

Prof.dr.ir. Edward R. Valstar

# Grip op loslating



Universiteit  
Leiden



Bij ons leer je de wereld kennen

# Grip op loslating

Oratie uitgesproken door

Prof.dr.ir. Edward R. Valstar

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar op het gebied van de  
Biomechanica en Beeldvorming van Orthopedische Implantaten  
aan de Universiteit Leiden en de Technische Universiteit Delft  
op vrijdag 13 december 2013



Universiteit  
Leiden

 TU Delft



*Mijnheer de Rector Magnificus van de Universiteit Leiden,  
Mijnheer de Rector Magnificus van de Technische Universiteit  
Delft, zeer gewaardeerde toehoorders, beste familie en vrienden,*

### **Stelt u zich eens voor**

Stelt u zich eens voor dat patiënten bij wie in de toekomst een heup- of knieprothese geplaatst wordt, de garantie krijgen dat die prothese hun leven lang meegaat. De orthopeed zal uitleggen dat er wel wat onderhoud vereist is, maar zeker niet de ingrijpende revisieoperatie die nu nog nodig is als een prothese na een aantal jaren faalt.

Als onze auto ergens begint te rammelen, brengen we hem ook niet direct naar de sloop om vervolgens een nieuwe te kopen. Sterker nog: met de jaarlijkse APK sporen we problemen in een vroeg stadium op en met regelmatig onderhoud zorgen we ervoor dat hij jaren meegaat.

We moeten voor gewrichtsprothesen naar een soortgelijke aanpak toe, waardoor ze door tijdige screening en onderhoud uiteindelijk een leven lang meegaan. Maar we moeten dan wel zorgen dat we grip krijgen op protheseloslating, want dat is op dit moment de belangrijkste reden voor prothesefalen.

### **Vandaag**

Jaarlijks worden er in Nederland zo'n 50.000 heup- en knieprothesen geplaatst. Wereldwijd zijn dat er ongeveer tweeënehalf miljoen en verwacht wordt dat dit aantal de komende 20 jaar door vergrijzing en een toename van overgewicht zal verdrievoudigen.

In de meeste gevallen worden prothesen geplaatst om een heup- of kniegewricht te vervangen dat ernstig is aangetast door artrose of reuma. Prothesen worden in het bot verankerd met cement of door botaangroei op het protheseoppervlak. Het plaatsen van de prothese zorgt er in de meeste gevallen voor dat de pijn sterk afneemt of verdwijnt en dat het gewricht aanzienlijk beter functioneert.

Hoewel heup- en knieprothesen zeer succesvol zijn, ligt het huidige faalpercentage 10 jaar na plaatsing op 5 tot 10 procent en worden wereldwijd jaarlijks enkele honderdduizenden prothesen vervangen in een belastende revisieoperatie.

Loslating is in ongeveer driekwart van de gevallen de reden voor prothesefalen. De belangrijkste oorzaken van loslating zijn: een afweerreactie tegen slijtage-deeltjes die vrijkomen van het gewrichtsoppervlak van de prothese, een onvoldoende stevige verankering van de prothese in het bot en hoge spanningen op de plaats van de aanhechting van het bot op de prothese door een gebrekkig protheseontwerp of onnauwkeurige plaatsing. U kunt zich voorstellen dat als een prothese scheef in het bot wordt geplaatst de kans groter is dat hij losgewrikt wordt dan wanneer hij optimaal is uitgelijnd.

Loslating gaat gepaard met de vorming van een fibreuze weefsellaag en afbraak van bot rond de prothese. De fibreuze weefsellaag is een soort zacht littekenweefsel dat inferieure mechanische eigenschappen heeft - vergelijk het met drijfzand waar je een huis op bouwt. Doordat deze laag onvoldoende ondersteuning biedt, gaat de prothese ten opzichte van het bot bewegen. Die bewegingen zijn eerst klein - een paar tiende millimeter - maar als het proces doorgaat en de weefsellaag dikker wordt, worden de bewegingen al snel groter. Dit gaat gepaard met zeer ernstige pijn en een beperking van de functie van het gewricht.

Vandaag de dag is de enige mogelijke behandeling voor een losse prothese een revisieoperatie, waarbij de prothese vervangen wordt door een nieuw exemplaar. Maar vaak is de prothese die verwijderd wordt in een prima staat en zou die nog goed kunnen functioneren als we hem op een of andere manier opnieuw kunnen vastzetten in het bot. Op dit moment is er echter geen andere manier om bij het fibreuze weefsel te komen en het weg te halen dan door de prothese ook te verwijderen. En als je dat dan toch doet, kun je na het verwijderen van het weefsel beter gelijk een nieuwe prothese plaatsen.

De revisieoperatie is niet alleen belastend en kostbaar. Ook het succespercentage is aanzienlijk lager dan wanneer voor het eerst een prothese in een gewricht wordt geïmplant. Daarnaast is er ook nog eens een grotere kans op complicaties. Aangezien de ingreep pas laat in het loslatingsproces wordt uitgevoerd, is het omliggende botweefsel al flink beschadigd: de patiënt voelt in eerste instantie helemaal niet dat het mis dreigt te gaan en gaat pas naar de orthopeed als de prothese echt rammelt.

### **Oplossing: nieuwe prothesen?**

In het orthopedisch veld zijn er veel bedrijven die nieuwe prothesen ontwikkelen. Het idee daarachter is dat ze betere klinische resultaten hebben: minder kans op falen en een betere functie. Toen ik als werktuigbouwer in dit multidisciplinaire onderzoeksveld ging werken, leek mij dit een goede benadering. De auto van nu is immers ook van een veel betere kwaliteit dan die van 40 jaar geleden. Hoewel er natuurlijk altijd liefhebbers zijn die een Franse Snoek uit de jaren '70 nog steeds aan de praat weten te houden...

