

Intimal hyperplasia in prosthetic vascular access

Citation for published version (APA):

Lemson, M. S. (2000). Intimal hyperplasia in prosthetic vascular access: the effect of flow variation and anastomotic geometry on its development. Maastricht: Universiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2000

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Introduction (chapter 1)

Patients with end-stage renal disease can be treated with hemodialysis. To achieve this, access to the patient's circulation is necessary. The access of first choice is the autologous Brescia-Cimino (BC) fistula. Due to ageing of the dialysis population and prolongation of the dialysis therapy, more and more secondary accesses are used, mainly polytetrafluoroethylene (PTFE) grafts.

The most prevalent complication of arteriovenous (AV) fistulas is thrombosis due to stenosis. The stenosis is comprised of intimal hyperplasia.

Intimal hyperplasia is thought to be caused by either low or high shear stress, although compliance mismatch may also play a role. Reduction of volume flow through a vessel with a constant diameter, as is the case in graft fistulas, would reduce shear stress.

Intimal hyperplasia is also a problem for peripheral arterial bypass construction for the treatment of limb ischemia. Since the use of a venous cuff at the distal anastomosis improves the patency rate of femorodistal bypasses we postulated that it might also improve the patency rate of PTFE graft fistulas. A venous cuff increases the local anastomotic diameter and could therefore reduce the shear stress. Moreover, the cuff produces a better transition of elastic properties because the vein is used in a transverse direction.

We hypothesised that 1) flow reduction in PTFE graft fistulas reduces shear rate near the venous anastomosis and the development of intimal hyperplasia, 2) a venous cuff at the venous anastomosis of PTFE graft fistulas reduces the compliance mismatch and reduces the shear stress at the venous anastomosis, 3) a venous cuff at the venous anastomosis of PTFE graft fistulas reduces the development of intimal hyperplasia and improves the patency rates.

The aim of this thesis was to describe and analyse the practice of vascular access and its problems in the Netherlands and test the above mentioned hypothesis in animal studies and in a randomised clinical study.

Vascular access in the Netherlands (Chapter 2)

To establish the magnitude of the vascular access problems caused by intimal hyperplasia in PTFE graft fistulas, a survey was performed to assess the use of vascular accesses in the Netherlands. From 1987 to 1996 the number of patients depending on hemodialysis treatment increased with 48%. The number of patients older than 65 years has increased disproportionately (with 92%) to the total increase of hemodialysis patients. Arm vessels of elderly patients are often not suitable for the construction of a BC fistula. This was reflected in the increased use of PTFE graft fistulas in 1996 at the expense of BC

fistulas, as compared to 1987. These grafts needed twice as many interventions compared to the BC fistulas to remain patent. Therefore the number of complications, due to intimal hyperplastic stenoses, will grow, as the number of prosthetic graft implants will increase due to the rise in elderly patients in the dialysis program.

Routine surveillance to detect stenosis was rarely performed. When problems occurred, all centres performed angiography, 79% performed Duplex scanning, 79% performed recirculation measurements and 38% performed venous pressure curve measurements. For the treatment of stenosis, the use of percutaneous transluminal angioplasty has increased from 46% to 92% of the centres.

Cell biology and hemodynamics of intimal hyperplasia (Chapter 3)

Intimal hyperplasia (IH) appears to be the response of the vascular smooth muscle cells (VSMC) to a combination of physical, cellular and humoral factors. Numerous studies have been conducted to reveal the causes of IH. We now know that it occurs after different types of vascular damage, always involving endothelial cell (EC) dysfunction. Because of this, the normal inhibiting effect of EC on VSMC proliferation is lost. Also, other types of cells like macrophages and thrombocytes are activated due to the vessel wall damage. These cells release migration and proliferation promoting factors, inducing migration of medial VSMC into the intimal proliferation of the VSMC in the intima and deposition of a matrix. Thus, the intima enlarges at the expense of the lumen, causing stenosis. When a PTFE graft fistula is implanted, the promotion of VSMC growth factors can be induced by foreign body response and thrombocyte activation caused by the prosthesis and compliance mismatch, turbulence and a high shear gradient occurring at the anastomosis.

