



prosperos

vitaal op weg naar het
slimme implantaat
van de toekomst

beschrijving en
resultaten van
translationeel onderzoek



Interreg 
Vlaanderen-Nederland
Begeleid door het Noord-Nederlands

 **prosperos**



voorwoord

● Voorwoord van de gedeputeerde

“Knowledge: a powerful drive for the regional economy”

Juist in deze tijd, waarin het Corona virus de hoofdrol speelt, zijn “gezondheid” en “gezond leven” belangrijke thema’s. De Provincie Limburg is er trots op dat dit grensoverschrijdende project genaamd Printing Personalized Orthopedic implantS (PRosPERoS) zijn vruchten heeft afgeworpen.

Vooraf vanwege de regionale economische meerwaarde ondersteunt de Provincie Limburg dit project. Binnen de Euregio Vlaanderen Nederland is een unieke concentratie van Life Science know how en Life Science bedrijvigheid. De organisaties in dit gebied hebben hun eigen expertise, het is daarom duidelijk dat strategische bundeling van deze capaciteiten en competenties kan leiden tot sterke samenwerking. Deze kans hebben ze samen gegrepen.



PRosPERoS is een project dat vooral de nadruk legt op gezond leven en de vrijheid in bewegen. Het consortium richt zich op implantaten in twee gewrichten in het lichaam, namelijk de heup en de rug. Nieuwe materialen worden ontwikkeld die in het lichaam kunnen afbreken en leiden tot nieuwe concepten voor orthopedische implantaten.

Dit project specialiseert zich op het gebied van Regeneratieve Geneeskunde, één van de speerpunten van de Brightlands Maastricht Health Campus. Op de Brightlands Maastricht Health Campus werken wetenschappers, gedreven ondernemers en slimme studenten samen, niet belemmerd door wetenschappelijke, geografische of organisatorische grenzen. Samen gaan zij de uitdaging aan om gezonde, innovatieve en duurzame oplossingen te vinden voor actuele, maar ook toekomstige, maatschappelijke opgaven en delen de kennis over de grenzen heen.

Het is geweldig dat de nieuw ontwikkelde implantaten daadwerkelijk toegepast gaan worden in de kliniek. In samenwerking met betrokken bedrijven worden ze ook op de markt gebracht en leidt dit project tot valorisatie en sluit daarom naadloos aan op de doelen van het missie gedreven economisch beleid van de Provincie Limburg.

Great things happen when knowledge crosses borders.

Rest mij mijn dank uit te spreken naar de initiatiefnemer,

Maastricht, november 2020
dr. Joost van den Akker LLM

Gedeputeerde economie, onderwijs en sport, Provincie Limburg



inhouds opgave



1. Aanleiding



2. Ambitie



3. Aanpak



4. Samenwerking



5. Activiteiten, inzichten, resultaten



6. Communicatie



7. Dank- en slotwoord



● Introductie van de projectleider

Als verantwoordelijk onderzoeker voor het Interreg Prosperos project is het mij een genoegen dit boekje te introduceren over ons Interreg Vlaanderen-Nederland PROsPERoS project 2016-2020.

Het PROsPERoS (Printing PERSONalized orthopaedic implantS) had als doel het ontwikkelen van gepersonaliseerde bioactieve implantaten voor functioneel herstel met focus op problemen van het bewegingsapparaat.

In een multidisciplinair en internationaal consortium met 14 academische en industrie partners in België, Duitsland en Nederland zijn we gestart om het gebruik van 3D geprinte implantaten verder toe te passen richting de klinische praktijk.

Het project verliep in 3 trajecten:

1. Toepassen huidige generatie 3D geprinte implantaten in klinische patienten

2. Optimaliseren huidige generatie 3D geprinte implantaten met coatings of oppervlakte modificaties die bot integratie bevorderen of kans op infectie verminderen en het testen hiervan in in vivo modellen

3. Ontwikkelen van een prototype van een bioresorbeerbaar implantaat

Als een secundair doel wilden we beter inzicht krijgen in het optimaliseren van de workflow van het gepersonaliseerd ontwerpen van 3D geprinte implantaten vanuit zowel een mechanisch als een biologisch perspectief.

Dit boekje maakt inzichtelijk hoeveel progressie er is geboekt op de verschillende project doelen met overzichten, specifieke project resultaten en ervaringen van betrokken onderzoekers en partners.

We zijn erkentelijk voor de financiering vanuit Interreg Vlaanderen-Nederland, de cofinanciering vanuit de Provincies Vlaams-Brabant (B) en Limburg (NL) en het Ministerie van Economische Zaken (NL).

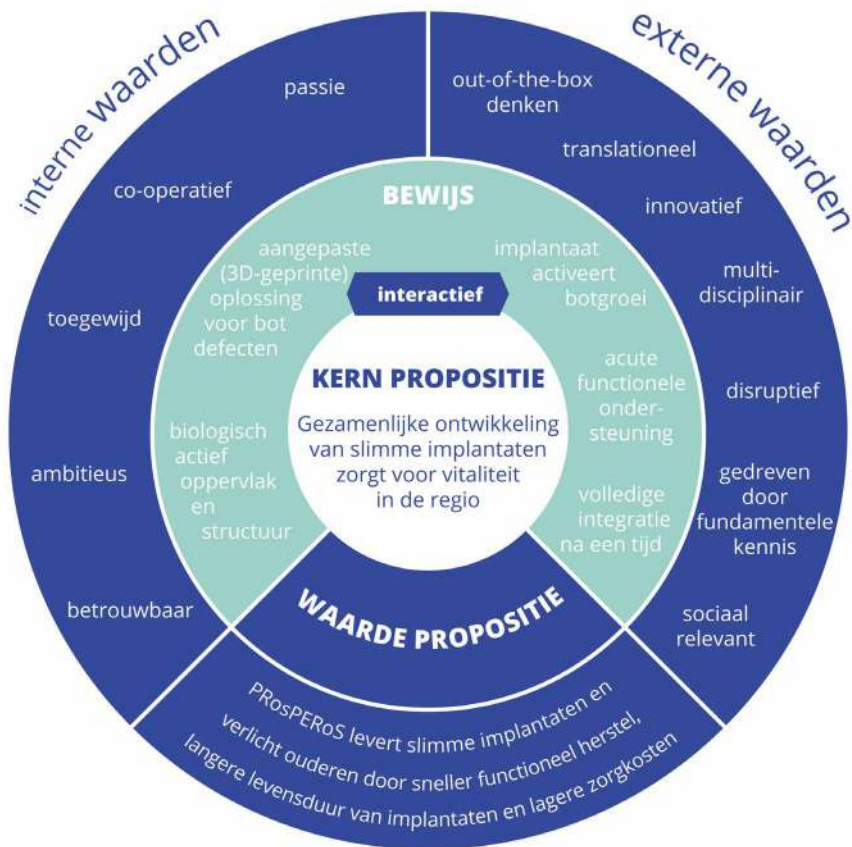
Maastricht, december 2020
dr. Chris Arts

Associate professor Translational Biomaterials, Maastricht University Medical Center & Eindhoven University of Technology TU/e

● Positioneringstrategie



Grote stap op weg naar het botimplantaat van de toekomst



● Prosperos in het kort

Binnen het Prosperos project, een acronym voor Printing patient specific orthopedic implants, streven we naar de ontwikkeling van slimme implantaten welke langer meegaan, een optimale pasvorm hebben, snellere en betere bot-ingroei stimuleren en over antimicrobiële eigenschappen beschikken.

De uiteindelijke wens is om met de ontwikkelde kennis binnen Prosperos, te komen tot een volledig resorbeerbaar implantaat. Dit wil zeggen dat het eigen lichaam de functie van een implantaat langzaam kan overnemen, totdat het implantaat niet langer nodig is en volledig afgebroken is. De ultieme belofte van het slimme implantaat is dan ook dat het lichaam zichzelf kan herstellen en uiteindelijk de functie van het implantaat weer volledig terug overneemt.

1. aanleiding

● 1.1 Vitaliteit; een maatschappelijke opgave

Het belang van vitaliteit in de participatiemaatschappij

We worden gelukkig steeds ouder, maar worden we ook gelukkig oud? De gemiddelde leeftijd van onze bevolking groeit en dit heeft verstrekende gevolgen voor onze maatschappij. Zo gaat de pensioenleeftijd omhoog en worden we aangemoedigd tot hoge leeftijd zelfstandig te blijven wonen. Om deze reden is vitaliteit steeds belangrijker. De COVID-pandemie onderstreept nog maar eens hoe kwetsbaar we zijn als maatschappij en hoe cruciaal het is dat iedereen, maar zeker ook ouderen, zelfredzaam zijn en mobiel blijven.

Ouder worden komt met gebreken

Met onze welvaart stijgt, naast onze leeftijd, ook ons gemiddeld gewicht. Ouder worden, overgewicht en beperkt bewegen zijn belangrijke oorzaken van (ernstige) gewrichtsslijtage.

Bewegen is gezond

Vitaal oud(er) worden is een steeds belangrijkere sociale waarde. Gezonde voeding en voldoende beweging zijn belangrijke pijlers om dit te realiseren. Goed functionerende gewrichten zijn hiervoor een basisvoorwaarde. Wanneer gewrichten ernstig versleten en/of beschadigd zijn is in veel gevallen de enige oplossing het gewricht (deels) te vervangen door een implantaat.

● 1.2 Het economische belang achter vitaliteit

Kortere revalidatietijd

Los van het psychologische en sociale belang van een vitale maatschappij zijn de economische gevolgen van langdurige invaliditeit erg groot. Ziekteverzuim is kostbaar voor de maatschappij. Deze is gebaat bij fitte mensen. Het dient voorkomen te worden dat medewerkers uitvallen door pijn bij het bewegen. Op het moment dat een operatie om een versleten of beschadigd gewricht te laten vervangen onvermijdelijk blijkt, streven we ernaar dat de revalidatietijd zo kort en effectief mogelijk is. Des te sneller kan men weer pijnvrij bewegen.

Minder her-operaties

Maar dat is niet het enige voordeel van een korte revalidatietijd. Een van de grootste uitdagingen in ons land zijn de almaar stijgende kosten van ons zorgstelsel. Het aantal gewrichtsoperaties in Nederland is aanzienlijk en stijgt jaar op jaar. Het aantal heupoperaties bijvoorbeeld bedroeg in 2010 nog 23.350.

Nu 10 jaar later zijn er dit al 10.000 meer! Een deel van de verklaring achter dit hoge aantal operaties is het te grote aantal noodzakelijke her-operaties door implantaatfalen. Het verlagen van de noodzaak voor dit aantal her-operaties geeft een aanzienlijke besparing in de zorgkosten

Infecties zijn vaak een oorzaak van deze her-operaties. De meeste infecties ontstaan tijdens de operatie. Dus wanneer we er in zouden slagen de operatietijd te verkorten, wordt naast kostbare operatietijd ook het aantal infecties en daarmee her-operaties bespaard. Een dubbel voordelig effect in zorgkosten.

Daarom is het belangrijk te streven naar:

1. Zo min mogelijk operaties
2. Een zo korte mogelijke tijd per operatie

● 1.3 Onderzoeksproject

De huidige generatie implantaten is niet goed genoeg

Je hoort het vast regelmatig om je heen: Het is niet goed gegaan bij het plaatsen van een implantaat. Te vaak gaat er ook wat mis. Dit is de harde werkelijkheid waarmee elke orthopedisch of traumachirurg wordt geconfronteerd bij het behandelen van zijn/haar patiënten met artrose of botdefecten.

Korte levensduur door slijtage

De gebruikte implantaten hebben gemiddeld een levensduur van 15-20 jaar. Na die tijd dient het implantaat vervangen te worden. Na hun gewrichts-vervangende operatie met een implantaat willen patiënten graag actief blijven, iets wat ook door artsen geadviseerd wordt. Dit maakt dat de belasting op het bot en het implantaat verandert. Het bot zal reageren op deze veranderde belasting en zal, afhankelijk van de leeftijd en de gezondheidstoestand van de patiënt, gaan veranderen. Op sommige plaatsen zal het bot

toenemen en op andere plaatsen juist afnemen, waardoor het implantaat vaak niet optimaal vastgroeit. De matige pasvorm van de huidige implantaten leidt op die manier te vaak uiteindelijk tot implantaat falen.