Door de jaren heen blijkt echter steeds weer dat de oude en bewezen prothesen het doorgaans beter doen dan de vernieuwde en zogenaamd "verbeterde" ontwerpen. Het is duidelijk erg lastig om een succespercentage van rond de 90 procent 10 jaar na protheseplaatsing met een paar procent te verbeteren. Zelfs met alle technologische kennis die we vandaag hebben, lukt dat maar niet.

Maar eigenlijk is de situatie erger. Er zijn voorbeelden van nieuwe prothesen met rampzalige resultaten en dat is niet iets uit het verleden...

Vorig jaar haalden de metaal-op-metaal prothesen een aantal keren het nieuws. De prothese die ontwikkeld was om minder snel te slijten en die wereldwijd in tienduizenden, vooral jonge patiënten geïmplant was, bleek een ramp. Hoewel

ze inderdaad minder snel sletten, waren de slijtage-deeltjes veel agressiever dan bij bestaande prothesen die een lager van metaal op polyethyleen hadden. De weefselreacties bleven niet beperkt tot vlak naast deze "horror-prothese". De patiënten kregen ook zogenaamde pseudotumoren in de omliggende weefsels - zoals in hun spieren - en systemische klachten.

### **Een andere manier van denken**

Ik ben ervan overtuigd dat we op een andere manier moeten denken. We zouden ons niet zozeer moeten concentreren op het ontwikkelen van nieuwe heup- en knieprothesen. Die hebben over het algemeen geen betere klinische uitkomsten en in sommige gevallen zijn de resultaten zelfs rampzalig.

Laten we ons focus verleggen en ervoor zorgen dat we op andere manieren grip op protheseloslatings krijgen. En laten we vooral *niet* accepteren dat wanneer een prothese toch los komt te zitten, deze vervangen moet worden in een belastende revisieoperatie.

Laten we loslating voorkomen waar dat kan, vroegtijdig opsporen en vervolgens in een heel vroeg stadium behandelen. Laat die behandeling vooral minimaal invasief zijn, zodat de ingreep minder belastend is. Door op deze manier vroeg in te grijpen, kunnen we de botmassa behouden en de impact van protheseloslating voor de patiënt en de kosten voor de maatschappij beperken.

### **Voorkomen, vroegtijdig detecteren en repareren van loslating**

Voor deze benadering is een multidisciplinaire aanpak nodig waarin kliniek, techniek en biologie hand in hand gaan en elkaar verrijken door de andere benadering van het probleem. U kunt zich voorstellen dat hiervoor de samenwerking tussen vakgebieden van groot belang is. We zullen samen met verschillende specialisten kennis moeten bundelen om grip te krijgen op het klinische probleem van protheseloslating.

Het onderzoek dat ik u hierna laat zien, is sterk multidisciplinair. Zonder samenwerking kan mijn onderzoek - of beter ons onderzoek - niet gedaan worden. Samenwerking binnen en tussen de afdelingen Orthopaedie van het LUMC en Biomechanical Engineering van de TU Delft, waar ik bij beide een aanstelling heb, is essentieel voor mijn onderzoek. Maar ook de samenwerking met andere groepen binnen de Medical Delta - de unieke triple helix samenwerking tussen Leiden, Delft en Rotterdam - en met nationale en internationale partners is van groot belang.

### **Vroegtijdig opsporen van loslating met RSA-technieken**

De patiënt merkt het in de meeste gevallen niet als een prothese los gaat zitten. Beginnende loslating gaat gepaard met zeer kleine verplaatsingen van de prothese ten opzichte van het bot. Als we deze minieme verplaatsingen kunnen meten, kunnen we prothesen identificeren die het risico lopen later te falen door loslating. Hoewel gewone röntgenfoto's uitermate geschikt zijn om te kijken naar de positie van de prothese in het bot, hebben ze een veel te lage nauwkeurigheid om microbewegingen ter grootte van een paar tiende millimeter op te sporen.

Daarom hebben we een zeer nauwkeurige driedimensionale röntgen-meetmethode ontwikkeld: de zogenaamde Röntgen Stereofotogrammetrische Analyse of RSA. Bij deze techniek worden met twee röntgenbuizen vanuit twee richtingen speciale stereo-röntgenfoto's gemaakt. Op die foto's kunnen we de kleine bewegingen van een loszittende prothese ten opzichte van het bot opsporen. Dat kan met een nauwkeurigheid van een tiende millimeter en een paar tiende graad. En ook nog eens driedimensionaal. Met de software die we in Leiden hebben ontwikkeld, is de analyse binnen een paar minuten klaar.

We hebben in verschillende klinische RSA-studies aangetoond dat de microbeweging van prothesen in de eerste twee jaar na implantatie een sterke voorspellende waarde heeft voor falen

door loslating na 10 jaar. Dat maakt RSA-metingen ook zeer waardevol voor de gefaseerde marktintroductie van prothesen - hier kom ik later op terug. Het mooie is dat we door de hoge nauwkeurigheid van RSA slechts kleine groepen patiënten hoeven te onderzoeken om een uitspraak te doen over het migratiegedrag van een type prothese.

Wij zijn niet de eerste in de wereld die RSA hebben ontwikkeld en gebruikt. Maar we zijn wel de eerste die de methode verregaand geautomatiseerd hebben. Dat is te danken aan de intensieve samenwerking met de hooggeleerde Hans Reiber, de zeergeleerde Henri Vrooman en later de hooggeleerde Boudewijn Lelieveldt en de zeergeleerde Berend Stoel van het Laboratorium voor Klinische en Experimentele Beeldverwerking van het LUMC.

Een nadeel van de RSA-methode zoals die tot 1993 gebruikt werd, is dat de prothesen van kleine markers moesten worden voorzien die goed in de röntgenfoto's zichtbaar waren.