Validation of a new animal model (chapter 4)

Present animal models to study intimal hyperplasia are usually expensive, need separate housing, and do not develop truly stenotic lesions within the time periods studied (up to 6 months). Therefore we developed and validated a new animal model to study intimal hyperplasia in arteriovenous (AV) fistulas. In the neck of 20 kg goats, the carotid artery diameter resembles that of the brachial artery in the human elbow. The jugular vein diameter is slightly larger than that of the elbow vein. This similarity in vessel diameters may imply similarity in hemodynamic properties of graft fistulas created in humans and in the neck of goats. Moreover, goats can be housed in groups. This reduces the daily costs of animal care and decreases the limitation of number of animals studied within the same time period or over a longer period of time due to restricted housing facilities.

Direct AV fistulas and PTFE graft fistulas created between the carotid

Summary

artery and the jugular vein in goats were histologically examined and morphometric measurements were performed. In this study we showed that goats are able to develop intimal hyperplasia after the creation of direct and bridge graft AV fistulas. The intimal hyperplasia develops mainly in the anastomosis and in the efferent vein. Intimal area increased with time, and the hyperplastic lesions contained VSMC with depositions of α -actin, and desmin.

The site and the composition of the intimal hyperplasia were comparable to those seen in human AV fistulas. In the goat grafts, occlusion occurred due to thrombosis. Tight stenoses were found at the venous anastomosis of these grafts, probably limiting the flow thus causing thrombosis. Vascular access occlusion in humans is also mainly caused by thrombosis due to low flow, caused by a stenosis in the outflow tract.

Hemodynamics of prosthetic grafts in the goat (chapter 5)

To study the effect of graft geometry and flow on intimal hyperplasia in PTFE graft fistulas, a series of experiments was performed in the validated goat model.

Reduction of volume flow did not result in a reduction of WSR or a change in relative distension. The WSR was approximately twice as high as in the normal vasculature. No difference in development of IH was found between high and low flow fistulas.

A large pressure gradient at the anastomosis indicates a high anastomotic resistance, with the risk on turbulence and flow reduction. The use of a venous cuff at the venous anastomosis of graft fistulas increases the anastomotic diameter and reduces the anastomotic resistance. Theoretically, this would lead to a decrease in the pressure drop at the connection with the efferent vein, causing less stretching and stress on the venous endothelium. However, we could not find a lower pressure decrease at the venous anastomosis in cuffed grafts than in normal grafts. Also, no difference in relative distension (RD) in the efferent vein was found between the normal and cuffed anastomoses. Considering the graft fistulas that were patent 6 weeks after implantation, we found that the area of intimal hyperplasia was not associated with hemodynamic parameters like volume flow, wall shear rate and relative distension. Considering all grafts, a better patency was significantly related to higher wall shear rate, higher fistula volume flow and lower relative pressure decrease at the venous anastomosis. We could not demonstrate a beneficial effect of a venous cuff at the venous anastomosis of PTFE AV fistulas on patency and the development of intimal hyperplasia in our goat model.

A venous cuff in PTFE grafts in hemodialysis patients (chapter 6)

A randomised multicenter trial was carried out in 120 patients to study

the effect of a venous cuff at the venous anastomosis of PTFE AV grafts on the patency rates and the development of stenoses. Three months postoperatively, Duplex examination and fistulography was performed to detect stenosis. The incidence of thrombotic occlusions was less in the group with a venous cuff at the venous anastomosis of polytetrafluoroethylene (PTFE) arteriovenous (AV) grafts. This was probably due to a lower incidence of stenosis at the venous anastomosis, although this failed to reach statistical significance. However, the decrease in thrombotic occlusions did not result in a better patency rate in the cuff group because recurrent thrombotic occlusion occurred in the same patients. The 1-year patency rates were comparable to the results reported in the literature, varying from 40 to 57% for primary patency and 62 to 78% for secondary patency. The most frequent complication needing intervention was thrombosis, followed by interventions for stenosis causing impaired fistula function. The cuff group had more interventions for infections (0.06 per py vs. 0.01 per py in the no-cuff group), but it is still well below the 0.21-0.37 per py, and 11-34%, reported by others. Initial vein diameter and local problems (oedema, obesity or skin atrophy) appear to be the most important risk factors for graft failure.

