

VU Research Portal

Bruggen bouwen voor verbinding

Nolte, Peter A.

2022

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Nolte, P. A. (2022). *Bruggen bouwen voor verbinding*.

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 ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Bruggen bouwen voor verbinding

Prof. dr. P.A. Nolte

Bijzonder hoogleraar Orthopaedie in het bijzonder translationeel tandheelkundig onderzoek

Amsterdam UMC/Vrije Universiteit Amsterdam
Orale Celbiologie/Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam

14 september 2022 inaugurele rede/oratie

Mijnheer de Rector Magnificus,
Geachte decaan van ACTA en leden van de Raad van Bestuur van
Amsterdam Universitair Medisch Centrum locatie Vrije Universiteit en van
het Spaarne Gasthuis,
Waarde collega's, beste vrienden, lieve familie, beste toehoorders,

Welkom!

We leven in roerige tijden; naast oorlog in Oost-Europa en klimaatveranderingen zijn we ook nog nauwelijks bekomen van de Coronapandemie en lockdowns met nog steeds allerlei verdrietige gevolgen van dien. Als het de gezondheidszorg aangaat zitten we met langdurig ziek of zelfs vertrokken personeel. Dus is er onzekerheid hoe de inhaalzorg vorm te geven. Wat heeft de coronacrisis, naast onzekerheid en angst voor het onbekende, ons 'gebracht'? Het nut van afstand houden en het dragen van mondkapjes bijvoorbeeld? Tijd voor contemplatie en minder consumptie, en heel banaal: niet de verplichte 3 zonen? Ook het 'Lean' principe, waarbij met zo weinig mogelijk voorraad, efficiënte inzet van tijd en vermindering van herhaalconsulten op de poli, waardoor minder 'tijdrovende' aandacht voor de medemens met minder personeel, naast ogenschijnlijke vermindering van kosten. Dit heeft hopelijk zijn beste tijd gehad. Het is ook belangrijk te constateren dat in onze samenleving flinke verschillen zijn ontstaan tussen mensen voor wat betreft het geloof en ongeloof in wetenschap, en daarmee wetenschappelijk onderzoek. Resultaten van goed wetenschappelijk onderzoek zijn niet zomaar een opinie. We moeten als wetenschappers nog meer laten zien wat we hebben onderzocht en met name onze resultaten in een duidelijk te begrijpen perspectief plaatsen. Er bestaan, en je zou kunnen zeggen helaas, geen absolute waarheden in de (medische) wetenschap. Zoals de in 2002 overleden bioloog Steven J. Gould al formuleerde: 'Science is not a heartless pursuit of objective information; it is a creative human activity'. Een andere prachtige stelling van hem is: 'Humans are not the end result of predictable evolutionary progress, but rather a fortuitous afterthought, a tiny twig on the enormously arborescent bush of life, which if replanted from seed, would almost surely not grow this twig again.' Het past ons als mensen bescheiden te zijn.

Bruggen bouwen, daarbij kun je denken aan een tandheelkundige brug om een afwezige kies te vervangen. Maar ook tussen, ogenschijnlijk, verschillende vakgebieden kun je bruggen bouwen. Tussen de medische en tandheelkundige faculteit en tussen orthopaedie en Orale Celbiologie. We staan zoals gezegd voor grote uitdagingen in de gezondheidszorg. De uitdaging bestaat uit zowel het grondig inzichtelijk krijgen van de oorzaken en pathofysiologie van (orthopaedische) aandoeningen, als nieuwe inzichten krijgen ten aanzien van behandelingen. Bij onderzoek naar behandelingen van aandoeningen zijn de grondbeginselen zoals de Vrije Universiteit die heeft geformuleerd leidend. De VU noteerde de volgende kernwaarden:

- dienstbaar en betrokken opstellen naar mens en maatschappij
- toegankelijk en ontvankelijk voor diversiteit in vakgebieden, culturen, ideeën, nationaliteiten, overtuigingen en levensbeschouwingen
- respect en aandacht voor elk individu en in onze gemeenschap wordt elk lid gekend.

Ik kan u vertellen: Wat voel ik mij thuis bij deze grondbeginselen en wat zijn deze een leidraad voor mij als orthopaedische chirurg!