Samen met de zeergeleerde Kees Spoor, die de ontwikkeling van RSA al in de jaren '70 had ingezet, heb ik de eerste stappen gezet om een alternatieve methode te ontwikkelen waarbij geen prothesemarkers meer nodig zijn, maar waar we een driedimensionaal prothesemodel gebruiken om de positie en oriëntatie ten opzichte van het bot te reconstrueren.

Later is die techniek verder verfijnd en voor meer prothesevormen geschikt gemaakt door de zeergeleerde Bart Kaptein, die ook vandaag nog een centrale rol speelt bij de verdere ontwikkeling van de RSA-software.

Op dit moment wordt de door ons ontwikkelde software wereldwijd in meer dan 40 centra en in meer dan 100 klinische en experimentele studies gebruikt. Zelfs de centra in de Scandinavische landen die al eerder dan onze groep met RSA-onderzoek gestart zijn, zijn onder de indruk van de Leidse Model-based RSA-software en de pioniers in het veld gaan

binnenkort ook onze software gebruiken. Iets om trots op te zijn.

De ISO-standaard voor RSA, waar ik in 2010 het initiatief voor heb genomen en waar we de afgelopen jaren met een internationale expertgroep aan hebben gewerkt, is 1 oktober dit jaar verschenen. Het doel is om RSA-studies wereldwijd gestandaardiseerd uit te voeren en de resultaten gestandaardiseerd te rapporteren. Daarmee kunnen we studies makkelijker met elkaar vergelijken. Als we RSA een belangrijke rol in de gefaseerde introductie van prothesen willen geven, is dat essentieel. Het lobbyen bij de regelgevende instanties die toezicht houden op de prothesemarkt kan nu dan ook echt beginnen.

#### **“Inducible displacement”**

RSA wordt nu vooral gebruikt om het migratiegedrag van nieuwe prothesen in vroege klinische studies te bepalen. Het is nog niet een standaardmethode voor de detectie van protheseloslating in de individuele patiënt en voor het vervolgens nemen van beslissingen over de behandeling hiervan. Maar daar gaan we verandering in brengen.

In de huidige benadering meten we met RSA de verplaatsing van de prothese over de tijd. We vergelijken bijvoorbeeld de positie van de prothese twee jaar na de operatie met de positie direct na de operatie en bepalen zo de migratie als functie van de tijd. Maar eigenlijk zouden we op een bepaald moment in de tijd de fixatie van de prothese in het bot willen bepalen. Bijvoorbeeld als de patiënt opeens pijnklachten krijgt en we willen weten of de prothese loszit.

Dat kunnen we doen door het gewricht van de patiënt in twee of meer richtingen te belasten en tegelijkertijd RSA-foto's te maken - dit wordt “inducible displacement” genoemd. We kunnen dan zien of de prothese inderdaad verplaatst, wat duidt op de aanwezigheid van een fibreuze weefsellaag. Hiervoor moeten we niet alleen een opstelling ontwikkelen waarmee we

belasting op de prothese kunnen aanbrenge, maar ook veilige protocollen: we moeten met ons belastingsinstrument de prothese natuurlijk niet loswrikken uit het bot...

Voor migratie over de tijd weten we inmiddels heel goed wat de waarden zijn waarboven prothesen het risico lopen om te falen door loslating. Voor de nieuwe methode waarbij we een belasting opleggen, weten we die maximale waarden nog niet. Door in de komende jaren bij een grote groep patiënten de “inducible displacement” te gaan meten, kunnen we deze waarden bepalen.

#### **Een klinisch diagnostisch model voor loslating**

In ons RSA-onderzoek zien we een duidelijke verschuiving van technische ontwikkeling naar inzet in klinische studies. We zijn een van de initiatiefnemers voor een internationaal samenwerkingsverband: het Clinical RSA Research Network. Binnen dit netwerk geven we onderzoeksgroepen adviezen over het opstarten en uitvoeren van RSA-studies. Ook willen we studiedata met andere groepen gaan delen, waardoor we antwoord kunnen geven op vragen die buiten de reikwijdte van kleine RSA-studies vallen.

Stel dat we data van 2.000 of 3.000 patiënten uit langlopende RSA-studies vanuit verschillende landen kunnen combineren. Van patiënten die aan RSA-studies deelnemen, worden ook normale röntgenfoto's gemaakt en klinische scores bijgehouden. Zoals: wat zijn de bewegingsuitslagen van het gewricht, kan de patiënt zonder stok lopen, heeft de patiënt nog pijn? We kunnen van die patiënten ook wat bloed of speeksel afnemen om te kijken naar hun genprofielen in relatie tot loslating.

Met deze rijke data kunnen we mogelijk een diagnostisch model ontwikkelen waarbij we voor de individuele patiënt kunnen bepalen wat de kans op loslating is, zelfs nog voordat een prothese wordt geïmplant. Als we dat individuele risico kennen, kunnen we in de toekomst nauwkeuriger bepalen of

de patiënt wat vaker terug moet komen voor controle. Maar ook of het beter is om in plaats van bijvoorbeeld een kobalt-chrome een titanium prothese te plaatsen omdat daarop een minder sterke afweerreactie verwacht wordt. Een link tussen dit soort gedetailleerde studies en registers, zoals op groepsniveau al door promovendus Bart Pijls uitgevoerd, kan de nodige nieuwe inzichten en grip op loslating opleveren.

Ik ben dit jaar dan ook maar eens begonnen met het volgen van de nodige statistiek- en epidemiologiecursussen. Als werktuigbouwer heb ik niet standaard de bagage voor dit type onderzoek in huis en is het daarom soms lastig om met de experts mee te kunnen discussiëren. Ik hoop dat ik hun taal snel onder de knie krijg.

#### **De rol van RSA bij de introductie van nieuwe prothesen**

We moeten ervoor zorgen dat het proces rond het op de markt brengen van prothesen geoptimaliseerd wordt. Waar de marktintroductie van geneesmiddelen gefaseerd plaatsvindt, gaat dat bij implantaten nu nog op een chaotische wijze.