Hemodynamics of the venous cuff in PTFE grafts in patients (chapter 7)

In a subgroup of the multicenter trial (n=40), additional ultrasound measurements were performed to calculate relative distension (RD) and wall shear rate (WSR). Volume flow, diameter of graft and efferent vein, RD and WSR were comparable for both groups. Comparing hemodynamic measurements in failing grafts to non-failing grafts, volume flow and WSR were higher in non-failing than in failing grafts. We found high WSR in the graft and in the efferent vein, but these values were similar for the cuff group and the no-cuff group. Fistula failure was associated with a decrease in WSR. Since the diameter of the PTFE graft is fairly constant, a lower volume flow and velocity indicates a lower WSR. Although peak systolic velocity tended to be lower in the cuff group, indicating a lower peak WSR with a constant diameter, no difference in patency was found. No differences in relative distension were found, indicating no difference in compliance between the cuff group and the no-cuff group.

Just before failure, the diameter of the efferent vein was smaller, indicating the development of stenosis. This will lead to a reduced graft volume flow, which was indeed found in failing grafts as compared to non-failing grafts. It is well known that reduced flow predicts graft failure. The present study indicates that a venous cuff at the venous anastomosis of PTFE graft AV fistulas does not improve patency, nor does it alter the WSR or RD around the venous anastomosis. Low flow and low WSR were associated with graft failure.

General discussion (chapter 8)

In this thesis we assessed the effect of a venous cuff at the venous anastomosis of PTFE graft AV fistulas. In animal studies as well as in a clinical trial, we found no reduction of WSR nor of RD when a venous cuff was used, compared to a standard anastomosis. In the animal studies, no reduction of development of intimal hyperplasia was seen. Although in the clinical study less thrombotic events occurred in the cuff group, this did not lead to an improved patency rate.

However, there are some limitations to the studies. An approximation of WSR was used, and it was calculated as a mean over the cardiac cycle and over the diameter. Therefore, fluctuations of WSR in time and locations were not taken into account. Also, it was not possible to calculate WSR and RD in the anastomosis, where the largest effect of the cuff is expected.

Since no effect of the venous cuff at the venous anastomosis of PTFE graft AV fistulas was found, it should not be used routinely. We did show that just before failure of a PTFE graft AV fistula, the flow is reduced. Routine surveillance of the fistulas may detect pending failure and lead to elective treatment of stenoses with better secondary patency rates. Intimal hyperplasia is a multifactorial problem and future research should be directed to (a combination of) pharmacological intervention of the hyperplastic response, improving the biocompatibility of the prosthesis, decreasing surgical damage, and influencing graft geometry.

Samenvatting

Introductie (hoofdstuk 1)

Een van de behandelingsmethoden van patiënten met nierfalen is hemodialyse. Hiervoor is een toegang tot de bloedbaan nodig. De Brescia-Cimino (BC) arterioveneuze (AV) fistel is sinds zijn ontwikkeling in 1966 de toegang van keuze. Echter, door toename van oudere patiënten in het dialyse programma en de langere duur van hemodialyse behandeling zijn steeds vaker alternatieve toegangen tot de bloedbaan nodig. De meest gebruikte secundaire toegang tot de bloedbaan is de polytetrafluoroethylene (PTFE) prothetische AV fistel. De meest voorkomende complicatie van deze PTFE AV fistels is trombose ten gevolge van stenose door intima hyperplasie (IH). Als mogelijke oorzaak van IH worden zowel hoge als lage schuifkracht op de vaatwand (shear stress) genoemd. Ook een verschil in rekbaarheid (compliantie) tussen prothese en vene kan een rol spelen. Wanneer de doorsnede van een vat constant blijft, zoals bij een prothese, zou vermindering van de volumeflow kunnen leiden tot een verlaging van de shear stress. IH treedt ook op bij perifere arteriële bypasses ter behandeling van ischemie. Een veneuze cuff op de distale anastomose verbetert de doorgankelijkheidsduur van deze femorodistale bypasses. Onze hypothese is dat een veneuze cuff op de veneuze anastomose van PTFE AV fistels ook een verbetering van de doorgankelijkheid geeft. Een veneuze cuff vergroot de diameter van de anastomose en zou daardoor de shear stress kunnen verlagen. Bovendien wordt de vene voor het aanleggen van de cuff in dwarse richting ingehecht, wat tot een meer geleidelijke overgang in compliantie leidt.