Lichaamsvreemd

Implantaten zijn gemaakt van lichaamsvreemde materialen. Alhoewel de materialen over het algemeen goed verdragen worden, zijn er wel zorgen rondom het vrijkomen van kleine metaaldeeltjes als gevolg van slijtage. Deze metaaldeeltjes kunnen zich opstapelen in het weefsel en leiden tot lokale toxische effecten en ontstekingsreacties.

Infectie van het implantaat

Infectie is een ander belangrijk voorkomend probleem. Geïnfecteerde implantaten integreren niet goed met het lichaam, waardoor het implantaat uiteindelijk losraakt en vervolgens faalt.

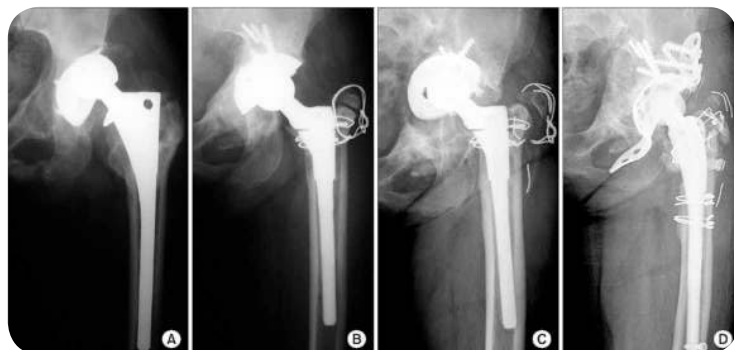
De behandeling van een geïnfecteerd implantaat is lastig, duurt lang en gaat gepaard met hoge kosten. Voordat de infectie wordt vastgesteld, hebben bacteriën de tijd gehad om in grote kolonies te groeien, zowel in het bot als op het implantaat. De kolonies vormen over het algemeen dichte, slijmerige lagen die **biofilms** worden genoemd. Door hun chemische structuur zijn deze biofilms moeilijk te verwijderen of te doordringen met antibiotica. Sommige bacteriën overleven dan en, nadat de antibioticabehandeling is gestopt, steekt de infectie weer de kop op, met uiteindelijk implantaat falen als ongewenst resultaat.

Hersteloperatie na falen van implantaat

Zodra het implantaat faalt, moet het implantaat weer opnieuw worden vervangen in een procedure die

revisie chirurgie wordt genoemd. Bij deze operatie wordt het oude implantaat verwijderd en dient een nieuw implantaat te worden geplaatst. Het verwijderen van een implantaat is een destructief proces, waarbij vaak relatief grote hoeveelheden bot moeten worden weggesneden om het oude implantaat te verwijderen. Naarmate er meer weefsel wordt verwijderd, moet het nieuwe implantaat nog grotere defecten opvullen en is een meer uitgebreide fixatie in het lichaam vereist, tot het punt waarop het niet langer mogelijk is om het implantaat te vervangen en de patiënt blijvend invalide zal blijven.

Op de fotoreeks hieronder is goed te zien hoe in het geval van slijtage steeds meer fixatie nodig is tot dat het implantaat faalt.



(A) Catastrofale slijtage van polyethyleen (PE) en botverlies in heupkom 8 jaar na primaire totale heupprothese plaatsing. (B) Revisie chirurgie met plaatsing nieuw implantaat. (C) Vanwege het losraken van de heupkom werd een nieuwe revisie chirurgie uitgevoerd. (D) Status na revisie chirurgie na 9 jaar.

Tekortkomingen van de huidige generatie implantaten

} De implantaten zijn niet patiënt-specifiek, waardoor de pasvorm niet optimaal is

} Bot groeit niet altijd optimaal vast aan een implantaat

} Implantaten verslijten en gaan slechts beperkt mee

} Een implantaat vervangen is lastig

} Metaal is geen lichaamseigen materiaal en kan leiden tot lokale ontstekingsreacties



Wat is een gewricht nu eigenlijk?

De heup en rug zijn de gewrichten waaraan binnen Prosperos gewerkt is. We geven hier een korte toelichting van deze twee gewrichten.

De heup

De heup is een kogelgewricht. Bij een gewricht komen twee beenderen bij elkaar. Bij de heup zijn dit het bovenbeen en het bekken. Bij de heup wordt de kom gevormd door het bekken. De kop is in feite de kop van het bovenbeen/dijbeen. Een gezond heupgewricht heeft een mooi glad gewrichtsoppervlak. Het kraakbeen zorgt dat de kop van het dijbeen gemakkelijk in de kom kan draaien. Een stevig gewrichtskapsel om de kop en de kom houdt de botstukken bij elkaar. De spieren en pezen die hier omheen liggen zorgen ervoor dat u kunt bewegen.

De rug

De wervelkolom bestaat uit 24 wervels die het ruggenmerg bescherming bieden en de lichaamsromp stabiliteit geven. Het onderste deel van de wervelkolom wordt de lumbale wervelkolom genoemd. Dit deel van de wervelkolom is vaak het slachtoffer van rugpijn. Lage rugpijn kan veroorzaakt worden door overbelasting van de wervelkolom of beknelling. Er ontstaat druk op de zenuwen. Dit is meestal het gevolg van gescheurde of uitstulpende tussenwervelschijven.



2. ambitie

● 2.1 Ambitie Prosperos

De tekortkomingen in de huidige implantaten waren Dr. Chris Arts en zijn team een doorn in het oog. Met de stand van de techniek moesten er toch stappen richting betere implantaat-oplossingen mogelijk zijn. Door de toekenning van het Prosperos-project kreeg hij de kans dit daadwerkelijk te onderzoeken. In het project werd een groot consortium met kennis intensieve partners door hem samengebracht met als ambitie:

} Prosperos levert een significante bijdrage aan vitaal oud worden

} Prosperos ontwikkelt slimme implantaten die ons in staat stellen tot hoge(re) leeftijd actief te bewegen;

} Prosperos verbetert de kwaliteit van leven van de ouder wordende samenleving.

} Prosperos levert een grote bijdrage aan de versterking van de maatschappij, economie en (regeneratieve) geneeskunde

Binnen Prosperos werd vanaf de start zwaar ingezet op een drietal technologieën:

1. Imaging, zoals CT-scans. Met de hoge kwaliteit van scans van nu, ontstaat middels geavanceerde modellen inzicht in de variatie in gewrichten bij diverse groepen patiënten

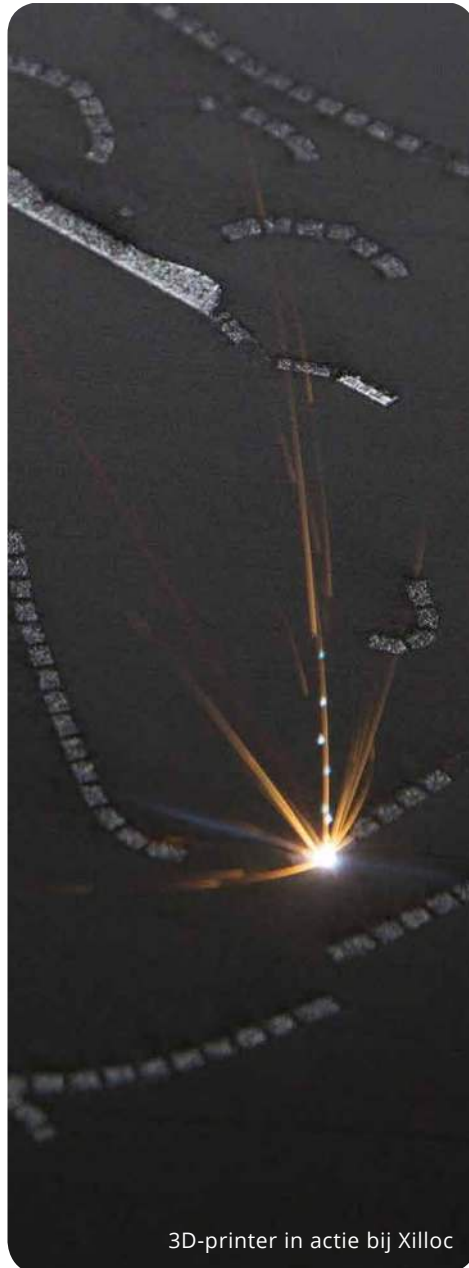
2. De opkomst van **3D-printen** in een (bio)medische setting, waardoor het mogelijk is een unieke pasvorm te produceren en tenslotte

3. De vergaande **kennis en integratie** van deze kennis van imaging, modeling en (bio) materialen en de toepassing ervan in Orthopedie

De unieke mogelijkheden van 3D-print-technieken in geneeskunde bij Xilloc

Driedimensionaal (3D) printen, ook wel "additive layering/ manufacturing" genoemd en is de verzamelnaam voor technieken waarmee driedimensionale objecten gemaakt kunnen worden. De oervorm van 3D-printen bestaat al meer dan 25 jaar, maar de technologie ontwikkeld steeds verder en het gebruik is de laatste jaren sterk toegenomen. Het wordt goedkoper, kwalitatief beter en toegankelijker.

Er wordt dan ook wel gesproken over een nieuwe industriële revolutie. Ondanks dat de techniek nog volop in ontwikkeling is, zijn de mogelijke toepassingen wijdverspreid. Hieronder vallen ook (bio)medische toepassingen. In combinatie met andere innovatieve technieken, zoals organ-on-a-chip, tissue engineering, synthetische biologie en stamcel-technologie, heeft 3D-printing een sterke potentie bij de verbetering van medische zorg met behulp van zogenaamde regeneratieve geneeskunde. Dit draagt ook weer bij aan de 3V's Vervanging, Vermindering en Verfijning van dierproeven.



3D-printer in actie bij Xilloc

2.2 Belofte Prosperos aan de kliniek

Het ultieme einddoel van Prosperos is om te komen tot biodegradeerbare en 3D-printbare implantaten die de botgroei stimuleren en bacterie aanhechting en groei voorkomen.

"Bedenk maar eens wat een enorme voordelen de resultaten van dit unieke project tot gevolg heeft: De patiënt is beter geholpen, doordat het nieuwe implantaat optimaal aansluit op zijn of haar lichaam, hij/zij herstelt sneller en met minder complicaties en het implantaat gaat langer, zo niet levenslang, mee. Vanuit het perspectief van de gezondheidszorg betekent het een beter resultaat met minder operaties en minder nazorg. De kwaliteit van de zorg verbetert en gaat eveneens gepaard met een zorgkostenverlaging voor de maatschappij. Iedereen wint daarbij dus."

Aldus Dr Chris Arts, eindverantwoordelijk voor het samenwerkingsproject Prosperos, namens Maastricht UMC.

Vanwege de gefaseerde aanpak in de ontwikkeling biedt Prosperos al ruim voordat dit doel bereikt wordt patiënten perspectief op functioneel herstel door de ontwikkeling van *gepersonaliseerde bioactieve bot implantaten*.

Deze nieuwe implantaten kennen de volgende verbeteringen ten opzichte van de huidige generatie implantaten:

Optimale pasvorm

Om een betere pasvorm te garanderen zet Prosperos in op 3D-printbare implantaten. Door middel van het scannen op hoge resolutie van het beschadigde gewricht kunnen we de eigen vorm van het gewricht perfect reconstrueren. De implantaten worden daarna exact op maat geprint van het bot(defect).



Foto van een implantaat ontwikkeld door consortium partner 4Web

Hoewel deze 3D-geprinte implantaten zelf nu nog relatief duur zijn, compenseert de tijdwinst tijdens de operatie en een sneller revalidatietraject na operatie de extra implantaatkosten ruimschoots.

Met 3D-printen kunnen we meer doen dan alleen een implantaat maken dat perfect bij de patiënt past. Het geeft ons de mogelijkheid om implantaten 'slimmer' te maken.

Eigen bot-ingroei stimuleren

Dankzij de ontwikkelde en vervolgens geoptimaliseerde open metaal structuur van geprinte implantaten groeit lichaamseigen, nieuw bot hier makkelijk in. Door de snellere bot-ingroei ontstaat ook een betere implantaat fixatie in het bot. Hierdoor herstelt de patiënt niet alleen sneller, ook beleven patiënten langer plezier van hun implantaten. In tegenstelling tot de huidige botimplantaten die een beperkte levensduur van 15 tot 20 jaar hebben gaan de 'slimme' implantaten naar verwachting veel langer mee, zelfs meer dan 30 jaar.