Na mijn opleiding tot orthopaedisch chirurg in het AMC heb ik gekozen voor een uitdagende plek in een perifere ziekenhuis, het Spaarne Ziekenhuis. Een van mijn grote wensen was om de opleiding orthopaedie te beginnen. In 2005 kon ik na 5 jaar voorbereiding als jongste opleider orthopaedie aan de slag. De opleiding werd gestart binnen 2 clusters ROGO NW met de VU en de ROGO AMC te Amsterdam. De opleiding heb ik van scratch opgezet; het was een erg leuke leerzame én drukke tijd. De meester gezelschap leer methode is erg van toepassing op de orthopaedie, met name bij de operatieve ingrepen. Wat later werd de Canmeds methode ter beoordeling van arts-assistenten in opleiding ingevoerd. Dit maakte een professionelere beoordeling van de assistenten mogelijk. En daarna volgde er nog weer een modernisering. 'Individueel opleiden nieuwe stijl'. Ik heb veel geleerd over hoe jonge collega's te begeleiden in het vormen tot orthopaedisch chirurg, waarbij we de aios niet alleen vaardigheden leren, maar ook attitude bij brengen. Ook mijn huidige deelname aan Concilium Orthopaedicum maakt het mogelijk de opleiding verder vorm te blijven geven en te bewaken. Hierbij heb ik gemerkt hoe belangrijk wetenschappelijk onderzoek doen is voor het opleiden. Niet alleen vormt het de leidraad van ons handelen, maar ook helpt het jonge artsen zich te bekwamen in het doen van wetenschappelijk onderzoek en de interpretatie van de resultaten.

De onderzoekslijn Orthopaedie als onderdeel van de Spaarne Gasthuis Academie is in 2009 door mij opgezet. Deze Onderzoekslijn stelt zich ten doel het zonder winstoogmerk bevorderen van onderzoek op het gebied van behoud, herstel en regeneratie van het menselijke steun- en bewegingsapparaat in de ruimste zin des woords, en op het gebied van de orthopaedische prothesiologie en implantologie in het bijzonder. Al het Orthopaedisch wetenschappelijk onderzoek van het Spaarne Gasthuis wordt onder auspiciën van de Onderzoekslijn verricht. Hieronder vallen 'case reports', onderzoeksstages van co-assistenten geneeskunde, wetenschappelijk onderzoek van aios en staf Orthopaedie, promotieonderzoek, landelijk (zorgevaluatie) onderzoek en industrie gedreven onderzoek. Er is nadrukkelijk de intentie om vooral eigen geïnitieerd onderzoek te verrichten en we richten ons op zoveel mogelijk samenwerking met andere vakgebieden.

Bij bruggen bouwen voor verbinding denk ik ook aan translationeel onderzoek. Dit is dé schakel tussen het fundamenteel onderzoek en het klinisch onderzoek dat zich op patiënten richt. En ik moet zeggen: Wetenschappelijk onderzoek doen is leuk! Het geeft energie om zaken tot in de details uit te zoeken, en als het dan ook nog beloond wordt met een mooie wetenschappelijke publicatie worden we gelukkig. Onderzoek doen

kost veel tijd, onderzoek doen kost veel geld en onderzoek doen kost veel moeite. Van alle METC goedgekeurde wetenschappelijke experimenten, leidt maar 5% tot een publicatie, zoals ik heb geleerd tijdens mijn lidmaatschap van de METC Noord Holland. Gekscherend heb ik wel eens gedacht een tijdschrift op te richten met als titel 'Journal of Unexpected Results'. Hierin zou iedereen die een goedgekeurd experiment heeft afgerond, gratis (ná peer review) mogen publiceren. Wellicht is dit een leuk klusje voor de toekomst. Soms komt uit een experiment en onverwacht of negatief resultaat. Dit is geen reden om het onderzoek dan te beschouwen als mislukt en te besluiten het niet te publiceren. Hierdoor kan het voorkomen dat men geen kennis neemt van deze resultaten en dat in de toekomst hetzelfde experiment weer herhaald gaat worden. Het verdient aanbeveling van een goed opgezette en METC goedgekeurde studie het protocol te publiceren. Het tijdschrift, die het protocol gepubliceerd heeft, is het aan zijn stand verplicht om na voltooiing van het experiment de behaalde resultaten te publiceren, mits de studie goed is uitgevoerd.