Veel te vaak kunnen fabrikanten prothesen snel op de markt brengen door aan te geven dat het nieuwe ontwerp veel lijkt op een eerder ontwerp. Als de regelgever daarin meegaat, en dat gebeurt in heel veel gevallen, kan een ongelukkige verandering aan een prothese veel patiënten duperen.

We weten immers dat kleine aanpassingen aan een implantaat grote invloed kunnen hebben op het succespercentage. Van de Exeter-heupsteel, een prothese met excellente resultaten, kwam begin jaren '90 een nieuwe versie op de markt waarvan het oppervlak niet gepolijst maar mat was. De nieuwe prothese leek heel erg veel op de oude, maar toch waren de resultaten significant slechter.

Ik sta niet alleen in de wens voor invoering van een gefaseerde marktintroductie van prothesen: verschillende onderzoekers in het veld en ook het National Institute of Health in het Verenigd

Koninkrijk en de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) denken in die richting.

In haar richtlijnen voor nieuwe heupprothesen schrijft de NOV de volgende fasen bij de marktintroductie voor:

- 1) preklinische studies, waarin in een laboratoriumopstelling of in een diermodel gekeken wordt of de materialen wel biocompatibel zijn en de nieuwe prothese wel sterk genoeg is en niet te snel slijt. Als de resultaten goed zijn, kunnen we door naar de volgende fase.
- 2) RSA-studies, waarbij in kleinschalige klinische studies met 30 tot 50 patiënten over een periode van twee jaar wordt gekeken of de nieuwe prothese goed in het bot verankerd blijft. Als de resultaten goed zijn, kunnen we door naar de volgende fase.
- 3) Klinische studies, waarbij de nieuwe prothese in een gerandomiseerde opzet wordt vergeleken met een bestaande en bewezen prothese. Die studies zullen in een grotere patiëntengroep van minimaal 500 plaatsvinden waarbij de patiënten voor minimaal vijf jaar worden gevolgd. Als de resultaten goed zijn, staan de seinen op groen om de prothese op de markt te brengen.
- 4) Registers. Na de marktintroductie is het belangrijk om de resultaten van de prothese bij te houden in zogenaamde registers. Dit zijn grote databases waarin de resultaten van alle geplaatste prothesen in een land worden opgeslagen: waarom is de prothese geplaatst? Door wie is de operatie uitgevoerd en in wat voor soort patiënt? Waarom heeft de prothese gefaald? In Nederland worden sinds 2007 jaarlijks data van 50.000 patiënten toegevoegd aan de database van de Landelijke Registratie Orthopaedische Implantaten. In Zweden, waar men al in de jaren '70 is gestart met de registratie van heup- en knieprothesen, kent men de laagste faalpercentages ter wereld. Verwacht wordt dat de faalpercentages in de Verenigde Staten, waar men nog geen registratie kent en nieuwe prothesen snel geïntroduceerd worden, veel hoger liggen.

De rol van RSA bij de gefaseerde introductie van prothesen is dus enerzijds het vroegtijdig opsporen van loslating, maar ook het voorkomen van loslating door het tegenhouden van prothesen met een inferieure fixatie in het bot.

### **Voorkomen door nauwkeuriger implanteren**

Naast het protheseontwerp zijn er meer factoren die het succes van een prothese beïnvloeden. Jonge, actieve patiënten gebruiken hun prothese meer en zullen hem ook zwaarder belasten. Logisch dat het faalpercentage voor hen hoger is dan voor een wat oudere patiënt die 's avonds af en toe een ommetje maakt.

Ook de orthopeed is een belangrijke factor in het succes van de prothese. Om loslating te voorkomen is het cruciaal dat de prothese exact in het bot past en optimaal is uitgelijnd ten opzichte van de externe belasting, zodat deze netjes naar het bot wordt doorgeleid, zonder dat de prothese losgewrikt wordt.

Om de implantatie nauwkeuriger te maken, hebben we een jaar of tien geleden een computernavigatiesysteem - zeg maar een TomTom voor in de operatiekamer - aangeschaft waarmee verschillende studies naar de nauwkeurigheid en het gebruik zijn gedaan. Het bleek dat dit systeem - met de afmetingen van een kleine koelkast met daaraan infraroodcamera's die markers volgen en met een extra handeling in het bot verankerd worden - wel nauwkeurig was, maar zeker niet altijd even makkelijk werkte.

Daarom werken wij aan chirurgische instrumenten die zonder zo'n ingewikkeld systeem de prothese toch in een optimale positie kunnen inbrengen. Hiervoor is het nog wel nodig om voor de operatie een driedimensionale röntgenscan uit te voeren waarop een planning voor de prothese-uitlijning gemaakt kan worden.

Binnen de afdeling Biomechanical Engineering van de TU Delft, waar ik de helft van mijn tijd werk, heeft de MISIT-

groep, onder leiding van hooggeleerde Jenny Dankelman, veel ervaring met de ontwikkeling van chirurgische instrumenten voor minimaal invasieve toepassingen.

Het is dan ook niet vreemd dat daar een van de gezamenlijke Leids-Delftse promovendi bezig is met het ontwikkelen van een instelbaar patiëntspecifiek chirurgisch instrument waarmee prothesen gemakkelijk en nauwkeurig geplaatst kunnen worden. Op hetzelfde project werkt een andere gezamenlijke promovendus binnen de Medical Visualisation Group van de TU Delft aan de ontwikkeling van preoperatieve planningsoftware waarmee uit de driedimensionale röntgenscans de instellingen van het instrument bepaald kunnen worden. Eerst onder leiding van de zeergeleerde Charl Botha en nu onder leiding van hooggeleerde Elmar Eisemann.