Direct functioneel herstel

3D-printen geeft ons de mogelijkheid om de mechanische eigenschappen van het implantaat aan te passen, aangezien de poreuze structuur zich niet langer gedraagt als een log bulkmateriaal. In plaats daarvan kan het implantaat in bepaalde gebieden stijver worden gemaakt en in andere zwakker, waardoor het veel beter voldoet aan verschillen in lokale mechanische belasting. Hiermee heeft deze nieuwe generatie van 3D-geprinte implantaten een veel grotere mechanische gelijkenis met eigen botten dan de massieve implantaten die nu geplaatst worden. Het lichaam zal dus ook veel sneller gewend zijn aan het nieuwe element. Dit kan de revalidatie tijd na operatie aanzienlijk verkorten.

Voorkomen van infecties

De poreuze structuur creëert ook een veel groter oppervlak en biedt daarmee een vergroot potentieel als medicijnreservoir. Speciale anti-microbiële coatings die ook in dit project ontwikkeld zijn, maken vervolgens infectie preventie mogelijk.

3. project aanpak

● 3.1 Een state-of-the-art projectaanpak

De ontwikkeling van nieuwe, patiënt-specifieke orthopedische implantaten is een bijzonder complexe puzzel. Het vereist een brede multidisciplinaire kennis en begrip van zaken als metallurgie, 3D-printtechnologie, computermodellering, mechanica en dynamica, orthopedie, biologie, regeneratieve geneeskunde, diermodellen en klinische studies.

Om de hoge ambities van het Prosperos project te realiseren was niet alleen een breed, interdisciplinair consortium, met wetenschappers, klinici maar ook industrie-partners noodzakelijk. Het was ook cruciaal om intensief samen te werken, omdat er parallel op vele verschillende onderdelen aan een brede technologieportfolio in diverse ontwikkelingsstadia (TRL's) werd gewerkt. Vanuit het consortium bestond er ook vanwege het maatschappelijk belang een sterke drang om in een zo kort mogelijke tijd te komen tot volwaardige slimme implantaten. Een goed doordachte projectaanpak was cruciaal.

Prof. dr. Lodewijk van Rhijn, hoofd van de afdeling Orthopedie in het Maastricht UMC+ geeft aan:

“Het project Prosperos laat op innovatieve wijze zien hoe we fundamenteel onderzoek naar biomaterialen en celgroei kunnen omzetten in klinische toepassingen voor de patiënt.”

Alle onderdelen die wetenschappelijk vernieuwend zijn (zoals infectiebehandeling d.m.v. coating, gel en het gebruik van botgroei stimulerende elementen) kunnen zo in een later stadium éénzelfde klinische indicatie pad volgen. De ervaring die is opgebouwd met de eerste klinische pilots wordt vervolgens optimaal benut voor het implementeren van de vervolgetrajecten van klinische oplossingen.

In-Silico Onderzoek

Het was de onderzoekers in Prosperos al snel duidelijk dat in silico-modellering een integraal onderdeel van het project zou moeten worden. Niet alleen om de implantaten te ontwerpen en te optimaliseren, maar ook om snel een beter begrip te krijgen van alle mechanische en biologische, zoals botafzetting en reactie van het immuunsysteem.

In silico – in vitro – in vivo

In vitro, in vivo en in silico zijn de drie soorten experimentele modellen die in biologische en mechanische wetenschapslaboratoria worden gebruikt. Het belangrijkste verschil tussen in vitro en in vivo is dat in vitro verwijst naar de experimentele procedures die buiten een levend organisme worden uitgevoerd, terwijl in vivo verwijst naar de experimentele procedures die binnen een levend organisme worden uitgevoerd.

In silico tenslotte verwijst naar de experimenten die op de computer zijn uitgevoerd. In vivo experimenten worden uitgevoerd onder fysiologische omstandigheden, terwijl in vitro experimenten worden uitgevoerd onder gecontroleerde laboratorium omstandigheden. Zowel in vitro als in vivo experimenten worden uitgevoerd volgens strenge wet- en regelgeving.



4. samen werking

● 4.1 Samenwerkende projectpartners

Intensieve samenwerking

De organisatie van de juiste infrastructuur, met name het creëren van een interdisciplinaire werkomgeving, was essentieel. Om tot effectief onderzoek te komen was intensieve samenwerking tussen de academici met de betrokken industrie partners noodzakelijk. Door samenwerking van het fundamentele onderzoek aan de ene kant en het toegepaste onderzoek aan de andere kant, worden praktische problemen en valkuilen bij het ontwikkelen van een technologie in een vroeg stadiumesignaleerd. In dit kader was de hechte samenwerking tussen de clinici van de Universitaire Medische Centra, de onderzoekers van de Universiteiten en de productontwikkelaars bij de bedrijven zeer waardevol.

Translationeel project

Voor het slagen van een klinische toepassing is het van groot belang dat het product aansluit aan de behoefte van de patiënt en clinicus, en dat clinici bereid zijn om het nieuw ontwikkelde product te gebruiken. In dit licht gezien is Prosperos als translationeel project binnen de regeneratieve geneeskunde een belangrijke stap voorwaarts geweest richting concrete toepassing van 3D-print technologie in ziekenhuizen.

Regeneratieve geneeskunde stimuleert het lichaam om zichzelf te genezen. Het is een veelbelovend onderzoeksterrein, maar vereist een structurele interdisciplinaire samenwerking tussen academische vakgroepen en industriële partners.

● 4.2 Breed, multi-disciplinair consortium

In het consortium participeren naast de lead partner Universiteit Maastricht nog 3 universiteiten (Katholieke Universiteit Leuven, en Uniklinik RWTH Aachen), 2 universitair medisch centra (Maastricht UMC+ en UMC Utrecht) en zes industrie partners (LayerWise NV, Medanex Clinic BVBA, 2Move Implants BV, Xilloc Medical BV, 4WEB EU. B.V en Antleron BVBA).

Samenwerking tussen industriepartners

Dit is altijd een uitdaging in een consortium, zo ook bij Prosperos. Claus van 4WEB hierover:

'Je wilt eigenlijk niets liever dan volledig transparant samenwerken in zo'n mooi project. Maar als MKB-bedrijf in de explosief ontwikkelende markt van 3D-printen is nauwelijks tijd en geld voor patenten. Dus unieke kennis is dan je voornaamste business-asset. Geen wonder dat je terughoudend moet zijn in het delen van jouw unieke kennis als MKB-er.'

Claus geeft aan dat het daarom een bijzondere slimme zet was om bij de start van het project een strikte onderverdeling te maken in klinische indicatie deeldomeinen per industriepartner. Voor 4WEB was dit 'de wervelkolom.'



Samenwerking tussen academie en industrie

'Vanuit MKB wordt dit verschil in perspectief ervaren. Waar de academische partners logischerwijs zijn gefocust op onderzoek, zijn de industriepartners vooral geïnteresseerd in toegepast onderzoek. Op welke wijze kunnen we onze implantanten en/of technieken optimaliseren om deze te verkopen en/of sneller verkoopklaar te maken,' aldus Claus van 4WEB. 'Beiden erkennen elkaar nodig te hebben, juist door het op doen van fundamentele inzichten en het opzetten van een nieuwe workflow wordt unieke kennis opgebouwd voor alle partners. Als MKB-partner is het dan spannend het tot die tijd vol te houden, maar als dat lukt, is je voorsprong ook groter.'

Professor Liesbet Geris van KU Leuven erkent dit verschil. *'De ambitie van Prosperos is translationeel onderzoek, maar je ontkomt niet aan fundamenteel onderzoek. Het niveau in Prosperos was zo hoog dat het voor PhD-studenten uitdagend was. Wij hebben ons als KU Leuven gericht op het simuleren van computermodellen (in-vivo). Wanneer er straks voldoende datapunten zijn ingevoerd gaat ons model leiden tot versnelde implementatie van slimme implantaten omdat de betere mechanische stabiliteit is aangetoond. Het ontwikkelen en vullen van het model kost tijd. Je merkt dat de ene industriepartner hierin meer geduld heeft dan de ander.'*



● 4.3 Resultaten uit samenwerking

Erik Boelen van Xilloc geeft aan:

“Prosperos heeft ons in staat gesteld een beter begrip te krijgen van het ontwerp en het 3D-printproductieproces van roosterstructuren. Het ontwerpen van zgn. conforme roosterstructuren (roosters die het oppervlak volgen) is een behoorlijke uitdaging gebleken. Er moet rekening mee worden gehouden dat deze geproduceerd moeten worden met Selective Laser Melting (SLM) waarbij ondersteunende structuren in het rooster vermijden dienen te worden. Zo wordt het rooster zelfdragend. Met de kennis en ervaring die we hebben opgedaan in het Prosperos-project hebben we een aantal veelbelovende concepten ontwikkeld en zelfs ook al enkele geweldige implantaten geproduceerd voor diverse patiënten die hier nu dolgelukkig mee zijn.”

Claus noemt specifiek het onderzoek dat hij samen opzette

met MUMC. ‘4WEB deelde hun kennis over krachtmodellen bij poreuze implantaten met MUMC, welke op hun beurt op basis hiervan een serie wetenschappelijke tests uitgevoerd om de mate van bot-ingroei te meten.’

Liesbet Geris is tevreden met het ontwikkelde simulatie-model, maar ziet nog een ander heel groot resultaat. *‘Door de projectaanpak is er in Prosperos een nieuwe blauwdruk voor translationeel onderzoek gecreëerd. Dit geeft niet alleen een vliegende start aan een eventueel vervolg op Prosperos, maar is ook toepasbaar op andere onderzoekstrajecten in het nieuwe veld van regeneratieve geneeskunde.’*

Jan Schrooten van Antleron sluit zich hier helemaal bij aan: *‘Het gezamenlijke leerproces heeft er toe geleid dat het complexe pad van medische innovatie van labo tot in de patiënt maximaal efficiënt doorlopen kan worden.’*

😊 4.4 Smoelenboek





Holger Jahr

Uniklinik RWTH Aachen



Ingmar van Hengel

KU Leuven



Iulian Apachitei

TU Delft



Jan Geurts

Maastricht UMC



Mojtaba Barzegari

TU Delft



Nazamin Danéshvar

TU Delft



Paul Willems

Maastricht UMC



Prathyusha Pavanram

Uniklinik RWTH Aachen



Jan Schrooten

Antleron



Jessee Hunt

4WEB Medical



Koen Willemsen

UMC Utrecht



Lennart Scheys

KU Leuven



Raymond Bevers

Maastricht UMC



Saber Amin Yavari

UMC Utrecht



Tom van Vugt

Maastricht UMC



Yageng Li

TU Delft



Liesbet Geris

KU Leuven, University of Liege



Lodewijk van Rhijn

Maastricht UMC



Maarten Sonnaert

Antleron



Michiel Mulier

KU Leuven



Team Medanex

● Persoonlijk verhaal

Mijn onderzoek was gericht op het ontwikkelen van multifunctionele implantaten die zowel antibacteriële als botvormende eigenschappen hebben.

Hiervoor heb ik titanium implantaten gefabriceerd d.m.v. 3D-printen en vervolgens een oppervlaktebehandeling toegepast. Op deze manier hebben we zogenaamde **bio-actieve implantaten** weten te ontwikkelen. De bio-activiteit is aangetoond in het laboratorium en hier laten deze door ons gefabriceerde implantaten veelbelovende resultaten zien.

Ik ben er vooral trots op dat de door ons ontwikkelde implantaten zowel anti-bacterieel als botvormend zijn. Want dit was de ultieme uitdaging voordat we startten. Wanneer deze implantaten straks echt doorontwikkeld zijn, gaan ze uiteindelijk een bijdrage leveren aan verbeterde zorg voor

patiënten. Verder is er dankzij mijn onderzoek nu meer kennis over het fabriceren van bio-actieve botimplantaten. Deze kennis kan in de toekomst gebruikt worden voor het ontwikkelen van nog weer betere implantaten.

Voor mij persoonlijk geldt dat het werken in een dergelijk breed multidisciplinair team nieuw was. En hierdoor erg uitdagend. In het project heb ik vooral intensief samengewerkt met het UMC Utrecht. De samenwerking met de orthopedie en de medische microbiologie maakte het mogelijk om de bio-activiteit van onze implantaten te testen. Graag had ik nog meer samengewerkt met andere partners die aan Prosperos gewerkt hebben buiten mijn eigen werkveld om.

