupprothese operatie ondergingen tussen 1994 en 2007 in 2 ziekenhuizen in Nederland, retrospectief nagekeken. De primaire onderzoeksvraag was de sociale uitkomst na de ziekenhuisopname voor revisie heup artroplastiek. Secundaire onderzoeksvragen

waren het optreden van complicaties tijdens het verblijf in het ziekenhuis, overleving van de patiënten en het gebruik van loop hulpmiddelen voor en na de operatie. Na de ziekenhuisopname voor de revisie-operatie kon uiteindelijk 75% van de patiënten terug naar hun eerdere sociale situatie, in 12% van de gevallen verslechterde de situatie en in 4% verbeterde de situatie. Om te kunnen voorspellen welke patiënten terug zouden kunnen naar hun eigen huis en welke patiënten voor langere tijd in een verpleeghuis zouden moeten verblijven, hebben we een logistische regressie analyse gedaan voor de patiënten die voor de opname zelfstandig in een huis of appartement woonden. De regressie analyse liet zien dat de enige voorspeller voor het terugkeren naar het eigen huis de aanwezigheid van een partner was. Dit gegeven was ook al beschreven in de studie van Strehle *et al.*¹¹⁴ die zagen dat 95% van de patiënten die met een partner zelfstandig woonden naar huis terug konden na revisie totale heup artroplastiek, vergeleken met 70% van de patiënten die zonder partner zelfstandig woonden. Hoewel een van de doelen van revisie chirurgie van de heupprothese was om de activiteiten van het dagelijks leven (ADL) van de patiënt te verbeteren, laat onze studie zien dat de sociale situatie vaker verslechterde dan verbeterde. Hiervoor kunnen verschillende verklaringen zijn. Eén verklaring kan zijn dat hoewel de functie van de heup verbetert door de revisie chirurgie, de conditie van de patiënt achteruit gaat door de ziekenhuisopname. Hoewel we geen correlatie konden vinden tussen duur van de ziekenhuisopname en het aantal complicaties dat optrad, was de opname duur lang (gemiddeld 34 dagen) en het aantal complicaties hoog, met een gemiddelde van 1,3 complicaties per patiënt, en een statistisch significante correlatie tussen ASA-categorie (American Society of Anesthesiologists)¹²¹ en het aantal en de ernst van de complicaties. 26% van de patiënten had een delier, wat aangeeft dat de revisie chirurgie een grote impact had op de fysieke en mentale status van de patiënt. Naast achteruitgang in fysieke en mentale status van de patiënt tijdens de ziekenhuisopname, zou een andere verklaring voor de verslechtering in sociale situatie kunnen zijn dat de situatie thuis eigenlijk al onacceptabel was en dat de ziekenhuisopname een aanleiding was om die situatie te veranderen. Een ander belangrijk probleem bij oudere patiënten is dat het risico voor periprosthetische fracturen hoger is dan bij jongere patienten.⁹² Dit wordt verklaard door het feit dat oudere patiënten meestal een slechtere bone stock hebben. Hoewel we alleen 80-plussers hebben onderzocht, vonden we dat 13% van de ASA-3 patiënten een periprosthetische fractuur had, vergeleken met 5,4% van de ASA-2 patiënten ($p = 0,10$). Concluderend laat hoofdstuk 2 zien dat revisie chirurgie een hoge impact heeft op fysieke, mentale en sociale status van oudere patiënten. Indicaties voor revisie chirurgie moeten daarom uitgebreid gewogen worden in het licht van potentiële voordelen, maar zeker ook nadelen voor de patiënt. Er zal hierdoor altijd een groep patiënten overblijven met ernstige comorbiditeit of een slechte botkwantiteit, die niet

in aanmerking komt voor revisie chirurgie. Voor deze patiënten is de alternatieve behandeling ontwikkeld die in dit proefschrift beschreven wordt.