### **Voorkomen door mechanisch modelleren**

Met de unieke klinische RSA-data en de aanwezigheid van modelleerkennis bij mijn collega's bij de TU Delft - en dan denk ik vooral aan hooggeleerde Harrie Weinans en de zeergeleerde Amir Zadpoor - kunnen we nóg een bijdrage aan de gecontroleerde ontwikkeling van prothesen leveren.

We kunnen mechanische modellen van bot en prothesen maken waarmee we in de ontwerpfase van nieuwe prothesen in de computer kunnen uitrekenen wat het mechanisch gedrag van de prothese in de patiënt zal zijn. Dat is in de gefaseerde introductie van nieuwe prothesen eigenlijk de allereerste stap.

Maar hoe kunnen we onze klinische data nu precies in het modelleerproces gebruiken? Van verschillende patiënten die een knieprothese hebben gekregen, hebben we veel gedetailleerde data verzameld. Zo kennen we de vorm van de botten maar ook de verdeling van de botmassa, omdat we die hebben bepaald aan de hand van driedimensionale röntgenscans, zogenaamde CT's. Verder weten we de positie van de prothese in het bot, omdat ze met computerondersteuning geplaatst zijn. We weten wat

de bewegingen van de prothese ten opzichte van het bot zijn door RSA, bewegingen van het gewricht door fluoroscopie, de belasting door een krachtenplatform, spieractiviteit met EMG en klinische scores. Heel veel unieke data die gemeten is door Nienke Wolterbeek, een van onze voormalige promovendi.

Met deze data kunnen we niet alleen een mechanisch model bouwen, maar ook valideren of de uitkomsten van het model overeenkomen met de werkelijkheid. Mochten de uitkomsten onverhoopt afwijken van de metingen die we aan de patiënt hebben gedaan, dan kunnen we de modellen optimaliseren.

Ons plan is om deze nauwkeurige mechanische computermodellen van de knie te ontwikkelen en onder te brengen in een softwareomgeving, zodat prothesefabrikanten en onderzoeksgroepen hun nieuwe protheseontwerpen virtueel uitgebreid kunnen testen en optimaliseren, voordat ze worden gemaakt.

We hebben in Europees verband ook stappen gezet in het biomechanisch optimaliseren van protheseplaatsing. Door niet alleen de botvorm mee te nemen, zoals ik u eerder al liet zien bij de patiëntspecifieke instrumenten, maar ook door spier-skelet modellen en eindige elementenmodellen in preoperatieve planning te includeren, om respectievelijk de functie van het gewricht en de belasting van de prothese en het bot te kunnen bepalen. Dit is een zeer complexe benadering waaraan we met verschillende Europese onderzoekconsortia nog uitgebreid moeten werken om tot een klinisch bruikbare aanpak te komen.

#### **Vroege reparatie: een revolutionaire nieuwe behandeling**

Als we ondanks alle maatregelen toch zien dat een patiënt een prothese heeft die begint los te laten, zullen we niet direct een ingrijpende revisieoperatie uit gaan voeren. Het middel zou wel eens erger kunnen zijn dan de kwaal.

Kunnen we niet minder ingrijpend grip krijgen op loslating?

Wat nu als we loslating repareren door de prothese opnieuw in het bot te fixeren? In de samenwerking tussen Leiden, Delft en Rotterdam hebben we de kennis in huis om deze nieuwe, unieke behandelmethode te ontwikkelen.

Ik moet eerlijk toegeven dat het idee voor de minimaal invasieve behandeling van losse prothesen niet bij mij vandaan komt, maar bij de hooggeleerde Rob Nelissen, een orthopeed met een duidelijke visie.

Hij kreeg in 2003 het idee om voor oudere patiënten die door een slechte gezondheid geen grote revisieoperatie konden ondergaan een alternatieve, veel minder ingrijpende behandelmethode te ontwikkelen, die gebaseerd was op genterapie. In deze behandeling werd een gemodificeerd verkoudheidsvirus dat zich niet meer kon vermenigvuldigen, ingespoten in het fibreuze weefsel. Het virus was heel selectief en infecteerde alleen de cellen in de fibreuze weefsellaag. Vervolgens werd na een aantal dagen een middel ingespoten waar alleen de geïnfecteerde cellen gevoelig voor waren: deze cellen overleefde de injectie dan ook niet. Vervolgens werd via twee gaatjes met een doorsnede van 3 mm in het bot toegang verkregen tot het fibreuze weefsel en werd de holte met het fibreuze weefsel schoongespoeld. Daarna werd cement geïnjecteerd, waarmee de prothese weer in het bot werd vastgezet.

Een fantastische methode, waar toch ook nog wel een paar nadelen aan kleefden. Patiënten moesten een dag of tien in het ziekenhuis blijven, waarvan een aantal dagen in isolatie, omdat het virus niet in het milieu mocht komen. Daarnaast werd een aantal patiënten erg misselijk van de behandeling.

Zou dat niet sneller en met minder bijwerkingen kunnen? Ik zie een toekomst waar de patiënt 's ochtends in een rolstoel het ziekenhuis binnenkomt en er 's middags weer lopend uitkomt. Ik denk dat er twee wegen naar een makkelijkere oplossing zijn: een werktuigbouwkundige en een biologische.

### **De werktuigbouwkundige benadering**

We werken hard aan een refixatiemethode waarbij we met behulp van dunne stuurbare instrumenten - met een diameter van maximaal 3 mm - toegang verkrijgen tot de fibreuze weefsellaag en het weefsel vervolgens verwijderen.

Zo'n instrument moet dun en flexibel zijn, maar ook stijf op het moment dat we er kracht mee willen zetten. In het ideale geval zou het instrument aan de hand van de verschillende mechanische eigenschappen van het bot en het fibreuze weefsel zelf het onderscheid tussen deze weefsels moeten kunnen maken en het weefsel automatisch moeten kunnen verwijderen.