Daarnaast heb ik geleerd om mijn onderzoek te presenteren zowel op internationale wetenschappelijke conferenties als in colleges voor niet-wetenschappers.

Ingmar van Hengel } TU Delft



Het absolute hoogtepunt voor mij persoonlijk was dan ook wel het geven van een college bij de Universiteit van Nederland. Het is in mijn optiek belangrijk dat er een vervolg komt op Prosperos.

Hierin kan de nu opgedane kennis worden gebruikt om een klinisch prototype te ontwikkelen.

5. activiteiten, inzichten en resultaten

● 5.1 Resultaten in vogelvlucht

In vivo afbreekbare metalen

Ontwikkeld } Printen van implantaten in 3 afbreekbare metalen: Magnesium, ijzer en zink

Getest } Degradatie-eigenschappen afbreekbare metalen in vitro

Getest } Mechanische eigenschappen afbreekbare materialen voor en na afbraakperiode

Getest } In vitro toxiciteit metalen en afbraakproducten van metalen

Implantaat optimalisatie

Ontwikkeld } Design workflow voor patiënt specifieke implantaten met inbegrip van microstructuur.

Ontwikkeld } Numeriek gevalideerd geoptimaliseerd Titanium patiënt specifiek implantaat voor heupkom reconstructie studie in klinische patiënten

Ontwikkeld } Numeriek gevalideerd geoptimaliseerd Titanium patiënt specifiek implantaat voor wervelkolom fusie model in schaap

Ontwikkeld } Geoptimaliseerd Titanium patiënt specifiek implantaat voor wervelkolom fusie studie in klinische patiënten

Ontwikkeld } Degradatie model met inbegrip van het gebruik van coatings.

Ontwikkeld } Design van gevalideerd geoptimaliseerd degradeerbaar patiënt specifiek implantaat

Oppervlakte modificatie

Ontwikkeld } Een oppervlakte coating met sterk antibacteriële werking

Ontwikkeld } Een gel waaruit antibacteriële middelen diffunderen die zorgt voor een systeem van langzame afgifte

Ontwikkeld } Een gecombineerd afgifte systeem waarmee zowel bacteriële infecties bestreden kunnen worden als botgroei gestimuleerd wordt

Getest } Biologische evaluatie van de coatings en gels op het gebied van botregeneratie

Getest } Biologische evaluatie van de coatings en gels op het gebied van antimicrobiële werking

Preklinische evaluatie

Ontwikkeld } Bioreactor voor testen van afbreekbare materialen

Ontwikkeld } Bioreactor voor testen van antimicrobiële technologie

Ontwikkeld } Concept bioreactor voor testen van botingroei i.c.m. antimicrobiële technologie

Getest } Antimicrobiële gel technologie in combinatie met poreus titanium in rat model

Getest } Antimicrobiële coating technologie in combinatie met poreus titanium in rat model

Getest } Haalbaarheidsstudie opvolgen wervelkolom bot fusie in schaap model

Getest } Infectiebestrijding rondom metaal implantaat in osteomyelitis konijn diermodel

Getest } Antimicrobiële gel en bot regeneratie technologie in combinatie met poreus titanium in rat model

Getest } Effectiviteit antimicrobiële coating en botingroei rondom metaal implantaat in konijn diermodel

Klinische evaluatie

Ontwikkeld } Patiënt specifiek ontwerp van een heupkom prothese

Getest } Mechanische evaluatie van een nieuw heupkom prothese concept

Ontwikkeld } Ontwerp van evaluatie-prototype wervelfusie prothese

Ontwikkeld } Goedkeuring voor plaatsing van wervelfusieprothese bij de mens

Geïmplementeerd } Plaatsing patiënt specifieke dysplasie prothese bij klinische patiënten (honden)

Geïmplementeerd } Plaatsing van 2 patiënt specifieke spinale implantaten

● 5.2 Een nieuwe werkwijze voor heupkom-reconstructie

In het project werd een vernieuwende workflow ontwikkeld om het acetabulum (heupkom) te reconstrueren, gebaseerd op *statistical shape modelling* (zie toelichting hiernaast). In eerste instantie lijkt het logisch het heup-implantaat te ontwerpen op basis van het spiegelbeeld van de andere heup van de patiënt. Maar als één van de heupen ziek is en vervangen moet worden, is in de meeste gevallen ook de andere heup aangetast, waardoor het vaak niet mogelijk is om op deze manier een implantaat te ontwerpen. Daarnaast zijn er vaak subtiele, maar belangrijke verschillen tussen links en rechts.

De wetenschappers bouwden een geavanceerd model op basis van heup-CT-scans van 150 gezonde proefpersonen. Hieruit werd een 'gemiddelde vorm' van de heup berekend. Uit deze 'gemiddelde vorm' kan de anatomie van de patiënt digitaal gereconstrueerd worden, op basis waarvan vervolgens het nieuwe implantaat wordt ontwikkeld. Dit implantaat wordt zo geconstrueerd dat het precies past op het resterende bot; een patiënt-specifiek implantaat.

Statistical shape modelling

Statistical shape modelling (SSM) is een techniek voor het analyseren van variatie van vorm. Er wordt een set voorbeeldvormen verzameld en een analyse uitgevoerd om de belangrijkste vormvariaties te bepalen. Deze data kan worden gebruikt om een incompleet model te reconstrueren tot een volledig model.

Het is belangrijk dat er voldoende scans beschikbaar zijn omdat met een grote steekproef de betrouwbaarheid van de dataset toeneemt. Zo kan er op basis van overeenkomsten tussen de patiënten, bij een nieuwe patiënt die dezelfde kenmerken heeft (geslacht, leeftijd etc.), toch een goede reconstructie van de heup gemaakt worden.

Workflow statistical shape modelling

Stap 1 }
Data patiënt
verzamen



Stap 2 }
Afleiden 3D
geometrie van
het bot



Stap 3 }
Digitaal
reconstrueren van
het bot defect



Stap 4 }
Computermodel
samenstellen van
het gewricht



Stap 5 }
Ontwerp van
het implantaat
optimaliseren



Stap 6 }
Printen van
geoptimaliseerd
implantaat



De wet van Wolff

Julius Wolff was een Duitse anatoom en chirurg (1836-1902). Wolff beschreef het vermogen van ons skelet om zich aan te kunnen passen aan de manier van belasting. Hij vond uit dat botweefsel speciale cellen bevat die gevoelig zijn voor de mechanische krachten die op het bot in werken.

Daar waar de druk op een bot heel hoog is, begint het bot meer botmassa aan te maken. Maar andersom is ook waar; daar waar (te) weinig druk op het bot is, wordt juist botweefsel afgebroken.

We kunnen dit mooi zien bij sporters, bijv. tennisspelers, waar de belaste slag-arm in botmassa toeneemt of bij astronauten waarbij na een ruimtereis botmassa is afgenomen vanwege gebrek aan druk door de tijdelijke gewichtsloosheid.

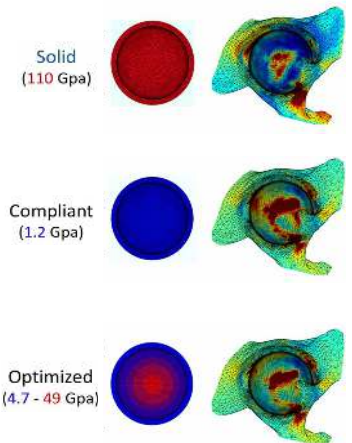
5.3 Betere pasuorm implantaten

Zodra een implantaat aan bot wordt toegevoegd, verandert de belasting op het bot. Sommige delen van het implantaat zullen een hoge belasting op het bot uitoefenen, terwijl andere gebieden door het implantaat juist worden afgeschermd, ook wel stress-shielding genoemd.

Bot is een levend materiaal dat zich aanpast aan de mate van belasting. Nieuw bot zal worden gevormd op plaatsen met hoge belasting en worden verwijderd op plaatsen met weinig tot geen belasting, zoals beschreven door de wet van Wolff (zie toelichting hiernaast). Dit resulteert in botverlies in gebieden die door het implantaat worden afgeschermd, waardoor het implantaat mogelijk sneller losraakt en verslijt.

Door de mechanische krachten, die door het implantaat op het bot worden uitgeoefend, uitvoerig te simuleren, slaagden de wetenschappers er in het implantaatontwerp zo te optimaliseren dat botverlies wordt voorkomen en zelfs de aanmaak van nieuw bot wordt gestimuleerd. 3D printen is de enige mogelijkheid om deze implantaten te produceren.

Implantaat optimalisatie in een heupkom



In de eerste afbeelding van een standaard implantaat uit titanium is te zien dat er relatief veel blauwe gebieden ontstaan in de simulatie, wat duidt op een lage belasting.

In een theoretisch implantaat gemaakt van HDPE (een plastic), is de belasting op het bot veel beter verdeeld (veel rood, weinig blauw).

In het laatste plaatje het geoptimaliseerde 3D-geprinte implantaat, wat leidt tot veel minder blauw en meer rood. Het implantaat belast de heupkom gelijkmatiger en zal dus een langere levensduur hebben.

● 5.4 Een goed doordacht implantaat ontwerp voor de wervelkolom

Spinale fusie, het aaneengroeien van 2 of meer wervels, wordt uitgevoerd om problemen met de wervelkolom te verlichten, in het geval van een misvorming, zoals scoliose, de stabiliteit in de rug te verbeteren of rugpijn te verminderen. Tijdens deze operatie wordt de tussenwervelschijf verwijderd en wordt een implantaat tussen de twee wervels geplaatst. Om fusie te bevorderen, wordt het implantaat gevuld met bot. Meestal wordt hiervoor het bot uit de bekkenkam van de patiënt zelf gebruikt. Er zijn verscheidende problemen met de huidige klinische behandeling. Soms bereiken de wervels geen fusie en wordt het donorbot geresorbeerd. En omdat donorbot op een andere plaats in het lichaam wordt weggehaald, kunnen zich op deze plaats ook complicaties ontwikkelen. Prosperos heeft dit opgelost.



Projectpartner 4WEB Medical heeft een *nieuwe generatie implantaten* ontwikkeld, waarvoor geen donorbot nodig is. Om het gedrag van deze implantaten in het lichaam beter te kunnen voorspellen, is een nieuw model van de wervelkolom gebouwd, mede gebaseerd op werk dat is gedaan in een eerder Europees FP7-project, MySpine. Dit model simuleert de krachten die werken op een implantaat. De resulterende spanningen in het implantaat kunnen worden berekend en het implantaat kan worden geoptimaliseerd om botgroei te bevorderen.

● 5.5 Ontwerpen van implantaten voor een specifieke toepassing

Er is binnen Prosperos ook een gepersoniseerd titanium implantaat ontwikkeld voor de behandeling van heupdysplasie, een veel voorkomende aandoening bij mensen en rashonden, waarbij de heupkop uit de heupkom kan glijden. Hiervoor is een nieuw implantaat ontwikkeld. Optimalisatie van dit implantaat gebeurde door het bewegingsbereik van het bovenbeen en de extra dekking van de heupkop door het implantaat te simuleren.

Om het geoptimaliseerde implantaat te valideren zijn dierproeven uitgevoerd. Doel was om de effectiviteit en veiligheid van het implantaat te testen in een levend lichaam. Na een herstelperiode van drie maanden hadden alle dieren een normaal looppatroon, wat de effectiviteit van het implantaat aantoonde. Na zes maanden kon geen kraakbeenschade worden waargenomen, wat aantoont dat het implantaat veilig is.

Momenteel loopt er nog een klinische proef, waarbij 20 honden met deze implantaten worden behandeld. Hoewel deze test officieel buiten het bereik van Prosperos valt, zullen de implantaten, indien succesvol, ook worden goedgekeurd voor toepassing bij menselijke patiënten!

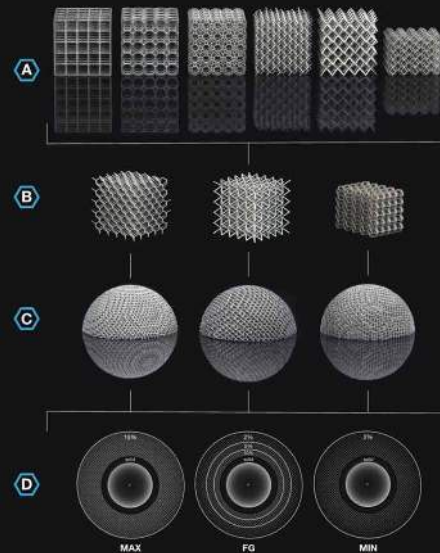
● 5.6 3D-geprinte vervormbare implantaten

De behandeling van grote defecten blijft een van de meest uitdagende aspecten bij revisie van totale heupprothesen.