Graag wil ik met u de verschillende vormen van wetenschappelijk onderzoek doornemen: In tegenstelling tot het onderzoek van geïnteresseerde leken, die data verzamelen en hier een analyse naar doen, zonder rekening te houden met bias van de onderzoeker en versturende factoren in de data en mogelijk daardoor verkeerde conclusies trekken, is wetenschappelijk onderzoek iets wezenlijk anders. Het wetenschappelijk onderzoek is aan strikte regels gebonden over de methoden en technieken die worden gebruikt. Het behaalde resultaat dient toetsbaar en herhaalbaar uitgevoerd te zijn of worden. De filosoof Popper heeft begin 20^e eeuw geformuleerd dat de onderzoekshypothese door onderzoek wordt geverifieerd of gefalsificeerd. De wetenschappelijk inzichten ontstaan met vallen en opstaan en de waarheden van nu, die kunnen over een aantal jaren volledig anders zijn. Ook is het belangrijk te realiseren dat wetenschap zeker niet op alles een antwoord heeft. Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, welke gewoonlijk aan de universiteit plaatsvindt, is gericht op het ontwikkelen van nieuwe kennis en is niet gericht op praktische probleemoplossing. Vanuit de medische praktijk of industrie is dit onderzoek niet populair aangezien het resultaat soms pas na vele jaren in de praktijk gebruikt wordt. Toegepast wetenschappelijk onderzoek daarentegen is veel meer in trek. Om brede toepassing van het toegepast onderzoek mogelijk te maken is dit vaak multicenter en multidisciplinair, naast dat de invloed van patiëntenverenigingen steeds belangrijker wordt. Dit is een goede zaak. Aangezien onderzoek veel tijd en geld kost, wordt vaak gekozen voor kleinere pilotstudies. Veel klinisch onderzoek is in mijn optiek lokaal database onderzoek. Bij lokale database studies worden de resultaten van een serie van patiënten met een bepaalde behandeling in een bepaald tijdbestek geanalyseerd. Het is heel belangrijk de resultaten van individuele behandelingen te registreren en te analyseren bij bijvoorbeeld een bepaalde operatieve behandeling. Voorbeelden zijn de resultaten van de operatieve behandeling van het Mortons neuroom of de operatieve

behandeling van subluserende peroneuspezen. Hierbij hebben we in ons ziekenhuis gekeken wat de resultaten van deze operatieve behandeling was. Het geeft inzicht in hoe de dokter of het team het doet, maar geeft geen definitief antwoord op wetenschappelijke vragen. Door bias van de onderzoekers kunnen verkeerde conclusies ontstaan. Dit soort onderzoek kan alleen de basis zijn voor het formuleren van een hypothese, die door goed wetenschappelijk onderzoek geverifieerd of gefalsificeerd wordt. Daarnaast zijn er landelijke zorgevaluatiestudies waarbij voor de patiënt wordt uitgezocht welke baat een bepaalde behandeling heeft of welke behandeling de voorkeur heeft. Samen met specialisten uit het veld, zusterorganisaties, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars worden de openstaande vraagstelling geformuleerd en geprioriteerd en wordt een trial ontwikkeld en gestart. Met de resultaten van deze trials kan niet alleen gezondheidswinst voor de patiënt worden bereikt, maar hiermee kunnen ook onnodige kosten worden bespaard.

Met een idee voor een studie ben je er nog niet. Een lijvig METC en lokale toetsingscommissie rapport moet ingeleverd worden. Als hoofdonderzoeker moet je het BROK examen gehaald hebben. De BROK staat voor Basiscursus Regelgeving en Organisatie voor Klinisch Onderzoekers, een 2daagse cursus en examen, welke elke 4 jaar herhaald dient te worden. Tijdens de cursus leer je over de wet- en regelgeving, verantwoordelijkheden en afspraken die komen kijken bij medisch-wetenschappelijk onderzoek. Na toestemming van METC en ACLU kun je van start. Tijdens en na de studie moet je rekening houden met zogenaamde SAEs en AEs. Dit zijn alle ongewenste gebeurtenissen met schade bij studie patiënten. Elke onbedoelde uitkomst die is ontstaan door het handelen (of niet handelen van een zorgverlener en/of door het zorgsysteem met ernstige schade voor de patiënt, zoals een tijdelijke of permanente beperking, ziekenhuisopname of zelfs overlijden dient gerapporteerd te worden aan de CCMO. Bij de meeste studies is er een externe monitor die beoordeelt of de studie gegevens op de juiste manier zijn verwerkt en opgeslagen. Zelden is zelfs de instelling van een Data Safety Monitoring Board (DSMB) nodig als er verschillende SAE vaker voorkomen Deze DSMB beoordeelt of de studie lege artis is uitgevoerd en of deze door kan gaan zonder schade voor patiënten. Nadat alle studie patiënten verzameld en geëvalueerd zijn kun je het verslag schrijven. Dan volgt een lang en soms moeizaam proces van maken en insturen van het manuscript en het reageren op commentaar van reviewers van het tijdschrift.

Het strekt tot aanbeveling met gepaste bescheidenheid tot een conclusie te komen van eigen wetenschappelijk onderzoek in een tijdschrift. Te vaak worden er algemene gegeneraliseerde conclusies en aanbevelingen geformuleerd die niet onderzocht zijn in de publicatie. Als voorbeeld denk ik aan de resultaten van ons onderzoek naar een koelingsdrukapparaat bij de behandeling van oudere patiënten met een dijbeenbreuk. De conclusie was dat in deze kwetsbare groep geen nadeel of voordeel van deze behandeling te zien was. Helaas trokken veel collega's de conclusie dat dit een behandeling was, die sterk vermeden moest worden bij alle patiënten.