Onze hypothesen zijn: 1) flow vermindering in PTFE AV fistels vermindert de shear stress in de anastomose en daardoor is er minder ontwikkeling van intima hyperplasie, 2) een veneuze cuff op de veneuze anastomose van PTFE AV fistels vermindert het verschil in compliantie en vermindert de shear stress ter hoogte van de veneuze anastomose, 3) een veneuze cuff op de veneuze anastomose van PTFE AV fistels vermindert de ontwikkeling van intima hyperplasie en verbetert de doorgankelijkheidsduur.

Het doel van dit proefschrift was om het gebruik van de verschillende soorten toegang tot de bloedbaan in Nederland te beschrijven en de bovenstaande hypothesen te toetsen in een proefdierstudie en in een gerandomiseerde klinische studie.

Toegang tot de bloedbaan in Nederland (hoofdstuk 2)

Om de omvang van de problemen, veroorzaakt door IH in PTFE AV fistels, vast te kunnen stellen, werd een enquête gehouden om het type toegang tot de bloedbaan dat gebruikt wordt in Nederland, vast te leggen. De resultaten van de enquête werden vergeleken met die van een vergelijkbare studie, gehouden in 1987. Van 1987 tot 1996 is het aantal hemodialyse patiënten toegenomen met 48%, terwijl het aantal patiënten ouder dan 65 jaar steeg met 92%. Bloedvaten in de arm van oudere patiënten zijn vaak niet geschikt

Samenvatting

om een BC fistel aan te leggen. Dit werd bevestigd door een daling in het gebruik van BC fistels van 70% naar 62% van de totale toegangen tot de bloedbaan, en een toename van PTFE fistels van 13% naar 21%. De PTFE fistels hadden twee maal zoveel interventies nodig om open te blijven dan de BC fistels (0.32 vs. 0.72 per fistel per jaar). Met de toename van het aantal PTFE fistels zal ook de problematiek met intima hyperplasie toenemen.

Routine onderzoek om stenose vast te stellen werd zelden uitgevoerd. Wanneer er problemen met de fistels waren, werd door alle centra een angiogram verricht; 79% liet Duplex onderzoek doen; 79% deed recirculatie metingen en 38% bepaalde een veneuze drukcurve. De behandeling van stenoses met Percutane Transluminale Angioplasty (PTA) nam toe van 46% naar 92% van alle centra.

Celbiologie en hemodynamica van intima hyperplasie (hoofdstuk 3)

Intima hyperplasie (IH) is een respons van de gladde spiercellen van de vaatwand (VSMC) op een combinatie van fysische, cellulaire en humorale factoren. Er zijn vele studies uitgevoerd om de oorzaken van IH vast te stellen. IH treedt op na verschillende vormen van schade aan de vaten, waarbij de endotheelcel (EC) functie wordt verstoord. Daardoor valt de normale remmende werking van de EC op de groei van VSMC weg. Ook worden andere celtypes, zoals macrofagen en trombocyten, geactiveerd door de schade aan de vaatwand. Deze cellen scheiden stoffen uit die de migratie en deling bevorderen, waardoor migratie van de VSMC van media naar intima, deling van de VSMC in de intima en produceren van een matrix door de VSMC wordt geïnduceerd. De intima verdikt ten koste van het lumen waardoor stenose ontstaat. Wanneer een PTFE AV fistel wordt geïmplant, worden groeifactoren ook geïnduceerd door de vreemdlichaam reactie van macrofagen en door trombocyten activatie door de prothese, en door compliantie verschil, turbulentie en hoge gradiënt in shear rate bij de anastomose.