Vaak gaan deze reconstructies kort na de operatie alweer kapot. Dit wordt onder meer veroorzaakt door het ontbreken van botingroei, een belasting op het bot die afwijkt van de normale situatie en stress-shielding. In een poging om heuprevisies langer te laten meegaan, is er een nieuwe heupkom met een plastisch vervormbare laag onderzocht. De plastisch vervormbare laag van deze nieuwe heupkom is vervormbaar tijdens het inbrengen heeft zo het vermogen het ontstane defect in de heupkom volledig te vullen. Dit zou de stress-shielding moeten verminderen en botingroei moeten stimuleren.

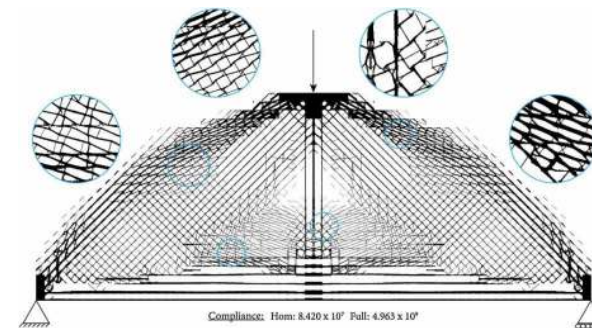
Op basis van CT-scans zijn vijf heupkomcups met een

vervormbare laag ontworpen en 3D-geprint. Alle vijf heupkomcups werden in synthetische heupen geplaatst. Hiervan werden vervolgens opnieuw CT-scans gemaakt. Deze scans vertoonden daadwerkelijk een vervorming van de poreuze laag bij het inbrengen.



Een overzicht van de ontwerpkeuzes. (A) De 6 verschillende types vervormbare structuren. (B) Drie structuren zijn gekozen om te verwerken in de vervormbare implantaten (C-D).

De heupkomcups zijn vervolgens getest door middel van een gesimuleerde loopbelasting. Geen enkele cup vertoonde enige teken van mechanisch defect. Ook zat deze cup net zo vast tijdens de testcycli als andere niet-gecementeerde cups. Alhoewel nog niet klaar voor toepassing in patiënten is dit een veelbelovend concept. 3D-printen wordt in dit geval gebruikt om generieke implantaten te maken die zich tijdens de implantatie exact vormen naar de anatomie van de patiënt, waardoor er toch een gepersonaliseerd implantaat in de patiënt achterblijft.



Weergave van grafiek waarop gemeten werd hoe implantaat zich gedraagt onder druk. TU Delft

● 5.7 Verminderen kans op infectie en het stimuleren bot-regeneratie

Hoewel de vorm en het materiaal van het implantaat het mechanische gedrag bepalen, is het oppervlak van het implantaat dat echt in contact staat met het lichaam. Dit oppervlak kan op verschillende manieren worden behandeld om de interactie tussen het implantaat en het lichaam te optimaliseren. Een gemodificeerd oppervlak kan botgroei verbeteren, bacteriële hechting remmen of worden gebruikt als reservoir voor medicijnen, bijvoorbeeld botgroei-stimulerende of anti-microbiële verbindingen.

De meeste tot nu toe beschikbare oppervlaktebewerkingen hadden twee belangrijke beperkingen. Ten eerste boden ze meestal slechts één enkele functionaliteit (ofwel verbeterde botregeneratie ofwel antibacterieel gedrag). Ten tweede is de snelheid van medicijnafgifte niet gelijkmatig, waarbij een sterke initiële piek gevolgd wordt door langer aanhoudende lage afgifte.

Laag-voor-laag coating

In het project zijn verschillende oppervlaktebehandelingen onderzocht, die zowel antibiotica als botgroei-stimulerende stoffen bevatten. Op deze wijze zijn we erin geslaagd de botweefselregeneratieprestaties van de implantaten te verbeteren en tegelijk het risico van implantaat-gerelateerde infecties te minimaliseren. Deze laag-voor-laag coating is opgebouwd uit lagen van verschillende stoffen en zorgt voor een langzame en effectieve afgifte van zowel een antibioticum (in dit geval vancomycine) als botgroei-stimulerende eiwitten, (in dit geval BMP-2).



Impressie van de werking van PEO-behandeling

PEO behandeling

Door een hoge stroom toe te passen op een implantaat dat is ondergedompeld in een geleidend bad, dat verschillende metalen nanodeeltjes bevat, groeit

de oxidelaag van het metaal, terwijl tegelijkertijd de metalen nanodeeltjes worden opgenomen. De nanodeeltjes die zijn getest zijn onder meer zilver, dat een antimicrobiële werking heeft,

● 5.8 Bioreactor

Het traject om nieuw ontwikkelde materialen toe te kunnen passen in de patiënt is kostbaar en duurt lang. Dit wordt veroorzaakt door de noodzaak om nieuwe ontwikkelingen eerst uitvoerig in het lab (in vitro) te testen en daarna in dieren en uiteindelijk mensen (in vivo).

In dit project is een start gemaakt met de ontwikkeling van nieuwe bioreactoren, die een meer met de mens vergelijkbare omgeving in vitro nabootsen. Het doel is om daarmee beter te voorspellen hoe implantaten zich uiteindelijk in het lichaam gaan gedragen.

Een eerste proof-of-principle is geleverd voor botweefsel. In de bioreactor is het mogelijk om een weefsel te creëren dat veel meer lijkt op echt bot. Het botweefsel groeit in kleine kamers in 3 dimensies, waarbij een constante vloeistofstroom voedingsstoffen aanvoert en afvalstoffen wegvoert.

Ook zorgt deze vloeistofstroom voor mechanische belasting op het weefsel, wat van essentieel belang is voor de ontwikkeling van gezond botweefsel.

Daarnaast bieden deze bioreactoren de mogelijkheid om al weefsel op implantaten te laten groeien, een proces genaamd biofunctionalisatie, waarmee na plaatsing in het lichaam het genezingsproces beter en sneller moet kunnen verlopen. Het bioreactorconcept zal in een vervolgproject verder uitgewerkt moeten worden, voordat toepassing als high-throughput screeningsmodel en/of biofunctionalisatiereactor in gevalideerd kunnen worden.



● 5.9 Preklinisch onderzoek naar implantaat functioneren en scantechnieken

Binnen het Prosperos project is een internationaal preklinisch project opgezet en uitgevoerd. De door 4WEB geproduceerde nieuwe implantaten zijn hierin getest en vergeleken met de plastic implantaten die momenteel standaard gebruikt worden in de kliniek. De operaties zijn uitgevoerd bij projectpartner Medanex door een specialist uit het academisch ziekenhuis Maastricht. Op deze manier konden alle expertises en mogelijkheden uit het consortium optimaal benut worden.

Na het ondergaan van de operatie heeft er transport plaatsgevonden zodat er PET/CT scans gemaakt konden worden van de implantaten. Met deze innovatieve techniek hebben wij bekeken in hoeverre deze scans in de humane

kliniek toegepast kunnen worden om de botgroei binnen een patiënt te kunnen monitoren over de tijd. Door dit eerst in een preklinisch model te doen, hebben wij veel nieuwe inzichten gekregen in het maken en interpreteren van dit soort scans.

Daarnaast hebben wij door middel van mechanische testen en microscopische analyses de botgroei rondom de nieuwe implantaten grondig kunnen bekijken. Uit deze testen bleek dat de nieuw geproduceerde implantaten inderdaad een positief effect kunnen hebben op de botgenezing. Voor de toekomst zal klinisch onderzoek uitgevoerd moeten worden om de daadwerkelijke effecten van deze nieuwe implantaten in de humane kliniek te meten.

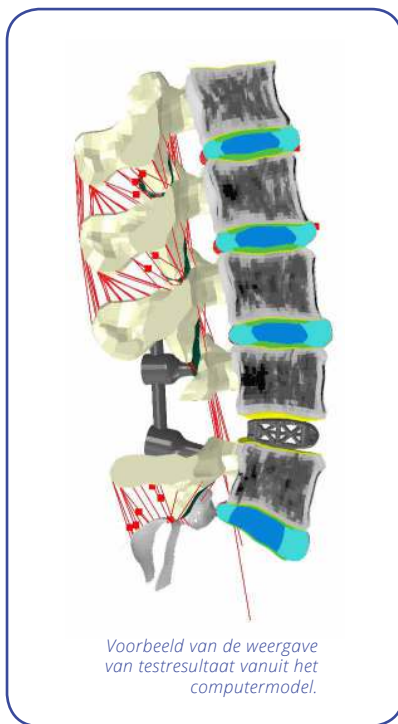
● 5.10 Patiënt-specifieke computermodellen van de onderrug voor het doorrekenen van implantaten

In een voorgaand Europees project (MySpine) zijn patiënt-specifieke computermodellen ontwikkeld uit een database van patiënten die last hadden van onderrugpijn. Deze modellen zijn in het huidige Prosperos project verder ontwikkeld om de mogelijke chirurgische ingreep te simuleren.

Aan de hand van deze computersimulaties kunnen wij analyseren wat per patiënt de invloed van de operatie op de bewegelijkheid van de onderrug zal worden. Tevens voorspellen deze simulaties wat voor krachten het implantaat zal ondervinden gedurende dagelijkse bewegingen van de rug.

Binnen het Prosperos project is onderzocht hoe deze krachten op het grensvlak van implantaat en nieuw bot eruit zien. Door middel van de patiënt-specifieke modellen is eerst bekeken hoe deze krachten verschillen tussen de patiënten.

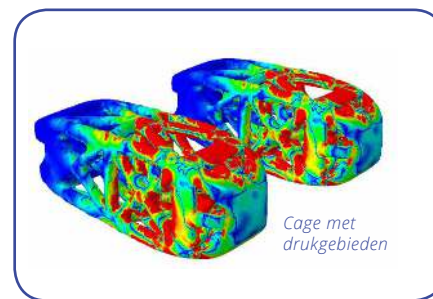
Daarnaast hebben we de gevonden krachten op het implantaat vergeleken met waarden die vanuit biologisch en mechanisch oogpunt wenselijk zijn voor een optimale heling en stabiliteit van de geopereerde rug.



Ook de invloed van handmatige handelingen, zoals het inzetten van het implantaat, worden gevarieerd en onderzocht in de huidige computermodellen. In de toekomst zullen deze modellen gebruikt kunnen worden om voorafgaand aan een mogelijke operatie het juiste implantaat te kunnen bepalen. Door patiënt-



specifieke eigenschappen in te bouwen en te evalueren in het model, kan een implantaat vooraf doorgerekend worden. Voor verdere optimalisatie van de operatie, kan het uiteindelijke implantaat design bepaald worden aan de hand van de computermodellen en haar output.



5.11 Eerste klinische resultaten geboekt!

Twee succesvolle behandelingen

Tijdens het project werden twee patiënten behandeld met behulp van technologie die binnen het project werd ontwikkeld. Deze operaties konden worden uitgevoerd onder ziekenhuisvrijstelling, aangezien ze een laatste redmiddel waren voor deze patiënten. Beide procedures zijn succesvol afgerond, wat het potentieel van de technologie voor patiënten aantoont.



Samenwerking dierenkliniek

De afdeling orthopedie van het UMC Utrecht werkt nauw samen met de dierenkliniek. Tijdens het project werden verschillende dieren behandeld met gepersonaliseerde 3D-geprinte implantaten. Twee honden kregen een schedelimplantaat en een neushoornvogel kreeg een nieuwe hoorn, een deel van zijn snavel.