Laat mijn Antoni van Leeuwenhoek-collega, de hooggeleerde Paul Breedveld - die twee dagen geleden zijn oratie in Delft hield - nu net een autoriteit zijn op het gebied van stuurbare chirurgische instrumenten. Als u bovendien weet dat er in Delft ook al basiskennis aanwezig is rond het sturen met verschil in mechanische eigenschappen van weefsels, dan begrijpt u dat we niet voor niets een gezamenlijke Delfts-Leidse promovendus op dit onderzoek hebben gezet.

De verwijdermethode moet heel selectief zijn en niet het omliggende weefsel beschadigen. Promovendus Gert Kraaij heeft in zijn onderzoek laten zien dat dit bij gebruik van methoden waarbij het fibreuze weefsel wordt verwijderd door verhitting - zoals coagulatie en het gebruik van laser - wel het geval is.

Bij het gebruik van waterstraalsnijden treedt dat probleem niet op. Met een waterstraal met een doorsnede van 0,2 mm en een druk van circa 100 bar - een autoband staat onder een druk van 2 tot 3 bar - is het fibreuze weefsel te verwijderen zonder dat het omliggende bot beschadigt. Ik werk hierbij intensief samen met mijn Delftse kamergenoot de zeergeleerde Gabriëlle Tuijthof, die waterstraalsnijden juist wil gebruiken om in bot te boren, terwijl ik het bot juist niet wil beschadigen - een mooie aanvulling op elkaar.

Het probleem dat bij waterstraalsnijden op kan treden, is dat de druk in de holte waar we het weefsel aan het verwijderen zijn te hoog oploopt, waardoor embolieën - kleine weefseldeeltjes in de bloedbaan - kunnen ontstaan. We zijn nu aan het kijken of we een inherent veilig instrument kunnen ontwikkelen waarbij dit probleem zich niet voordoet.

Maar we zijn er wat betreft de stuurbaarheid van het instrument ook nog niet. De wand van het instrument mag niet te dun zijn, want anders scheurt die. Tegelijk moet het instrument ook weer flexibel genoeg zijn om op alle plekken te kunnen komen. Tegenstrijdige eisen waar we nog grip op moeten krijgen...

### **De biologische benadering**

Misschien kunnen we op een nog veel elegantere wijze grip op loslating krijgen. Wat nu als we het fibreuze weefsel om kunnen zetten in bot: dan hoeven we misschien wel geen weefsel te verwijderen en kunnen we een biologische fixatie krijgen die heel lang meegaat. Deze benadering hebben we vorig jaar, parallel aan de werktuigbouwkundige benadering, opgestart.

Maar ik ben geen moleculair bioloog en Rob Nelissen ook niet. Dat betekent dat we ook hier moeten samenwerken met andere disciplines. De eerste stappen voor deze benadering zijn gezet met de hooggeleerde Rob Hoebe en later met de hooggeleerde Clemens Löwik en de zeergeleerde Karien de Rooij. Promovenda Monique Schoeman heeft experimenten gedaan om fibreus weefsel voorlopercellen van osteoblasten - de cellen die botweefsel maken - te vinden en te kijken of deze weer bot kunnen vormen door het toevoegen van biologische factoren. Dat bleek nog niet optimaal te werken, maar in dit onderzoek hebben we wel meer inzicht gekregen in mechanismen die voorlopercellen in de juiste richting kunnen laten differentiëren.

In de fibreuze weefsellaag zitten ook veel fibroblasten: misschien kunnen we die eerst een stapje terug laten zetten in

hun differentiatie en ze dan de richting van de botvormende cel op duwen. Wat voor cellen zitten er nog meer in de fibreuze weefsellaag? Zitten er stamcellen in die nog van alles kunnen worden? Dit soort cellen zijn niet in microscopiebeelden te identificeren. Daar moeten andere technieken voor worden gebruikt. Mogelijk dat de samenwerking met de hooggeleerde Hans van Leeuwen van de Bot en Calcium Groep van het Erasmus MC leidt tot nieuwe inzichten. Weer een loot aan de Medical Delta boom.

De vraag is alleen nog of we het fibreuze weefsel wel moeten laten zitten... De laag scheidt stoffen uit die bot tot afbraak aanzetten en mogelijk kan dat effect doorgaan zelfs als we die weefsellaag bot laten aanmaken.

Met de recente aanstelling van postdoc de zeergeleerde Angela Oostlander hebben we nu wat meer kennis van zaken binnen onze afdeling gehaald. Hierdoor kunnen we ook de samenwerking met anderen, zoals de zeergeleerde Ingrid Meulenbelt, verder versterken en hopen we antwoorden op vragen over de verschillende fenotypen van loslating te vinden.

Als we uiteindelijk in staat zijn om prothesen minimaal invasief te refixeren, denk ik dat we een van de grootste doorbraken binnen de gewrichtsvervangings van deze eeuw te pakken hebben.

### **Slimme coatings**

Mijn collega's van de Biomaterialengroep binnen de afdeling Biomechanical Engineering van de TU Delft houden zich bezig met coatings die op prothesen aangebracht kunnen worden om botingroei te bevorderen en infecties tegen te gaan.

Stel dat we de biologische factoren die we willen gebruiken voor de refixatie kunnen opslaan in een slimme coating en deze factoren kunnen laten vrijkomen op het moment dat wij dat willen. Bijvoorbeeld door de patiënt in de magnetron - want dat is de MRI - te leggen en zo de prothese te verwarmen

waardoor poriën in de coating opengaan. Of door de factoren vrij te laten komen als er bijvoorbeeld een verandering van de zuurgraad optreedt als een fibreuze weefsellaag wordt gevormd. Ook hier is nog veel - leuk - onderzoek te doen.

Bij de groep van hooggeleerde Joost Frenken en hooggeleerde Tjerk Oosterkamp van de Interface Physics Group bij de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen van de Universiteit Leiden is ook de nodige kennis aanwezig over slimme coatings die we op prothesen kunnen gebruiken. Ook beschikken zij over "Atomic Force Microscopy"-technieken waarmee door met minuscule naaldjes aan het weefsel te trekken de structuur en de lokale mechanische eigenschappen van het fibreuze weefsel in kaart gebracht kunnen worden.