Preklinische studies

Voor het verwijderen van het interface weefsel tussen de prothese en het bot wordt een gene-directed enzyme prodrug therapie (de vector CTL102 in combinatie met de prodrug CB1954) gebruikt. Het primaire effect van de CTL102 infectie van de cellen is de bezorging van de Ntr gen expressie cassette. Na binnenkomst in de cel en uitpakken uit het virale kapsel, bestaat het CTL102 genoom als extrachromosomaal DNA element waarvan mRNA transcriptie optreedt door de transcriptie-machinerie van de geïnfecteerde cel. Dit wordt vervolgens weer getransleerd in actief nitroreductase, wat zich ophoopt in het cytosol. De intracellulaire Ntr activiteit is verantwoordelijk voor de activatie van de prodrug naar een toxische bifunctioneel alkylend middel binnen in de cel.⁶⁸ In cellen die in staat zijn tot bioactivatie van CB1954 ontstaat vorming van een grote hoeveelheid crosslinks, wat toxisch is voor de cel. Cellen die CB1954 activeren worden daarom vernietigd.^{18,34} De beoogde uitkomst is dat geïnfecteerde cellen die Ntr tot expressie brengen en CB1954 opnemen, gedood worden door activatie van de prodrug. Synoviaal weefsel heeft dezelfde histochemische en histologische kenmerken als interface weefsel⁴³ en in een eerdere studie in ons lab door Goossens *et al.*⁴⁶ is al aangetoond dat genen getransfereerd kunnen worden naar synoviaal weefsel *in vivo* in rhesus apen door directe injectie in het gewricht, en dat de synoviocyten gedood kunnen worden door injectie van een specifieke prodrug.

In **Hoofdstuk 3** wordt het efficiënt doden van de interface cellen door gene-directed enzyme prodrug therapie getoond. Om de gevoeligheid van interface cellen voor HAdV-5 vectoren te testen werden primaire kweken van interface cellen blootgesteld aan de HAdV-5 vector Ad.CMV.LacZ. De effectiviteit van transductie nam toe met de vector concentratie en bij 400 pfu/cel bracht 88% van de cellen het reporter-gen tot expressie. Los van elkaar waren de vector CTL102 en de prodrug CB1954 niet toxisch voor interface cellen in lage tot gemiddelde concentraties. Echter, CTL102-transductie van interface cellen zorgde voor een 60-voudige sensitisatie voor de prodrug CB1954. Voor intra-artriculaire injectie van een therapeutisch middel wordt de positie van de naald in de gewrichtsholte meestal gecontroleerd door injectie van een kleine hoeveelheid contrastmiddel, terwijl doorlichtingsbeelden worden gemaakt. Voordat het in een klinische studie gebruikt kan worden, moet een mogelijk effect van het contrastmiddel op de effectiviteit van transductie en doden van de interface cellen getest worden. De resultaten in hoofdstuk 3 laten zien dat het contrastmiddel geen effect heeft op de vitaliteit van de interface cellen, maar in de aanwezigheid van jodide-bevattend con-

trastmiddel is de transductie van de cellen door een adenovirale vector bijna verwaarloosbaar. Het mechanisme hiervan is onduidelijk, maar we hebben wel aangetoond dat het effect niet veroorzaakt wordt door een verandering in de cellen zelf, omdat tijdelijke blootstelling van de cellen aan het contrastmiddel niet leidde tot een inactivatie van de vector. Daarnaast is het effect onafhankelijk van de receptor en wordt het niet veroorzaakt door het jodide zelf. Concluderend laat hoofdstuk 3 zien dat interface cellen gedood kunnen worden door de Ntr/CB1954 enzym prodrug benadering. Echter, het op dit moment gebruikte contrastmiddel kan niet gebruikt worden om de positie van de naald tijdens intra-articulaire injectie te controleren, gezien het effect daarvan op de transductie van de cellen.

Hoofdstuk 4 beschrijft 2 methoden die we hebben getest om transgen-expressie te optimaliseren. Als we de genexpressie voorspelbaarder en efficiënter kunnen maken, kan de vector dosis verlaagd worden. Dit heeft verschillende voordelen, onder andere dat de immuunrespons die optreedt minder groot zal zijn en dat er minder vector voor klinische toepassingen geproduceerd hoeft te worden.⁶⁶ Eén van de methoden om de genexpressie te vergroten is door de interactie van de promotor met de DNA-sequenties te vereenvoudigen. Normaal is het chromatine van DNA gevouwen om een complex van histon eiwitten. Natrium butyraat (NaB) veroorzaakt hyperacetylatie van de histonen, waardoor de chromatine structuur verandert en de genexpressie toeneemt. Daarnaast zorgt NaB voor up-regulatie van transcriptiefactoren, waardoor de reporter-gen expressie nog meer toeneemt.^{11,17,27,42} We hebben aangetoond dat NaB in een concentratie van 6 mM de reporter-gen expressie *in vitro* vergroot met een factor 7-16 vergeleken met een controle groep zonder NaB. NaB heeft 2 nadelen die gebruik in een klinische studie kunnen tegenhouden. Het eerste nadeel is dat NaB snel gemetaboliseerd wordt *in vivo* (half-waarde tijd 6,1 min), waardoor het moeilijk wordt om een effectief therapeutisch niveau te behouden. Om dit probleem op te lossen is een geësterde afgeleide van butyraat ontwikkeld die een langere half-waarde tijd heeft.^{88,96,97} Als een hoge concentratie van NaB lokaal kan worden verkregen (bijvoorbeeld als het in een afgesloten ruimte wordt ingespoten, zoals in een gewricht) kan de toevoeging van NaB waarschijnlijk voordelig zijn om de transgen-expressie *in vivo* te laten toenemen. Het tweede nadeel is dat het effect van NaB waarschijnlijk niet alleen zal optreden bij het beoogde transgen, maar dat ook de expressie van andere genen zal toenemen. Aanvullende studies zijn nodig om de lange termijn effecten van NaB te onderzoeken voordat het gebruikt kan worden in een klinische genterapie studie.