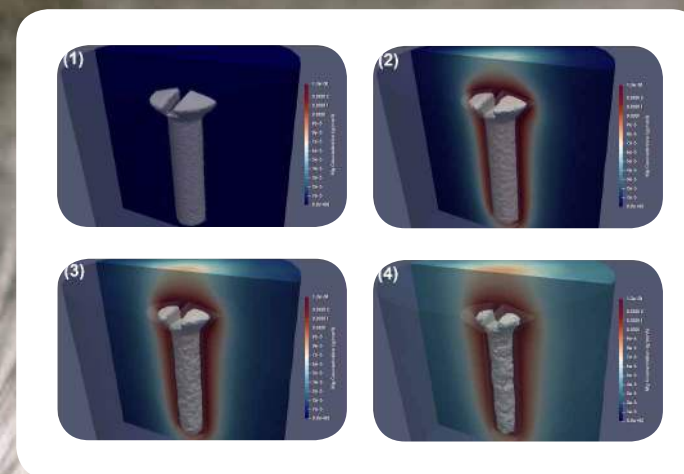
● 5.12 Op weg naar volledig afbreekbare implantaten

In het lichaam worden oxidatieprocessen gebruikt om vreemde voorwerpen te verwijderen. De afbraak van metaal is zo'n oxidatieproces. In theorie maakt dit een afbreekbaar implantaat mogelijk. Hoewel alle metalen kunnen oxideren, varieert de snelheid waarmee dit gebeurt enorm. In het algemeen geldt dat hoe edeler een metaal is, hoe langzamer de oxidatie zal optreden. Een belangrijke factor daarbij, is de doorlaatbaarheid van het metaaloxide. In het geval van titanium, een onedel metaal dat snel oxideert, is het op het oppervlak gevormde titaniumoxide ondoordringbaar voor zuurstof. Dit voorkomt dat het onderliggende metaal verder afgebroken kan worden.

Hoewel afbreekbare biomaterialen niet nieuw zijn, zijn ze dit zeker wel in de context van orthopedische implantaten. Vanwege de mechanische eisen die aan orthopedische implantaten

worden gesteld over tijd, zijn eigenlijk alleen metalen geschikt om ze te vervaardigen. Er zijn verschillende metaalkandidaten geselecteerd die een zuurstof-doorlatend oxide produceren, in dit geval magnesium, zink en ijzer. De productie van implantaten van deze materialen is mogelijk met 3D-printen, hoewel dit moet gebeuren in een atmosfeer zonder zuurstof, omdat anders het metaalpoeder tijdens het printen zou ontbranden.

Al het geteste materiaal bleek afbreekbaar te zijn, met verschillende oxidatiesnelheden. Zink bleek de meest veelbelovende kandidaat te zijn voor afbreekbare orthopedische implantaten. Zink en zinkoxide worden goed verdragen door menselijke botcellen, de mechanische eigenschappen vallen binnen de eisen voor orthopedische implantaten en de afbraaksnelheid is relatief laag.



● Persoonlijk verhaal

Saber Amin Yavari is werkzaam als onderzoeker bij UMC Utrecht. Saber deelt met ons zijn ervaringen gedurende Prosperos.

Ik heb samen met mijn collega's gewerkt aan de ontwikkeling van een range van verschillende coating-systemen. Deze coatings hebben als doel te voorkomen dat het implantaat geïnfecteerd raakt na plaatsing. Verder willen we graag coatings zien die botgroei stimuleren. Ik ben tevreden met onze vooruitgang en ben ervan overtuigd dat ons werkpakket een belangrijke bijdrage heeft geleverd aan de ambities zoals deze binnen Prosperos gesteld zijn. Andersom geldt overigens ook dat ik zie dat Prosperos een positieve impact heeft gehad op het kennisniveau binnen onze organisatie.

Door Prosperos zijn we als UMC Utrecht in staat geweest nieuwe onderzoekslijnen op het gebied van implantaat gerelateerde infectie op te zetten. De kennis die voortvloeit uit dit onderzoek ondersteunt op dit moment

vervolgens het onderzoek binnen andere universiteiten in diverse opzichten. Zo heb ik in Prosperos intensief samengewerkt met Professor Zadpoor's group op de TU in Delft. Verder heb ik veel interessante mensen ontmoet.

Met name met de collega's in Maastricht en Leuven wil ik in de nabije toekomst meer gaan samenwerken. Persoonlijk vind ik het jammer dat de industrie-partners niet intensiever mee hebben gewerkt aan ons onderzoek. Hier had voor ons beiden wellicht nog meer uitgehaald kunnen worden.

Ik heb het projectmanagement vanuit de Prosperos organisatie als erg goed en efficiënt ervaren. De samenwerking lag op een dermate hoog inhoudelijk niveau dat sommige partners het soms lastig leken te vinden om bij te benen. Voor mij persoonlijk geldt dat het multi-disciplinaire karakter van Prosperos me de kans heeft geboden mezelf enorm te ontwikkelen.

Saber Amin Yavari } UMC Utrecht

Ik heb geleerd van microbiologen, immunologen, biologen en orthopedische chirurgen. Dit is essentieel om het domein van biomaterialen verder te ontwikkelen. Ik wil hier graag in verder ontwikkelen.

Academisch gezien heeft Prosperos dan ook veel voor mij gebracht. We hebben maar liefst 7 onderzoeks en review papers gepubliceerd, welke ongelofelijk vaak zijn gedownload en geciteerd. Dit geeft wel aan hoe academisch relevant Prosperos is. Voor mij is de volgende stap nu de translatie van onze wetenschappelijke bevindingen in de kliniek. Dit is een van mijn grote ambities nu. Ik hoop dat er een vervolg komt in de vorm van Prosperos II. Hierin zouden we op basis van alle inzichten uit Prosperos I verder kunnen focussen op pre-klinische en klinische studies, welke worden ingezet ten behoeve van de patient en de maatschappij.



6. communicatie

● 6.1 Professionele communicatie-aanpak

In een ambitieus interdisciplinair consortium is zowel interne als externe communicatie van groot belang voor effectieve samenwerking en disseminatie van resultaten. Binnen Prosperos werd dit al op voorhand onderkend en is een communicatie strategie bedacht en geïntegreerd tijdens de opzetfase van het project.

Om communicatie continue onder de aandacht te houden is een communicatiemanager aangesteld. Tijdens de project kick-off is een communicatiesessie georganiseerd met alle projectpartners waarbij uitvoerig stil werd gestaan bij de waarden van het consortium? Op basis van de gemeenschappelijke ontwikkelde projectvisie ontstond draagvlak waardoor disrupties en onduidelijkheden minimaal zijn geweest. De uitkomst van de sessie is vastgelegd in een project positioneringsstrategie.

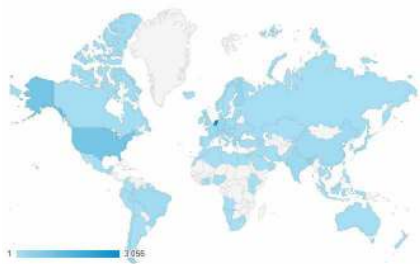
Verder werd er twee keer per jaar een consortiummeeting georganiseerd waarbij naast alle inhoudelijke zaken, communicatie steevast een agendapunt was. Vanuit Prosperos is er een actieve communicatie nagestreefd. Zo is er geïnvesteerd in een herkenbare identiteit door de ontwikkeling van een logo met bijpassende huisstijl.

Een belangrijke les die getrokken kan worden naar aanleiding van dit project is dat het professioneel en structureel organiseren van communicatie zorgt voor veel meerwaarde ten behoeve van het werken vanuit een gedeelde visie, samenwerking en disseminatie van projectresultaten. Het goed organiseren van communicatie management vergroot de effectiviteit van het projectbudget aanzienlijk.

● 6.2 Online presence

Er is een professionele interactieve projectwebsite ontwikkeld, zowel Nederlands- als Engelstalig, waarop voor geïnteresseerden veel informatie te vinden was: www.prosperosinterreg.eu

Deze website zal het komende jaar ook in de lucht blijven. Op onze projectwebsite was naast veel informatie over de achtergrond van het project ook alle relevante actuele informatie te vinden, zoals het laatste nieuws, de posters tijdens congressen en alle direct aan Prosperos verschenen wetenschappelijke publicaties.



In totaal hebben ruim 80.000 bezoekers de website bezocht, Vanzelfsprekend trokken we de meeste bezoekers uit in onze eigen regio te weten België en Nederland, maar ook vanuit de United States ontvingen we regelmatig bezoek.

Ook was Prosperos onder de onder de toepasselijke naam @smartimplant op Twitter. Hier werd het relevante nieuws over Prosperos en haar partners gedeeld met de buitenwereld. Prosperos wordt gevolgd door 70 trouwe volgers en verspreidden ruim 150 tweets in het netwerk van Prosperos en daarbuiten. Er is voor gekozen dat de werkpakketleiders onder hun eigen naam relevante nieuwsfeiten deelden op LinkedIn.

Eerste tweet vanuit Prosperos @smartimplant



● 6.3 Activatie en disseminatie

Prosperos ontwikkelde communicatie-middelen om het project te presenteren op congressen, seminars, workshops, open dagen en colleges.

Naast de opvallende Prosperos beursstand hebben we ook banieren, posters en stickers uitgegeven om het Prosperos project en haar resultaten (inter) nationaal onder de aandacht te brengen. Tijdens (inter)nationale

congressen presenteerden onze onderzoekers hun werkzaamheden aan een brede, geïnteresseerde groep professionals aan de hand van eigen beursposters.

Deze posters waren een uitstekende leidraad tijdens pitches aan toehoorders. Een overzicht van deze posters is te vinden op: prosperosinterreg.eu/posters/



● 6.4 Project video

Een mooie inkijk in het Prosperos project is te zien via onderstaande links / QR codes. In deze video, geproduceerd door de Provincie Limburg, legt projectleider Chris Arts duidelijk uit wat de meerwaarde van Prosperos is voor de regio Limburg en ver daarbuiten.

<https://vimeo.com/472664434/0d2c8a0703>



6.5 Wetenschappelijke publicaties

De wetenschappelijke relevantie van Prosperos vindt ook weerslag in onderstaande lijst van publicaties welke de Prosperos-onderzoekers hebben behaald in vooraanstaande wetenschappelijke tijdschriften

Functionality-packed additively manufactured porous titanium implants 07-06-2020 / Elsevier / I.A.J. van Hengel, F.S.A. Gelderman, S. Athanasiadis, M. Minneboo, H. Weinans, A.C. Fluit, B.C.J. van der Eerden, L.E. Fratila-Apachitei, I. Apachitei, A.A. Zadpoor

Biofunctionalization of selective laser melted porous titanium using silver and zinc nanoparticles to prevent infections by antibiotic-resistant bacteria 04-03-2020 / Acta Biomaterialia / I.A.J. van Hengel, N.E. Putra, M.W.A.M. Tierolf, M. Minneboo, A.C. Fluit, L.E. Fratila-Apachitei, I. Apachitei, A.A. Zadpoor

Additively manufactured functionally graded biodegradable porous zinc 21-02-2020 / Biomaterials Science / Y. Li, P. Pavanram, J. Zhou, K. Lietaert, F. S. L. Bobbert, Yusuke Kubo, M. A. Leeflang, H. Jahr, A. A. Zadpoor

Self-defending additively manufactured bone implants bearing silver and copper nanoparticles 21-02-2020 / Journal of Materials Chemistry B / I. A. J. van Hengel, M. W. A. M. Tierolf, V. P. M. Valerio, M. Minneboo, A. C. Fluit, L. E. Fratila-Apachitei, I. Apachitei and A. A. Zadpoor

Mechanical performance of auxetic meta-biomaterials 30-01-2020 / Elsevier / I.H.M.A. Kolken; K.Lietaert: T.van der Sloten; B.Pouran; A.Meynen; G.Van Loock; H.Weinans; L.Scheys; A.A.Zadpoor

Substrate curvature as a cue to guide spatiotemporal cell and tissue organization 06-01-2020 / Elsevier / Sebastien J.P.Callens Rafael J.C. Uyttendaele Lidy E. Fratila-Apachitei Amir A. Zadpoor

3D Printing of Large Areas of Highly Ordered Submicron Patterns for Modulating Cell Behavior 03-12-2019 / ACS Applied Materials & Interfaces / M. Nouri-Goushki*M. J. Mirzaali. AngeloniD. FanM. MinnebooM. K. GhatkesarU. StauferL. E. Fratila-ApachiteiA. A. Zadpoor

Additively manufactured biodegradable porous zinc 19-10-2019 / Elsevier / Y.Li P.Pavanram J.Zhou K.Lietaert P.Taheri W.Li H.San M.A.Leeflang J.M.C.Mol H.Jahr A.A.Zadpoor

Challenges in the design and regulatory approval of 3D-printed surgical implants: a two-case series 23-07-2019 / Lancet Digital Health 2019 / Koen Willemsen, Razmara Nizak, Herke Jan Noordmans, René M Castelein, Harrie Weinans, Moyo C Kruyt

A Novel Treatment for Anterior Shoulder Instability 17-07-2019 / THE JOURNAL OF BONE & JOINT SURGERY / Koen Willemsen, MD, Thomas D. Berendes, MD, Timon Geurkink, MD, Ronald L.A.W. Bleys, PhD, MD, Marius A. Leeflang, MSc, Harrie Weinans, PhD, René M. Castelein, PhD, MD, Rob G.H.H. Nelissen, PhD, MD, and Bart C.H. van der Wal, PhD, MD

Simultaneous Delivery of Multiple Antibacterial Agents from Additively Manufactured Porous Biomaterials to Fully Eradicate Planktonic and Adherent Staphylococcus aureus S. Bakhshandeh, Z. Gorgin Karaji, K. Lietaert, A.C. Fluit, C.H.E. Boel, H.C. Vogely, T. Vermonden, W.E. Hennink, H. Weinans, A.A. Zadpoor, S. Amin Yavari, , ACS Applied Materials & Interfaces 9(31) (2017) 25691-25699.