Validatie van een nieuw diermodel (hoofdstuk 4)

De huidige beschikbare diermodellen om IH te onderzoeken zijn duur en geven geen flowbeperkende stenoses. Daarom ontwikkelden en valideerden we een nieuw diermodel om IH in arterioveneuze fistels te onderzoeken. Directe arterioveneuze fistels en PTFE AV fistels tussen de a. carotis communis en v. jugularis in geiten werden immunohistochemisch onderzocht en er werden morfometrische metingen uitgevoerd van intima en media. Het onderzoek toonde aan dat geiten IH ontwikkelen na aanleg van directe en PTFE AV fistels. De IH ontwikkelde voornamelijk in de anastomose en in de efferente vene. Intima oppervlak nam toe met de tijd en de laesies bevatten VSMC met deposities van α -actine en desmine.

De locatie en samenstelling van IH waren vergelijkbaar aan die in humane AV fistels. In de PTFE AV fistels ontstond occlusie door trombose. Er

werden ernstige stenoses aangetoond op de veneuze anastomose, die de flow beperkten en waarschijnlijk tot trombose hebben geleid. In de mens wordt occlusie van AV fistels veroorzaakt door trombose ten gevolge van lage flow, veroorzaakt door stenose in het uitstroom gebied. De afmeting van de a. carotis in de hals van een geit van 20 kg is vergelijkbaar met die van de a. brachialis in de elleboog van de mens. De v. jugularis is iets groter dan de elleboogsvene. Deze overeenkomst in vaatdiameter impliceert een vergelijkbaarheid in hemodynamische eigenschappen van PTFE AV fistels, aangelegd in de nek van een geit en in de arm van een mens. Bovendien kunnen geiten in groepen worden gehuisvest. Dit vermindert de dagelijkse kosten van verzorging en geeft minder beperkingen aan het aantal dieren dat tegelijk bestudeerd kan worden.

Hemodynamiek in PTFE AV fistels in de geit (Hoofdstuk 5)

Om het effect van de geometrie van de prothese en van volumeflow door de prothese op het ontwikkelen van IH te bestuderen, werd een aantal experimenten in het gevalideerde geitmodel uitgevoerd.

De shear rate in fistels was ongeveer tweemaal zo hoog dan in normale vaten. Vermindering van volumeflow leidde niet tot vermindering van de shear rate of van de relatieve distensie. Er werd geen verschil gevonden in ontwikkeling van IH tussen hoge en lage volumeflow fistels.

Een hoge drukgradiënt ter plaatse van de anastomose wijst op een hoge weerstand van de anastomose, met gevaar voor turbulentie en verminderde volumeflow. Het gebruik van een veneuze cuff op de veneuze anastomose van PTFE AV fistels vergroot de diameter van de anastomose en vermindert de weerstand. Dit zou theoretisch leiden tot een kleiner drukverval over de anastomose, met minder rek en shear stress op het veneuze endotheel. We vonden echter geen kleiner drukverval over de gecuffte anastomoses in vergelijking met de standaard anastomoses. Ook werd er geen verschil in relatieve distensie gevonden tussen de groepen.

In een analyse van de PTFE AV fistels die zes weken na implantatie nog open waren, werd geen relatie gevonden van IH met hemodynamische parameters zoals volume flow, shear rate en relatieve distensie. In een analyse van alle PTFE AV fistels was de doorgankelijkheid significant beter bij hogere shear rate, hogere volume flow en lager drukverval over de veneuze anastomose.

We konden in het geitmodel geen gunstig effect aantonen van de veneuze cuff ter hoogte van de veneuze anastomose van PTFE AV fistels op doorgankelijkheid en de ontwikkeling van IH.