Dat is weer van belang, omdat de lokale vervorming van het fibreuze weefsel van invloed is op hoe cellen zich gedragen: een grote vervorming kan ervoor zorgen dat de vorming van bot in het fibreuze weefsel dat we op gang proberen te brengen, door het toevoegen van biologische factoren weer teniet wordt gedaan. Een ingewikkelde interactie waar wij ook grip op willen krijgen.

### **Een fantastische speeltuin**

Onderzoek doen is ontzettend leuk, zeker als dat onderzoek een belangrijke bijdrage kan leveren aan de verbetering van de kwaliteit van leven van patiënten. De academische wereld is een omgeving waar je je creativiteit kwijt kunt, waar je in het multidisciplinaire onderzoek iedere dag zelf dingen leert, waar je zelf richting kunt geven aan je toekomst en waar je via internationale contacten ook nog eens wat van de wereld kunt zien.

Een omgeving waar ook studenten van de opleidingen Geneeskunde, Biomedische Technologie en Klinische Technologie worden opgeleid voor de multidisciplinaire toekomst van de geneeskunde. Jongeren die de verschillende talen van de medische en technische disciplines spreken, en

zich thuis voelen op het raakvlak van techniek en geneeskunde. Ik moest in 1993 nog volledig op mijzelf in de kliniek integreren voordat mijn onderzoek van de grond kwam, maar deze aanstormende talenten kunnen vanaf het begin een bijdrage leveren aan de behandeling van patiënten en ook aan het onderzoek. Ik lever daar graag een bijdrage aan via het onderwijs in Leiden en Delft.

Hoewel er veel onderzoek gaande is naar alternatieven voor prothesen, ben ik ervan overtuigd dat heup- en knieprothesen de komende 50 jaar - en misschien wel langer - de belangrijkste behandeling voor vergevorderde gewrichtsslijtage zullen blijven. Hiermee zal dit onderzoek ook wel mijn leven lang meegaan en zal loslating mij in zijn greep houden...

### **Dankwoord**

Dames en heren,

12

Ik ben aan het einde van mijn betoog gekomen en wil graag een aantal woorden van dank uitspreken. Ik gaf al aan dat je onderzoek nooit alleen doet, zeker in dit multidisciplinaire onderzoek is dat het geval. Ik ben bang dat ik in deze beperkte tijd niet iedereen kan bedanken, bij voorbaat mijn excuses daarvoor.

Allereerst wil ik het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum en het College van Bestuur van de Technische Universiteit Delft en allen die hebben bijgedragen aan mijn benoemingen bedanken voor het gestelde vertrouwen.

Ik ben ontzettend trots dat ik in Delft een persoonlijke Antoni van Leeuwenhoek leerstoel mag bekleden. Vooral ook omdat ik blijikbaar nog als “jong” gezien wordt.

Hooggeleerde Nelissen, beste Rob,  
Je bent een bruisend vat vol ideeën. Je bent helemaal voor de

samenwerking tussen klinici, ingenieurs en biologen. Als bij mij het glas leeg is, is het bij jou meestal vol. En soms omgekeerd. Ik vind het erg leuk en inspirerend om met je samen te werken. Je bent een echt mensen-mens, maar hebt het soms enorm druk. Ik hoop dat de samenwerking nog lang door zal gaan. Wat me alleen toch dwars zit, is die keer dat je in 1994 mijn fiets verstopt hebt... En nee, ik kon er niks aan doen dat jij je sacrum brak.

Hooggeleerde Dankelman, beste Jenny,  
Jij bent een voorbeeld van een wetenschapper die niet alleen vakinhoudelijk uitblinkt, maar ook sterk is in de persoonlijke interactie. Op minimaal invasieve wijze weet jij steeds weer een open atmosfeer te creëren. Dat is erg belangrijk in de competitieve omgeving die de wetenschap ook is. In deze tijd van gedeelde taken binnen gezinnen is de balans voor onderzoekers van groot belang. Jij hebt daar altijd oog voor en dat waardeer ik zeer.

Hooggeleerde Rozing,  
U was als voormalig afdelingshoofd van de afdeling Orthopaedie degene die de potentie van de RSA zag. U was ook degene die mij in 1993 een contract van drie maanden aan kon bieden om het RSA-onderzoek verder vorm te geven. U heeft altijd geijverd voor continuering van het onderzoek en ik ben u daar zeer erkentelijk voor.

Hooggeleerde Reiber, beste Hans,  
De samenwerking met jouw Laboratorium voor Klinische en Experimentele Beeldverwerking was cruciaal voor de ontwikkeling van de basis van mijn onderzoek. Je hebt mij en het RSA-onderzoek altijd gesteund. Zonder jou waren de doorbraken er nooit gekomen. Bedankt voor het vertrouwen dat je altijd had en de steun die je altijd gegeven hebt.

Hooggeleerde Van der Helm, beste Frans,  
Door jou ben ik weer teruggekeerd naar Delft in 2001. Eerst in het onderzoek naar schouderprothesen, maar daarna

in een fantastische onderwijsfunctie. Door jou kon ik de eerste programmacoördinator van de toen nieuwe opleiding Biomedical Engineering worden. Ik heb hierdoor niet alleen veel onderwijservaring kunnen opdoen, maar ook belangrijke trucjes van je af kunnen kijken. Ik zal ze hier niet vertellen, maar ik gebruik ze dagelijks.

Zeergeleerde Kaptein, beste Bart,  
Je bent een ontzettend belangrijke continue factor in het onderzoek. Je bent niet zozeer de spits die op de voorgrond treedt, maar de middenvelder die veel van het werk doet waardoor de mensen eromheen kunnen excelleren. Onderzoek is een teamsport en ik ben heel erg blij dat je bij mij in het team zit.