Similarities for the Human Shoulder and Hip Joint Berendes TD, Geurkink T, Willemsen K, Weinans H, Castelein RM. Labral (pathologic); Open Access J Ortho. 2018;1:101.

Implementation of a semiautomatic method to design patient-specific instruments for corrective osteotomy of the radius Caiti G, Dobbe JGG, Loenen ACY, Beerens M, Strackee SD, Strijkers GJ, Streekstra GJ.. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2019 May;14(5):829-840.

Non-auxetic mechanical metamaterials. de Jonge, C. P., Kolken, H., & Zadpoor, A. A. (2019). Materials, 12(4), 635.

Bactericidal coating to prevent early and delayed implant-related infections. Journal of Controlled Release 326 (2020) 38-52. F. Jahanmard, M. Croes, M. Castilho, A. Majed, M.J. Steenbergen, K. Lietaert, H.C. Vogely, B.C.H. van der Wal, D.A.C. Stapels, J. Malda, T. Vermonden, S. Amin Yavari,

Selective laser melting porous metallic implants with immobilized silver nanoparticles kill and prevent biofilm formation by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Biomaterials 140 (2017) 1-15. I. A. J. van Hengel, M. Riool, L.E. Fratila-Apachitei, J. Witte-Bouma, E. Farrell, A.A. Zadpoor, S.A.J. Zaat, I. Apachitei,

Self-defending additively manufactured bone implants bearing silver and copper nanoparticles. J Mater Chem B 8 (2020) 1589-1602. I.A.J. van Hengel, M. Tierolf, V.P.M. Valerio, M. Minneboo, A.C. Fluit, L.E. Fratila-Apachitei, I. Apachitei, A.A. Zadpoor,

Biofunctionalization of selective laser melted porous titanium using silver and zinc nanoparticles to prevent infections by antibiotic-resistant bacteria. Acta Biomater 107 (2020) 325-337. I.A.J. van Hengel, N.E. Putra, M. Tierolf, M. Minneboo, A.C. Fluit, L.E. Fratila-Apachitei, I. Apachitei, A.A. Zadpoor,.

A multi-scale modelling framework combining musculoskeletal rigid-body simulations with adaptive finite element analyses, to evaluate the impact of femoral geometry on hip joint contact forces and femoral bone growth. PLoS One. 2020 Jul 23;15(7) Kainz H, Killen BA, Wesseling M, Perez-Boerema F, Pitto L, Garcia Aznar JM, Shefelbine S, Jonkers I.

Additively manufactured space-filling meta-implants. (ready for submission, waiting for patent) Kolken, H. M. A., de Jonge, C. P., van der Sloten, T., Fontecha Garcia, A., Pouran, B., Willemsen, K., Weinans, H., Zadpoor, A. A. (2020).

Fatigue performance of auxetic meta-biomaterials. (writing in progress) Kolken, H. M. A., Fontecha Garcia, A., Du Plessis, A., Rans, C., Mirzaali, M. J., Zadpoor, A. A.,

Mechanical performance of auxetic meta-biomaterials. Journal Of The Mechanical Behavior Of Biomedical Materials, Art.No. 103658. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.103658 Open Access Kolken, H., Lietaert, K., van der Sloten, T., Behdad, P., Meynen, A., Van Loock, G., Weinans, H., Scheys, L., Zadpoor, A.A. with Kolken, H. (corresp. author) (2020).

Peptide Enhanced Bone Graft Substitute Presents Improved Short-Term Increase in Bone Volume and Construct Stiffness Compared to Iliac Crest Autologous Bone in an Ovine Lumbar Interbody Fusion Model. Global Spine J. 2021 Jan 7:2192568220979839. Loenen ACY, Connor J, Johnson S, Davis K, Hannigan N, Barnes T, Arts JJ, van Rietbergen B.

Misaligned spinal rods can induce high internal forces consistent with those observed to cause screw pullout and disc degeneration. Spine J. 2021 Mar;21(3):528-537. Loenen ACY, Noriega DC, Ruiz Wills C, Noailly J, Nunley PD, Kirchner R, Ito K, van Rietbergen B.

Data on a rat infection model to assess porous titanium implant coatings. Data in Brief 21 (2018) 1642-1648. M. Croes, H. de Visser, B.P. Meij, K. Lietaert, B.C.H. van der Wal, H.C. Vogely, A.C. Fluit, C.H.E. Boel, J. Alblas, H. Weinans, S. Amin Yavari,

Antibacterial and immunogenic behavior of silver coatings on additively manufactured porous titanium. Acta Biomaterialia 81 (2018) 315-327. M. Croes, S. Bakhshandeh, I.A.J. van Hengel, K. Lietaert, K.P.M. van Kessel, B. Pouran, B.C.H. van der Wal, H.C. Vogely, W. Van Hecke, A.C. Fluit, C.H.E. Boel, J. Alblas, A.A. Zadpoor, H. Weinans, S. Amin Yavari,

Accurate reconstructions of pelvic defects and discontinuities using statistical shape models. Computer Methods In Biomechanics And Biomedical Engineering doi: 10.1080/10255842.2020.1784404 Meynen, A., Matthews, H., Nauwelaers, N., Claes, P., Mulier, M., Scheys, L. with Meynen, A. (corresp. author) (2020).

Layer by layer coating for bio-functionalization of additively manufactured meta-biomaterials Additive Manufacturing 32 (2020) 100991.S. Amin Yavari, M. Croes, B. Akhavan, F. Jahanmard, C.C. Eigenhuis, S. Dadbakhsh, H.C. Vogely, M.M. Bilek, A.C. Fluit, C.H.E. Boel, B.C.H. van der Wal, T. Vermonden, H. Weinans, A.A. Zadpoor,

Electrophoretic deposition: a versatile tool against biomaterial associated infections Journal of Materials Chemistry B 6(8) (2018) 1128-1148.S. Bakhshandeh, S. Amin Yavari,

Determination of pre-arthropathy scapular anatomy with a statistical shape model – Part I: Rotator Cuff Tear arthropathy. Journal Of Shoulder and Elbow Surgery. (In-press)Verhaegen, F., Meynen, A., Matthews, H., Claes, P., Debeer, P., Scheys, L. with Verhaegen, F. (joint first author), Meynen, A. (joint first author).

A Novel Treatment for Anterior Shoulder Instability: A Biomechanical Comparison Between a Patient-Specific Implant and the Latarjet Procedure; The Journal of bone and joint surgery. American volume. 2019 Jul 17;101(14):e68.Willemsen K, Berendes TD, Geurkink T, Bleys RL, Leeflang MA, Weinans H, Castelein RM, Nelissen RG, van der Wal BC.

Long-term outcomes of the hip shelf arthroplasty in adolescents and adults with residual hip dysplasia: a systematic review; Acta Orthopaedica. 2020 Apr 1:1-7. Willemsen K, Doelman CJ, Sam AS, Seevinck PR, Sakkers RJ, Weinans H, van Der Wal BC.

Challenges in the design and regulatory approval of 3D-printed surgical implants: a two-case series; The Lancet, Digital Health. 2019 Aug 1;1(4):e163-71.Willemsen K, Nizak R, Noordmans HJ, Castelein RM, Weinans H, Kruyt MC.

Additively manufactured biodegradable porous iron. Acta Biomaterialia 77, 380-393 (2018) Y. Li, H. Jahr, K. Lietaert, P. Pavanram, A. Yilmaz, L.I. Fockaert, M.A. Leeflang, B. Pouran, Y. Gonzalez-Garcia, H. Weinans, J.M.C. Mol, J. Zhou, A.A. Zadpoor.

Additively manufactured functionally graded biodegradable porous iron. Acta Biomaterialia 96, 646-661 (2019) Y. Li, H. Jahr, P. Pavanram, F.S.L Bobbert, U. Puggi, X-Y. Zhang, B. Pouran, M.A. Leeflang, H. Weinans, J. Zhou, A.A. Zadpoor.

Biodegradation affected fatigue behavior of additively manufactured porous magnesium. Additive Manufacturing 28, 299-311 (2019) Y. Li, H. Jahr, X-Y. Zhang, M.A. Leeflang, W. Li, B. Pouran, F.D. Tichelaar, H. Weinans, J. Zhou, A.A. Zadpoor.

Additively manufactured biodegradable porous magnesium. Acta Biomaterialia. 67, 378-392 (2018) (Acta Student Award)Y. Li, J. Zhou, P. Pavanram, M.A. Leeflang, L.I. Fockaert, B. Pouran, N. Tümer, K.-U. Schröder, J.M.C. Mol, H. Weinans, H. Jahr, A.A. Zadpoor.

Corrosion fatigue behavior of additively manufactured porous iron. Corrosion Science 156, 106-116 (2019)Y. Li, K. Lietaert, W. Li, X-Y. Zhang, M.A. Leeflang, J. Zhou, A.A. Zadpoor.

Additively manufactured biodegradable porous zinc. Acta Biomaterialia 101, 609-623 (2020) Y. Li, P. Pavanram, J. Zhou, K. Lietaert, P. Taheri, W. Li, H. San, M.A. Leeflang, J.M.C. Mol, H. Jahr, A.A. Zadpoor.

Corrosion fatigue behavior of additively manufactured biodegradable porous zinc. Acta Biomaterialia 106, 439-449 (2020)Y. Li, W. Li, F.S.L Bobbert, K. Lietaert, J-H Dong, M.A. Leeflang, J. Zhou, A.A. Zadpoor.

Multifunctional Silk Coating on Additively Manufactured Porous Titanium to Prevent Implant-Associated Infection and Stimulate Bone Regeneration, Biomedical materials (Bristol, England) (2020).Z. Gorgin Karaji, F. Jahanmard, A.H. Mirzaei, B. van der Wal, S. Amin Yavari,

Aan onderstaande wetenschappelijke artikelen wordt nog altijd druk gewerkt en de publicatie ervan is in voorbereiding.

3D-printed deformable titanium as a solution for implants used in acetabular defect repair; a proof of concept Koen Willemsen, Joëll Magré, Amir A. Zadpoor, Peter Seevinck, Bart C.H. van der Wal, Charles Vogely, Peter Mercelis, Harrie Weinans.

3D-printed saw guides for lower arm osteotomy, a comparison between a synthetic and conventional CT-based method; Koen Willemsen, Mirte H. M. Ketel, Franck Zijlstra, Mateusz Florkow, Ruurd Kuijpers, Bart C. H. van der Wal, Harrie Weinans, Peter R. Seevinck, Ralph J. B. Sakkers.

Long-term outcomes of the Chiari osteotomy in adolescents and adults with residual hip dysplasia: a systematic review; Koen Willemsen, Said Sadiqi, Menco Niemeyer, Peter Seevinck, Ralph Sakkers, Harrie Weinans, Bart van der Wal.

Lessons learned from linking canine and human hip dysplasia; Koen Willemsen, Michelle Möring, Marianna Tryfonidou, Ralph Sakkers, Harrie Weinans, Björn Meij, Bart C.H. van der Wal.

Measuring morphometric parameters of the hip joint: a comparison between conventional and synthetic computed tomography; M.C. Florkow, K. Willemsen, F. Zijlstra, W. Foppen, B.C.H. van der Wal, J.R.N van der Voort van Zyp, M.A. Viergever, R.M. Castelein, H. Weinans, M. van Stralen, R.J.B. Sakkers, P.R. Seevinck.