Effect van een veneuze cuff in hemodialyse patiënten (Hoofdstuk 6)

In 120 patiënten werd een multicenter studie uitgevoerd om het effect van een veneuze cuff ter hoogte van de veneuze anastomose van PTFE AV fistels op de doorgankelijkheid en de ontwikkeling van stenoses te bestuderen. Drie maanden postoperatief werden Duplex onderzoek en

Samenvatting

fistulografie verricht om stenoses vast te stellen. De incidentie van trombose was lager in de groep met een veneuze cuff. Dit werd waarschijnlijk veroorzaakt door een lagere incidentie van stenoses op de veneuze anastomose, hoewel dit verschil niet significant was. De vermindering van trombotische occlusies leidde echter niet tot een betere doorgankelijkheid in de cuff groep omdat herhaalde occlusie optrad in dezelfde patiënten. De doorgankelijkheid na 1 jaar waren vergelijkbaar met die uit de literatuur, variërend van 40% tot 57% voor primaire en van 62% tot 78% voor secundaire doorgankelijkheid. De meest voorkomende complicatie waarvoor een interventie werd verricht was trombose, gevolgd door stenose. In de cuff groep werden meer interventies verricht voor infecties (0.06 per py vs. 0.01 per py in de standaard groep), maar dit was nog altijd lager dan in de literatuur (0.21-0.37 per py en 11-34%).

Initiële diameter van de vene en lokale problemen (oedeem, obesitas en huidatrofie) blijken de belangrijkste risicofactoren voor het falen van PTFE AV fistels.

Hemodynamiek van een veneuze cuff in PTFE AV fistels in patiënten (hoofdstuk 7)

In een subgroep van de multicenter trial (n=40), werden extra ultrageluids-onderzoeken verricht om de relatieve distensie (RD) en de shear rate (WSR) te berekenen. Volume flow, diameter van de prothese en efferente vene, RD en WSR waren vergelijkbaar in beide groepen. Vlak voor het falen van de fistels waren volume flow en WSR lager dan in niet-falende protheses.

We vonden hoge WSR in de prothese en in de efferente vene, maar die was vergelijkbaar in beide groepen. Hoewel de piek systolische snelheid lager was in de cuff groep, samenhangend met een lagere piek WSR, werd er geen verschil in doorgankelijkheid gevonden. Er was geen verschil in RD, een maat voor compliantie, tussen de twee groepen.

Net voor falen was de diameter van de efferente vene kleiner, wijzend op stenosevorming. Dit leidt tot verminderde volume flow, wat inderdaad werd gevonden in de falende protheses in vergelijking met de goed functionerende protheses. Het is algemeen bekend dat verminderde flow een voorspellende waarde heeft voor falen van fistels.

Uit de huidige studie blijkt dat een veneuze cuff op de veneuze anastomose van PTFE AV fistels niet leidt tot een verbeterde doorgankelijkheid, en dat WSR en RD rond de veneuze anastomose niet veranderen. Lage flow en WSR waren geassocieerd met fistel falen.

Algemene discussie (Hoofdstuk 8)

In dit proefschrift is het effect van een veneuze cuff op de veneuze anastomose van PTFE AV fistels onderzocht. Zowel in proefdierstudies als in klinisch onderzoek vonden we geen vermindering van WSR of RD bij een gecuffte anastomose in vergelijking met een standaard anastomose. In de proefdier studies werd geen vermindering van de ontwikkeling van intima

hyperplasie gezien. Hoewel in de klinische studie minder trombose optrad in de cuff groep, leidde dit niet tot een verbeterde doorgankelijkheid.

Er zijn echter een aantal beperkingen aan dit onderzoek. Er werd een benadering voor de WSR gebruikt, die werd berekend als gemiddelde over de hartcyclus en de diameter. Fluctuaties in WSR in tijd en plaats werden dus niet onderzocht. Ook was het niet mogelijk om WSR en RD in de anastomose zelf te berekenen, waar het grootste effect van de cuff te verwachten is.

Aangezien er geen gunstig effect van de veneuze cuff kon worden aangetoond, moet deze niet routinematig worden toegepast. We toonden wel aan dat vlak voor het falen van een PTFE AV fistel, de flow verminderd is. Routine onderzoek van de fistels kan dreigend falen aan het licht brengen zodat electieve behandeling van stenose mogelijk is, wat kan leiden tot verbetering van de secundaire doorgankelijkheid.

Intima hyperplasie is een multifactorieel probleem en toekomstig onderzoek moet zich richten op (een combinatie van) farmacologische interventie, vermindering van chirurgische schade bij het aanleggen en beïnvloeding van de geometrie van de prothese.