Zeergeleerde Tuijthof, beste Gabrielle,  
Mijn Delftse kamergenote die zegt waar het op staat. Een collega waar ik op kan bouwen. Een luisterend oor en een ideale sparringpartner. Wat wil je nog meer?!

Beste collega's van de afdelingen waar ik werkzaam ben in Leiden en Delft en afdelingen waar ik mee samenwerk, Ik gaf al aan dat het mij niet lukt om iedereen persoonlijk te bedanken, maar geloof mij: eenieder waar ik mee samenwerk, waardeer ik zeer. Ik hoop u straks na de oratie nogmaals persoonlijk te kunnen bedanken.

Beste promovendi en studenten,  
Het is leuk om jullie te zien groeien en soms minder leuk als een van jullie terecht aangeeft dat ik iets niet zo handig heb aangepakt. Ik leer ook iedere dag van jullie...

Geachte vertegenwoordigers van het Reumafonds, STW, NWO, Annafonds|NOREF en overige sponsors van ons onderzoek, De financiering van onderzoek is cruciaal voor de voortgang. Hartelijk dank voor jullie financiële bijdragen en het vertrouwen in het onderzoek dat we doen.

Zonder de steun van familie en vrienden had ik hier nooit gestaan.

Lieve pa en ma,  
Nee, ik ga echt niet naast mijn schoenen lopen. Ik ben blij dat het voorlopig lijkt dat 80 niet de uiterste limiet is. Bedankt voor... ja voor wat allemaal eigenlijk? Ik denk dat "voor alles" waarschijnlijk de lading het beste dekt.

Lieve Joke en Maarten,  
Alle grappen over schoonouders en in het bijzonder schoonmoeders ten spijt, heb ik het toch maar getroffen. Als extra achterwacht zorgen jullie er vaak voor dat bij ons alles op rolletjes loopt. Maar ook daarnaast waardeer ik jullie zeer. Ook jullie heel erg veel dank "voor alles".

Lieve Carola,  
Ik heb altijd op je kunnen steunen. Jij bent de sterke arm die mij in zijn greep houdt. Een mooi voorbeeld van een multidisciplinaire samenwerking die wat mij betreft nog heel lang mag duren. En nu wat cryptisch: hoewel "jeugd" voorlopig even de toekomst heeft, komt bij jou de bekroning ook nog, daar ben ik van overtuigd.

Lieve Floor en Merel,  
Je vader in een jurk, dat is nog eens gek. Niet doorvertellen op school hoor. Ik ben blij dat jullie erbij zijn vandaag. Het leven is meer dan werken alleen en het is geweldig dat ik veel van dat niet-werken met jullie mag doen.

Ik ga mijn grip op u nu verminderen. Het is tijd voor een borrel.

Ik heb gezegd.







## PROF.DR.IR. EDWARD R. VALSTAR (DEN HAAG, 1970)



- 2012 Hoogleraar Biomechanica en Beeldvorming van Orthopaedische Implantaten, Afdeling Orthopaedie, LUMC
- 2012 Antoni van Leeuwenhoek hoogleraar, Department of Biomechanical Engineering, Faculteit 3mE, TU Delft
- 2012 Adjunct professor, Department of Biomedical Engineering, Dalhousie University, Halifax, Canada
- 2009-2012 Adjunct associate professor, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada
- 2008-2012 Universitair hoofddocent, Department of Biomechanical Engineering, Faculteit 3mE, TU Delft
- 2007-2012 Universitair hoofddocent, Afdeling Orthopaedie, LUMC
- 2007-2008 Universitair docent, Department of Biomechanical Engineering, Faculteit 3mE, TU Delft
- 2004-2007 Programmacoördinator, masteropleiding Biomedical Engineering, TU Delft
- 2001-nu Hoofd Biomechanics and Imaging Group, Afdeling Orthopaedie, LUMC
- 2001-2007 Senior onderzoeker, Afdeling Orthopaedie, LUMC

- 2001-2004 Toegevoegd onderzoeker Computer Assisted Surgery, Quantitative Imaging Group, Faculteit Technische Natuurwetenschappen, TU Delft
- 2001 Promotie, Faculteit Geneeskunde, Universiteit Leiden
- 1993-2001 Biomechanisch ingenieur en initiator Biomechanics and Imaging Group, Afdeling Orthopaedie, Leids Universitair Medisch Centrum
- 1988-1993 Ingenieursopleiding Werktuigbouwkunde, Technische Universiteit Delft

Stelt u zich eens een toekomst voor waarin heup- en knieprothesen een leven lang meegaan. Waarin ze niet meer falen en niet meer vervangen hoeven te worden in zware revisieoperaties. Daar werk ik samen met mijn Leidse en Delftse collega's aan.

De belangrijkste oorzaak van prothesefalen is loslating. Loslating gaat gepaard met de vorming van een fibreuze weefsellaag en afbraak van bot rond de prothese. De fibreuze weefsellaag is een soort zacht littekenweefsel dat inferieure mechanische eigenschappen heeft. De prothese wordt hier niet goed door ondersteund en zal ten opzichte van het bot gaan bewegen. Gedurende het loslatingsproces zullen die bewegingen steeds groter worden, hetgeen gepaard gaat met invaliderende pijn.

De huidige behandeling voor loslating is een ingrijpende revisieoperatie waarbij de prothese en het loslatingsweefsel worden verwijderd en een nieuwe prothese wordt geplaatst.

Ik probeer grip op loslating te krijgen door het te voorkomen, vroegtijdig te detecteren en minimaal invasief te repareren. Dat is de kern van mijn onderzoek. Onderzoek dat alleen uit te voeren is door de unieke combinatie van klinische, technische en biologische kennis die aanwezig is in Leiden en Delft.



Universiteit  
Leiden