3D printed joint-preserving implants for the treatment of hip dysplasia: a proof-of-concept; Koen Willemsen, Marianna Tryfonidou, Ralph Sakkers, René M. Castelein, Martijn Beukers, Amir A. Zadpoor, Peter Seevinck, Harrie Weinans, Shared last author: Björn Meij & Bart C.H. van der Wal.

Early bone ingrowth and segmental stability of a trussed titanium cage versus a polyether ether ketone cage in an ovine lumbar interbody fusion model. Arjan C.Y. Loenen, Marloes J. M. Peters, Raymond T.J. Bevers, Claus Schaffrath, Els van Haver, Vincent M. J. I. Cuijpers, Timo Rademakers, Bert van Rietbergen, Paul C. Willems, Jacobus J. Arts.

● Persoonlijk verhaal

Binnen Prosperos heb ik vooral onderzoek gedaan naar nieuw ontworpen, 3D geprinte, titanium implantaten ten behoeve van onderrug operaties. Het onderzoek bestond uit een combinatie van fundamenteel en preklinisch onderzoek.

Met behulp van computermodellen van de onderrug hebben wij doorgerekend welke krachten op de implantaten komt te staan in realistische situaties. Deze fundamentele informatie kunnen wij vervolgens gebruiken om het design van het implantaat verder te veranderen en te optimaliseren.

Tijdens het optimaliseren, proberen wij ervoor te zorgen dat de krachten die het implantaat zal ondervinden mechanisch en biologisch wenselijk zijn voor het omliggende botweefsel. In parallel, heb ik de nieuwe implantaten vergeleken met de huidige standaarden in een preklinisch diermodel om zo

de functionaliteit van de nieuwe implantaten in een levende omgeving te kunnen testen. De botgroei in de nieuwe implantaten is grondig geanalyseerd en vergeleken met de huidige standaarden. Hieruit bleek dat deze nieuwe implantaten inderdaad voordeel kunnen hebben ten opzichte van de huidige standaard.

De onderrug implantaten die we onderzocht hebben worden gemaakt en geleverd door industriepartner 4WEB. De uitvoer van de preklinische modellen, inclusief bijbehorende operaties, hebben we uitgevoerd in samenwerking met industriepartner Medanex. Dit zorgden voor een dynamische en goede samenwerking tussen industriepartners en academie. Gezien de (pre)klinische fase van het onderzoek, hebben we ook veel input en contact gehad met de betrokken orthopedisch chirurg zodat ook de klinische aspecten constant meegenomen werden in ons onderzoek.

Arjan Loenen } Maastricht UMC+

Het was in het begin van het project nog wat zoeken omdat er veel partners betrokken waren die ieder hun eigen kennis en belangen hadden. Maar door goed bij elkaar te inventariseren en goede afspraken met elkaar te maken was er veel mogelijk binnen dit multidisciplinaire team. Ik zou graag zien dat er een vervolg komt op Prosperos, eventueel met een iets kleiner consortium waarin academie en industrie samenwerken om de daadwerkelijke klinische functionaliteit en impact van onze nieuwe implantaten nog beter te kwantificeren en de realisatie van gepersonaliseerde implantaten verder te versnellen. Ook de rol van infectiepreventie is mijns inziens een relevante pijler die zeker meegenomen dient te worden in de vervolgonwikkelingen.



7. Dank- en slotwoord

● 7.1 Funding vanuit de EU-regio

Op 29 april 2015 ondertekende Provincie Limburg, samen met Provincie Vlaams-Brabant, de intentieverklaring, waarin zij de ambitie uitspreken intensief te gaan samenwerken op het gebied van regeneratieve geneeskunde.

Innovatie is een centraal thema in de strategie van het Interreg-programma om aan de uitdagingen in de grensregio het hoofd te bieden. Het Prosperos consortium levert een bijdrage aan twee belangrijke innovatie-pijlers in het Interreg-programma:

1A. Stimulering van industrieel onderzoek en experimentele ontwikkeling door uitbreiding van de onderzoeks-infrastructuur bij private en publieke kennisinstellingen en door het leggen van verbindingen tussen kennisinstellingen.

1B. Innovatie van producten / diensten / toepassingen / processen, in de vorm van industrieel onderzoek en experimentele ontwikkeling, door samenwerking tussen bedrijven onderling en van bedrijven met Onderzoeks- & Innovatiecentra en kennisinstellingen.

Interreg 
EUROPESE UNIE
Vlaanderen-Nederland
Europees Fonds voor Regionale Ontwikkeling



Het faciliteren van de totstandkoming van internationale samenwerking op het gebied van regeneratieve geneeskunde werd gelukkig ook door onze subsidieverstrekkingen herkend als een belangrijke kans om de vitaliteit van en in de regio te stimuleren.

Het project Prosperos stimuleert de economische ontwikkeling in de regio en daarbuiten, door middel van innovatie en het delen van kennis. Met Prosperos worden voor de Interreg regio Zuid-Nederland en Vlaanderen de volgende vier doelstellingen ingevuld.

1. Betere patiëntenzorg; door nieuwe orthopedische implantaten te ontwikkelen die het herstel van de patiënt verbeteren en versnellen

2. Vooruitstrevend onderzoek op het gebied van patiënt-specifieke 3D geprinte implantaten, ontstekingsremmende en botgroei-stimulerende coatings en nieuwe resorbeerbare biomedische materialen

3. Valorisatie en werkgelegenheid: de nieuw ontwikkelde implantaten gaan toegepast worden in de kliniek en zullen samen met de betrokken bedrijven op de markt gebracht worden

4. Nieuwe onderwijsmogelijkheden: meerdere studenten zullen promoveren in het project en de nieuwe ontwikkelingen bieden ook ruimte aan studenten uit andere opleidingen om kennis te maken met nieuwe patiënt-specifieke technologie



Grote stap op weg naar het botimplantaat van de toekomst

Prosperos (Printing Personalized Orthopedic implantS) is een onderzoeksproject tussen 12 partners o.l.v. Maastricht UMC+ op gebied van 'slimme', 3-D geprinte implantaten voor herstel van grote botdefecten. Het onderzoek is gericht op de ontwikkeling van biologisch actieve implantaten die kunnen worden aangepast aan de behoeften van iedere individuele patiënt. Indien succesvol zal dit onder meer leiden tot snellere revalidatie en een vermindering van her-operaties.



www.grensregio.eu

Interreg Vlaanderen-Nederland subsidieert grensoverschrijdende projecten voor slimme, groene en inclusieve groei.



Interreg 
Vlaanderen-Nederland
Europees Fonds voor Regionale Ontwikkeling

● 7.2 Terugblik vanuit Interreg

In mijn destijdse werk als Interreg projectadviseur kwam ik een grote verscheidenheid aan projecten tegen, van chemische innovatie tot arbeidsmarktontwikkeling en dergelijke. Een project gericht op een nieuwe generatie 3D-geprinte botimplantaten was voor mij echter nieuw. Sinds de start heeft het project de aandacht van mij en mijn collega's gegrepen, want dit project is het voorbeeld waar het om gaat bij Interreg en Europese financiering:

high-end en tastbare innovatie met een duidelijke impact op de samenleving, uitgevoerd door een vaardig internationaal consortium!

Het doel was van het begin af aan duidelijk: wetenschappelijke kennis verbinden met de markt. Makkelijker gezegd dan gedaan,

maar uiteindelijk is het project erin geslaagd om experts uit verschillende vakgebieden aan de deelnemende kennisinstellingen en het bedrijfsleven samen te laten werken. Mijn complimenten!

Alhoewel Maastricht de thuisbasis was, hadden we ook een aantal goede vergaderingen op andere locaties, zoals in Delft, waar ik een nieuw metaal kon zien dat zijn vorm aanpaste nadat het in warm water werd gehouden. Of in Leuven, waar ik leerde over patiëntrevalidatie met behulp van sensortechnologie.

Hoewel het uiteindelijke doel, om ook daadwerkelijk de nieuwe implantaten toe te passen in de kliniek, door de COVID-19 pandemie uiteindelijk niet gelukt is, ben ik ervan overtuigd dat jullie dat doel zeker gaan bereiken. Wellicht in een vervolgproject...?



Bedankt voor deze ervaringen en de inzichten en het enthousiasme waarmee jullie steeds het project uitgevoerd en uitgelegd hebben. Het consortium heeft het in zich om de belofte van betere zorg waar te maken. Ga zo door!

Ik wens jullie allen veel succes met jullie toekomstige inspanningen,

Nermin Dizdarevic

Senior Beleidsadviseur Economische zaken, Provincie Limburg

● 7.3 Slotwoord

De ambitie van PROsPERoS was nadrukkelijk gericht op translationeel onderzoek. Dat wil zeggen dat het geen zuiver fundamenteel onderzoek is.

Het doel hierbij is om te komen tot concrete toepassing in het ziekenhuis en patiënten te helpen met een nieuwe generatie slimme implantaten inclusief alle voordelen vandien.

Om te komen tot implementatie van dergelijke slimme implantaten is, naast de preklinische onderzoeken, een meer fundamenteel theoretisch onderzoek een voorwaarde. Hierbij komt het wel eens voor dat de klinici sneller vooruit willen dan de snelheid die ingenieurs of de technologie in ontwikkeling kunnen realiseren. Binnen Prosperos was dat een balanceeract waar goed projectmanagement en interne communicatie voor nodig waren.

Vanwege de hoge complexiteit hebben we niet alle vooraf benoemde doelstellingen behaald maar hebben we met het consortium wel een unieke blauwdruk ontwikkeld waardoor we bij een vervolg van Prosperos snel grote stappen kunnen zetten.

Uiteindelijk zijn dit type translationele projecten de projecten die een groot verschil kunnen maken omdat er zoveel van elkaar geleerd wordt.

Als verantwoordelijk onderzoeker ben ik zeer trots op wat we als team hebben bereikt in de afgelopen vier jaar met het Interreg Vlaanderen-Nederland Prosperos project. Het project was uitdagend vanwege de omvangrijkheid van alle onderdelen, variërend van de fundamentele kant (lage TRL) tot dicht aan klinische implementatie in de kliniek (hoge TRL).

Ik ben ervan overtuigd dat het werken met een multidisciplinaire groep van ervaren onderzoekers die specialisten zijn op hun vakgebied een reden is geweest van de vruchtbare samenwerking. Hierdoor was vanaf het begin het onderzoek van hoog niveau en hebben we in relatieve korte tijd echte vooruitgang geboekt.

Een blik op de toekomst

Juist binnen Interreg-projecten, waar relatief korte afstanden de samenwerking voor zowel academische als industriële partners bevordert, dragen translationele projecten veel bij aan de maatschappelijke relevantie.

Het opzetten van de juiste infrastructuur en het inzichtelijk maken van de juiste innovatie-pijplijn is hierbij van cruciaal belang en dat stopt niet na vier jaar.

De blauwdruk die met het consortium werd ontwikkeld heeft als voordeel dat we bij een vervolg snel grote stappen kunnen zetten. De onderzoeksopzet is breder toepasbaar dan uitsluitend op implantaten en kan als leidraad dienen voor allerlei projecten op het gebied van regeneratie.

Een vervolg hoeft zich in de toekomst niet te beperken tot (harde) materialen, maar kan bijvoorbeeld ook in de ontwikkeling van zacht weefsel-applicaties worden gebruikt. Het inrichten van het proces aan de hand van de Prosperos werkwijze kan een katalysator zijn voor versneld onderzoek op diverse relevante terreinen.

Als we nu doorzetten kunnen we de finale stap zetten waardoor de nieuw ontwikkelde generatie slimme implantaten ook breed scala in de ziekenhuizen toegepast kan gaan worden.

Ook binnen Prosperos liggen nog kansen. Zo vragen de verkregen inzichten en know-how ook om verbreding naar andere materialen dan metaal (bijv. in calciumfosfaat) en/of andere toepassingen (bijv. dentaal).



Feitelijk zijn we nu klaar om de klinische translatie echt in te stappen. Breder dan de oorspronkelijk benoemde klinische indicaties wordt er actief gewerkt aan een Prosperos II projectvoorstel.

Rest mij om namens het hele consortium onze funding partners te bedanken voor het in ons gestelde vertrouwen en het mogelijk maken van dit succesvolle project!

Maastricht, december 2020
dr. Chris Arts

Associate professor Translational Biomaterials, Maastricht University Medical Center & Eindhoven University of Technology

