



SAMENVATTING IN NEDERLANDS

SAMENVATTING IN NEDERLANDS

De totale heupprothese (THP) is een effectieve en succesvolle ingreep voor de behandeling van coxarthrose, fracturen van de heup, avasculaire necrose en tumor van de heup. Gezien zijn succes neemt het indicatiegebied voor het plaatsen van een THP toe, waardoor ook het aantal THPs dat wordt geplaatst toeneemt. Door (a)septische loslating of falen van het implantaat is de overleving van de prothese echter niet ongelimiteerd en kan een revisieprocedure noodzakelijk zijn. Door het loslatingsproces en het verwijderen van een prothese kunnen er botdefecten ontstaan. De "bone impaction grafting" (BIG) techniek is een geaccepteerde methode om botdefecten te behandelen bij orthopedische revisieprocedures waarbij allograft en/of autograft bot wordt gebruikt om botdefecten te reconstrueren. Na de operatie start het remodeleringsproces hetgeen resulteert in een incorporatie van de botplastiek in het lichaamseigen bot, waardoor er hernieuwde botopbouw plaats vindt. Door het op deze manier herstellen van botweefsel wordt er een gunstige Ausgangssituatie gecreëerd voor eventuele toekomstige revisies.

In dit proefschrift worden klinische, biomechanische en biologische aspecten van bone impaction grafting belicht.

Hoofdstuk 1 is een algemene introductie die de geschiedenis van de THP beschrijft, en geeft een overzicht van de revisiechirurgie en de bone impaction grafting. De indicaties en de verschillende behandelopties in de revisiechirurgie worden beschreven, alsmede de chirurgische techniek en post-operatieve remodelering en incorporatie van het donorbot. Ontwikkelingen binnen de impaction grafting, zoals het gebruikmaken van biomaterialen en mesenchymale stamcellen om de benodigde hoeveelheid donorbot te verminderen en het incorporatieproces te verbeteren, worden besproken.

In het licht van de beschreven achtergrond informatie zijn de vraagstellingen van dit proefschrift geformuleerd.

In **hoofdstuk 2** wordt een klinische follow-up studie van een ongecementeerde primaire schroefcup gepresenteerd. Insert wear werd radiologisch geanalyseerd bij 72 ongecementeerde primaire acetabulaire implantaten met een gemiddelde follow-up van 6,5 jaar. Door inferieure kwaliteit polyethyleen werd een hoge insert wear van 0,13 mm/jaar gemeten. Door de schroefgaten in de metalen buitenschaal van de cup ontstond "back wear" en werden grote osteolytische cystes waargenomen. Hierdoor werd een hoge revisie ratio gezien waarbij de aanwezigheid van aanzienlijke botdefecten een belangrijk probleem vormde. Deze studie illustreert potentiële indicaties voor het gebruik van bone impaction grafting voor de reconstructie van botdefecten.

Dat impaction grafting daadwerkelijk van belang kan zijn in revisieprocedures wordt aangetoond door de bemoedigende klinische en radiologische resultaten van impaction grafting knie-revisies zoals beschreven in **hoofdstuk 3**. In deze studie werden gecementeerde primaire totale knie-implantaten gebruikt, in combinatie met impaction grafting, om botdefecten te reconstrueren in knie-revisiechirurgie. Er werden goede klinische en radiologische resultaten verkregen.

- 156 In **hoofdstuk 4** wordt aangetoond dat de resultaten van bone impaction grafting niet altijd optimaal zijn. In deze klinische follow-up studie met een gemiddelde follow-up van 7,2 jaar (spreiding: 1,6 tot 9,7 jaar), moesten 20 van de 71 acetabulaire impaction grafting revisies worden gerereviseerd door aseptische loslating. Dit resulteerde in een overlevingspercentage van 72% (95% CI 54,4 tot 80,5%). In deze studie is getracht om de belangrijkste factoren voor een goede lange termijnoverleving te identificeren. Van alle patiënten werd de mate van botverlies in kaart gebracht volgens de classificatie van de American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS). Tevens werd de benodigde hoeveelheid donorbot, de dikte van de botplastiek, tekenen van botincorporatie, en het gebruik van augmentatie meshes beschreven. In de groep waarbij een re-revisie noodzakelijk was (gefaalde groep) hadden 14 patiënten (70%) een AAOS type III of IV defect. In de gefaalde groep werd een slechtere radiologische en histologische incorporatie gezien van de botplastiek. De resultaten van deze studie suggereren dat bone impaction grafting in acetabulaire revisies met ernstige botdefecten mogelijk een slechtere uitkomst hebben dan eerder is gerapporteerd in de literatuur.