In een poging het lokale effect van transgen-expressie te vergroten terwijl de systemische effecten tot een minimum worden beperkt, is een vector ontwikkeld met een ubiquitous chromatin opening element (UCOE) ingevoegd in het DNA van de vector. Het werkingsmechanisme van deze UCOE is dat de promotor wordt ingepakt in een

DNA-sequentie die methylering-vrije CpG-eilanden bevat, waardoor de promoter resistent is tegen heterochromatine-gemedieerde silencing van de genen.^{74,126} Dit zal voorkomen dat de transgen-expressie afneemt in de tijd. In onze studie vonden we geen verschil in expressie tussen de vector met en zonder UCOE. Een mogelijke verklaring kan zijn dat de promoter niet wordt gesilenced in de eerste dagen na de infectie, waardoor er geen effect is van een anti-silencer invoeging. In een klinische studie waar transgen-expressie voor een langere tijd nodig is zou insertie van een UCOE in het vector DNA wel een goede optie kunnen zijn.

In alle studies is een goede blootstelling van het beoogde weefsel essentieel en voor klinische studies waarbij het actieve middel in het gewricht wordt gespoten is het belangrijk dat het middel lang genoeg in het gewricht blijft. Naast grootte van de therapeutische deeltjes,^{46,90} is de integriteit van het omgevende gewrichtskapsel (containment) belangrijk in het behouden van de actieve deeltjes in het gewricht. Containment van de gewrichtsholte kan gevisualiseerd worden door artrografie, waarbij de gewrichtsholte wordt gevuld met radio-opaak contrastmiddel onder doorlichting. Effectiviteit van de intra-artculaire behandeling is ook afhankelijk van het gewrichtsvolume. In grote gewrichten zal het actieve middel meer verdund worden dan in kleine gewrichten of een hogere dosis zal nodig zijn met een grotere kans op toxiciteit. In een klinische studie waar intra-artculaire injectie wordt gebruikt als methode om het therapeutische middel op de juiste plaats te brengen is het belangrijk om van tevoren een artrogram te doen in de inclusie-periode. Dit garandeert dat patiënten met een non-contained gewricht ge-excludeerd kunnen. Verder is dan het volume van het gewricht bekend en dit kan belangrijk zijn voor de bereiding van de studie medicatie. In **Hoofdstuk 5** wordt een retrospectieve studie getoond van 221 heup-artrogrammen die verricht zijn voor de diagnose van prothese loslating. In 74% van de artrogrammen was het gewricht afgesloten, en deze patiënten zouden in aanmerking kunnen komen voor intra-artculaire therapie. Het gemiddelde volume dat in de gewricht was ingespoten was 31 ml. Dit hoofdstuk laat zien dat, omdat toch 26% van de patiënten een niet-afgesloten gewricht hebben en het volume tussen de patiënten behoorlijk varieert, het verrichten van een artrogram belangrijk is alvorens intra-artculaire therapie te starten.

Klinische studies

Nadat de pre-klinische studies waren afgerond werd een studie protocol voor een klinische fase 1 studie ontworpen. In deze studie werden 12 patiënten geïncludeerd. De behandeling bestond uit intra-artculaire injectie van de humane adenovirale-5 vector CTL102 en 2 dagen later intra-artculaire injectie van de prodrug CB1954. 7 Dagen later werd de losse heupprothese weer vastgezet door middel van percutane peri-prostheti-

sche bot-cement injectie. Het studieprotocol werd goedgekeurd door de Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO), het Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieu (VROM) en de lokale medisch ethische commissie; en werd uitgevoerd volgens de principes van de Verklaring van Helsinki (zoals aangepast in Tokyo, Venetië, Hong Kong, Somerset West en Edinburgh) en volgens de Richtlijnen voor Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95-July 17.1996). **Hoofdstuk 6** beschrijft het klinische protocol in detail.