Door de toepassing van nieuwe materialen binnen de impaction grafting techniek zouden de klinische uitkomsten verbeterd kunnen worden en zouden specifieke problemen het hoofd geboden kunnen worden. Om deze materialen chirurgisch en biomechanisch te kunnen testen zijn realistische humane modellen noodzakelijk. In formaline gebalsemde humane beenderen worden regelmatig gebruikt voor dit doeleinde. Het is echter onbekend wat de lange termijn effecten van balsemen of bevriezing zijn op de mechanische eigenschappen van bot. Aangezien humane kadaver beenderen vaak langdurig worden bewaard voordat ze in een testsituatie worden gebruikt, hebben we de lange termijn effecten van balsemen en bevriezen op corticaal bot onderzocht in hoofdstuk 5.

Na 5 verschillende opslagperiodes (0 tot 12 maanden) is het effect van balsemen en bevriezen op torsie en buigstijfheid en sterkte geëvalueerd. Tevens werd het effect op hardheid en botdichtheid (bone mineral density, BMD) bepaald. Na een jaar werd er geen statistisch significant effect gezien op geen van de onderzochte parameters bij de vergelijking tussen de bevroren en

gebalsemde groep afgezet tegen een referentie groep (“vers” bot). De conclusie is derhalve dat gebalsemde en bevroren beenderen gebruikt kunnen worden voor mechanische testen en in chirurgische evaluatie studies.

Deze studie valideert het model dat gebruikt is voor de onderzoeken naar nieuwe materialen in impaction grafting zoals beschreven hoofdstukken 6 en 7.

Bij impaction bone grafting procedures worden metalen meshes gebruikt om de botcontour te herstellen indien er sprake is van segmentale defecten. Metalen meshes functioneren goed, maar er zijn toch potentiële nadelen verbonden aan het gebruik van deze meshes zoals het afschermen van het botremodelleringsproces op röntgenfoto's, stress shielding, en indien er een infectie ontstaat moet er extra materiaal verwijderd worden. Metalen meshes beïnvloeden ook het botremodelleringsproces op negatieve wijze. De meeste van deze nadelen kunnen voorkomen worden door gebruik te maken van bioresorbeerbare meshes. In **hoofdstuk 6** wordt een chirurgisch kadavermodel gebruikt ter evaluatie van de chirurgische en mechanische geschiktheid van een terpolymeer (poly L-lactic acid, poly D-lactic acid en polyglycolic acid) bioresorbeerbare mesh in impaction bone grafting revisie chirurgie. De meshes werden gebruikt om een 5x5 cm calcar defect te reconstrueren. De deformatie van de meshes werd gemeten met behulp van rekstroken gedurende de chirurgische procedure en post-operatieve cyclische belasting. Tevens werd de chirurgische toepasbaarheid geëvalueerd.

Na verwarming tot 70°C waren de meshes goed chirurgisch bruikbaar. De oppervlakte deformatie van de meshes gedurende de chirurgische procedure en de post-operatieve belasting was niet groter dan 4500 $\mu\text{m}/\text{m}$, terwijl in een vierpuntsbuigtest de meshes niet beschadigd raakte bij deformaties groter dan 19.000 $\mu\text{m}/\text{m}$. De resultaten van deze studie suggereren dat deze terpolymer bioresorbeerbare meshes voldoende initiële mechanische eigenschappen bezitten om verder preklinisch onderzoek te initiëren.

In impaction grafting revisie chirurgie is allograft donorbot de gouden standaard om botdefecten te reconstrueren. Er is echter bezorgdheid over het overdragen van pathogenen, de beperkte beschikbaarheid van donor bot, en hoge kosten. Om de benodigde hoeveelheid donorbot te reduceren zijn botgraft extenders ontwikkeld zoals tricalcium fosfaat (TCP) en hydroxyapatiet (HA). TCP en HA hebben een bewezen biocompatibiliteit en zijn osteoconductief. De materialen kunnen het beste gecombineerd worden met donorbot in een 50:50 gewichtsverhouding en reduceren derhalve de hoeveelheid donorbot met 50%.