Omdat de klinische studie een fase 1 onderzoek is, is veiligheid de primaire onderzoeksvraag. Aanbevelingen voor het graderen van acute en subacute toxische bijwerkingen (World Health Organisation, 1979) werden gebruikt om bijwerkingen te rapporteren. De bijwerkingen werden bijgehouden tot 6 weken na vector injectie. **Hoofdstuk 7** beschrijft alle bijwerkingen die optraden in de eerste 6 weken na de genterapie. Er is geen dose-limiting toxicity opgetreden. De vector toediening kon gecontinueerd worden tot de voorgestelde hoogste dosis van 1×10^{11} deeltjes. Negen van de 12 patiënten hadden last van misselijkheid en braken, beginnend 6 uur na de prodrug injectie, waarbij één patiënt parenterale voeding nodig had in verband met dehydratie. Deze bijwerkingen worden waarschijnlijk veroorzaakt door de prodrug (en niet door de vector), omdat het voorkomen van de bijwerkingen verminderde nadat de prodrug dosis verlaagd was en niet toenam na een 30-voudige toename in HAdV-5 vector dosis. Naast misselijkheid en braken hadden 8 patiënten een stijging in aspartaat aminotransferase (ASAT), met een piek 4 dagen na prodrug injectie en 4 van deze patiënten hadden ook een stijging in alanine aminotransferase (ALAT). Deze hepatische bijwerkingen waren asymptomatisch en volledig reversibel. Echter, omdat 2 patiënten een graad 2 stijging in ASAT en ALAT hadden en omdat één van de patiënten parenterale voeding nodig had in verband met dehydratie, werd de prodrug dosis na 4 patiënten verlaagd naar 16 mg/m^2 . De pathofysiologie van de gastrointestinale bijwerkingen van de prodrug is onbekend; twee mogelijke verklaringen worden overwogen. Ten eerste is de meest waarschijnlijke verklaring een indirecte toxiciteit op het gastrointestinale epitheel. Een andere verklaring kan zijn dat het CB1954 omgezet wordt naar de geactiveerde vorm door nitroreductase van *E. coli* die aanwezig is in de darmflora. Het CB1954 metabolisme is voornamelijk hepatisch.²³ Dit benadrukt dat de stijging in transaminases verklaard kan worden door levercel schade door CB1954 metabolieten tijdens klaring van het middel. Concluderend trad er geen dose-limiting toxicity op tijdens de Ntr-CB1954 genterapie. De prodrug dosis werd echter verlaagd naar 16 mg/m^2 in verband met nadelige gastrointestinale en hepatische bijwerkingen. Secundaire onderzoeksvragen in de studie waren (1) beoordelen of de procedure niet zorgt voor vrijkomen van het virus in het milieu (2) histologisch onderzoek van biopoten van interface weefsel (3) de mogelijkheden onderzoeken om de losse prothese