In **hoofdstuk 7** werd de chirurgische en mechanische geschiktheid van een TCP/HA graft extender geëvalueerd in een femorale impaction grafting revisie procedure in een humaan kadaver model. De chirurgische bruikbaarheid van

het materiaal werd beoordeeld in een gesimuleerde revisie procedure. Tijdens de procedure werden de impactiekrachten gemeten met een speciaal ontwikkelde impactiehamer. Post-operatief werd er een mechanisch belastingsprogramma toegepast ter evaluatie van de mechanische stabiliteit van de reconstructie.

158

De toevoeging van TCP/HA bij allograft verhoogde het risico op een fissuur in het femur tijdens de impactieprocedure, maar gaf een verhoogde initiële mechanische stabiliteit tijdens de post-operatieve cyclische belasting. Dit verschil werd waarschijnlijk veroorzaakt door de verminderde comprimeerbaarheid en het vrijwel afwezige visco-elastische gedrag van TCP/HA gemengd met allograft bot. Uit mechanisch oogpunt concluderen wij dat het door ons onderzochte type TCP/HA een bruikbare graft extender is voor gebruik bij impaction grafting van het femur. In het licht van het tekort aan donorbot kunnen graft extenders een belangrijke rol spelen in impaction grafting. Het is echter van groot belang dat orthopaedisch chirurgen zich er van bewust zijn dat TCP/HA een andere chirurgische behandeling behoeven dan 100% allograft.

Zoals reeds eerder gesteld is een belangrijk klinisch probleem in impaction grafting de gelimiteerde beschikbaarheid van donorbot en het risico van de overdracht van pathogenen. Er wordt derhalve gezocht naar alternatieve graft materialen en methoden ter verbetering van de botremodellering. Een alternatieve methode om de hoeveelheid donorbot te verminderen is het zoeken naar biologische oplossingen. Door gebruik te maken van groeifactoren kunnen lichaamseigen botcellen (osteoblasten) gestimuleerd worden meer matrix te produceren, waardoor het remodelleringsproces versneld wordt. Tevens kunnen goed beschikbare celbronnen zoals mesenchymale stamcellen (MSC's) getransplanteerd worden naar de graft in combinatie met groeifactoren en een scaffold, waardoor de benodigde hoeveelheid donorbot afneemt.

Uit vetweefsel verkregen mesenchymale stamcellen (adipose tissue-derived mesenchymal stem cells, AT-MSCs) zijn makkelijk toegankelijk, hebben een grote biologische beschikbaarheid en geven een minimale donor-site morbiditeit. AT-MSCs kunnen mogelijk het remodelleringsproces stimuleren, net zoals osteoblasten en/of vitale cellen van botbankbot dit zouden kunnen. Tevens zou het gebruik van groeifactoren de proliferatie en/of de differentiatie van AT-MSCs kunnen stimuleren hetgeen ook een versnelling van het botremodelleringsproces zou kunnen bewerkstelligen. In **hoofdstuk 8** werd het effect van "bone morphogenetic protein-7" (BMP-7) op de expressie van osteogene factoren van AT-MSC's, osteoblasten en vitale cellen van botbank bot bepaald.

BMP-7 verhoogde de genexpressie van osteopontine (8,4 x), maar er was geen effect op collageen-1, alkalische fosfatase of runx-2 in AT-MSCs na 1 week. Alkalische fosfatase activiteit werd verlaagd na 3 weken, maar niet na 1 en 2 weken. BMP-7 had geen effect op runx-2 expressie in osteoblasten, maar down-reguleerde het aantal osteoblasten en vitale botbankcellen.

Deze resultaten suggereren dat het anabole effect van BMP-7 in bot grafting procedures verklaard kan worden door de stimulatie van differentiatie van precursorcellen. De transplantatie van grote hoeveelheden autologe osteogene precursorcellen in combinatie met BMP-7 zou de remodellering kunnen ondersteunen.

Hoofdstuk 9 bevat een algemene discussie, en tevens worden antwoorden op onderzoeksvragen gegeven.