weer vast te zetten door middel van botcement en (4) de klinische uitkomsten van het onderzoek bekijken, zoals vermindering van pijn en verbetering in ADL. De secundaire onderzoeksvragen worden besproken in **Hoofdstuk 8**. Vrijkomen van het virus in bloedplasma, urine, feces en neus- en keeluitstrijken werd gemeten met kwantitatieve polymerase ketting reactie (PCR) analyse. Twee patiënten in de hoogste vector dosis groep (1×10^{11} deeltjes) hadden nog een aantoonbare virus hoeveelheid in hun bloedplasma na 24 uur. Daarom werden deze patiënten in isolatie gehouden en werden de dag erna opnieuw monsters afgenomen, die negatief bleken. In eerdere studies met CTL102 werd geen vrijkomen van virus meer gemeten na 24 uur.⁹¹ Een verklaring voor aanwezigheid van vector na 24 uur in onze studie kan zijn dat de vector is geïnjecteerd in een gewricht, wat een min of meer afgesloten ruimte is waaruit de vector maar langzaam zal vrijkomen. Hoewel de vector na 48 uur niet meer buiten het gewricht kon worden waargenomen, liet punctie van gewrichtsvloeistof uit de heup zien dat zelfs na 11 maanden bij één patiënt nog adenoviraal DNA aanwezig was. Bij 7 patiënten kon bij biopten van het interface weefsel voldoende weefsel worden verkregen voor histologische analyse. Deze monsters lieten met name necrose zien zonder apoptose. Dit is in overeenstemming met de studie van Lipinski *et al.*⁷⁶, die concludeerde dat in CTL102-CB1954 gentherapie, de cellen meer blijken te sterven door necrose dan door de klasieke apoptose. Percutane cement injectie werd gebruikt om de prothese te stabiliseren na het doden van het interface weefsel. Hoofdstuk 8 laat zien dat een gedeelte van de radiolucente zone gevuld kan worden met cement maar niet alles. De vraag blijft of stabilisatie van de prothese door cement injectie leidt tot toename van bot kwantiteit over de tijd door afname van stress shielding van het bot en toename van belasting na fixatie van de prothese. Uiteindelijk werd de klinische uitkomst bekeken door de Harris Hip Score en door Visual Analogue Scales (VASsen) voor pijn, loopafstand en activiteiten van het dagelijks leven (ADL). Al deze onderdelen van de klinische uitkomst verbeterden na de cement injectie, vooral in de twee hoogste vector dosis groepen. Of dit verschil veroorzaakt wordt door de hogere vector dosis of door een toenemende leercurve voor de percutane cementinjectie kan niet worden beoordeeld. Dit is echter onvermijdbaar als een nieuwe techniek wordt geïmplementeerd. Concluderend kan gezegd worden dat gentherapie om interface weefsel te verwijderen, gevolgd door percutane cement injectie om de prothese te stabiliseren, een veilige en haalbare benadering is. De klinische functie verbetert volgens de mening van de patiënt en röntgenfoto's laten zien dat de radiolucente zone gedeeltelijk gevuld kan worden met cement. Het blijft echter de vraag of stabilisatie van de prothese op de langere termijn leidt tot vergroting van de bone stock.

Een nadeel van de gentherapie om het interface weefsel te verwijderen is dat de patiënten minimaal een week in het ziekenhuis moeten worden opgenomen. Daarnaast

hadden de meeste patiënten last van systemische bijwerkingen van de prodrug. Om te onderzoeken of percutane periprosthetische cementinjectie mogelijk was zonder vooraf het interface weefsel te verwijderen, hebben we een kleine patiëntenserie van 7 patiënten verricht. Deze patiëntenserie en de resultaten hiervan worden bediscussieerd in **Hoofdstuk 10**. Zeven patiënten die niet in aanmerking kwamen voor normale revisie-chirurgie omdat ze ernstige comorbiditeit hadden of een slechte bot kwantiteit, deden mee in de serie. De patiënten ondergingen CT-geleide periprosthetische cement injectie onder doorlichting, zoals de patiënten in de genterapie-studie, maar zonder de genterapie. Gemiddeld kon 16 ml cement rond de steel geïnjecteerd worden en 5,5 ml rond de cup. Alle patiënten meldden een klinische verbetering. Door het geringe aantal patiënten in beide studies kunnen geen conclusies getrokken worden over wat de beste methode is om de prothese te fixeren. Daarnaast kunnen geen voorspellingen gedaan worden voor de langere termijn. Ondanks dat de percutane cementinjectie een relatief kleine procedure is, adviseren we het alleen te gebruiken bij patiënten die niet in aanmerking komen voor revisie chirurgie, omdat reguliere revisie chirurgie bewezen effectief is en de langere termijn effecten van percutane cementinjectie nog onbekend zijn. Aan de andere kant blijft de optie voor revisie chirurgie na percutane cementinjectie gewoon open. Een nadeel van de percutane cementinjectie is dat het alleen uitgevoerd kan worden als de prothese in een goede stand staat en als de klachten van de patiënt niet veroorzaakt worden door polyethyleen slijtage of recidiverende luxaties. In ieder geval, en zeker bij patiënten met hoge risico's, is het belangrijk te verifiëren of de pijn veroorzaakt wordt door loslating van de prothese, bv door marcainisatie, en niet door een andere oorzaak, voordat revisie chirurgie overwogen wordt. Concluderend laat hoofdstuk 10 zien dat percutane cementinjectie rond een aseptisch losgelaten prothese mogelijk is zonder dat eerst het interface weefsel verwijderd is. Met de huidige data kunnen geen conclusies getrokken worden over de voorkeur om het interface weefsel te verwijderen voor de cementinjectie. Het lijkt echter logisch dat verwijdering van het interface weefsel een betere stabilisatie geeft vergeleken met de situatie waarbij het interface weefsel nog in situ is.