Translationeel onderzoek is een van de speerpunten voor de VU. Klinische observaties of bevindingen van klinisch wetenschappelijk onderzoek zijn relevant voor de samenleving. Beter inzicht in de bevindingen van klinisch onderzoek behoeft nadere analyse van de cellulaire mechanismes, die hieraan ten grondslag liggen. Dit levert meer inzicht in de klinische aandoeningen, zonder dat de maatschappelijke consequenties soms direct duidelijk zijn. Daarnaast kunnen de resultaten en hypothesen gegenereerd door basaal wetenschappelijk onderzoek, weer nieuwe inzichten geven in klinische problemen. Dit kan weer aanleiding geven tot klinisch onderzoek bij patiënten, om de inzichten om te zetten in een tastbare behandeling. Van een basaal wetenschappelijk nieuw idee tot een innovatieve behandeling voor de individuele patiënt is, zoals gezegd, een tijdrovende en kostbare investering. De patiënt en samenleving snakken naar nieuwe behandelingen met de nieuwste technologieën. Zeker als deze nieuwe behandelingen kosteneffectiever en/of patiënt vriendelijker zijn.

Waarom heb ik voor ACTA gekozen?

Het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA) staat al jaren in de top 3 van de wereld van de meest toonaangevende centra voor Tandheelkunde. Onderwijs, onderzoek en tandheelkundige zorg zijn de fundamenten van ACTA. De verschillende onderzoeksprogramma's zijn zowel klinisch als meer basaal biologisch georiënteerd. ACTA heeft twee prioritaire onderzoeksgebieden: orale infecties en ontstekingen en orale regeneratieve geneeskunde. Dit sluit sterk aan bij mijn klinische interesse gebieden.

Waarom heb ik voor Orale Celbiologie gekozen?

Het vakgebied Orale Celbiologie richt zich op onderzoek naar de fundamentele aspecten van adaptatie en regeneratie van bot en de ontwikkeling van tanden en omliggende weefsels. Mijn naaste collega's Jenneke Klein Nulend en Astrid Bakker staan al jaren in de top 10 van best publicerende celbiologen met de hoogste impactfactor van de wereld. Tijdens mijn onderzoeken voor mijn proefschrift over de behandeling van nonunions volgde ik een interessante lezing van Els Burger over bot. Hierbij legde zij helder uit hoe bot continue wordt aangemaakt en afgebroken door osteoblasten en osteoclasten, aangestuurd door osteocyten onder invloed van belasting. Na de lezing trok ik de stoute schoenen aan en vroeg ik of ik bij de Orale Celbiologie een experiment mocht doen. Dat was mogelijk! Dankzij de ongelooflijke grote hulp van Jenneke Klein Nulend werd dit onderzoek bekroond met een mooie publicatie en is een jarenlange samenwerking ontstaan. In al de jaren heb ik geleerd dat Jenneke staat voor gedegen en eerlijk onderzoek. Innovatief en 'out of the box' denken is ons motto. Als ik een ding heb geleerd, is het dat bot levend weefsel is, en niet een levenloos en harde structuur waar je maar ongebreideld een plaat en schroeven op kan zetten. Mijn promotie en alle promovendi die ik daarna heb begeleid hebben een deel van hun onderzoek bij de Orale Celbiologie gedaan. De sectie Orale Celbiologie heeft een jarenlange intensieve onderzoekssamenwerking met alle afdelingen in ACTA en daarbuiten met de kaakchirurgie en Orthopaedie. Sinds de reallocatie van de afdeling

Orthopaedie VUMC naar AMC binnen het AUMC is er een lacune ontstaan voor translationeel orthopaedisch-tandheelkundig onderzoek. Een grondige kennis van implantaten en de weefselreacties na implanteren, is een voorwaarde voor adequaat tandheelkundig en mondheelkundig handelen voor vrijwel alle tandheelkundige disciplines en daarnaast voor veel medische disciplines die zich bezighouden met het implanteren van lichaamsvreemde materialen.

Voor mijn promotie in 2002 heb ik klinisch onderzoek gedaan naar de behandeling van niet genezen bot (nonunion) onder leiding van René Marti en Rob Albers. De behandeling van nonunions van het bootbotje in de hand en het sleutelbeen gaan uit van het principe van het verwijderen van het avitale nonunion weefsel, aanbieden van stabiliteit bv door een plaat en schroeven, naast biologisch vitaal botweefsel. De resultaten van deze chirurgische behandeling waren over het algemeen heel goed en zorgde voor het verkrijgen van meer levensvreugde. Zoals mijn wijlen leermeester René Marti vaak zei: 'deze patiënte speelt wieder tennis'. Voor mijn promotie heb ik ook de effecten van lage intensiteit ultrageluid bij nonunions en bij de genezing van osteotomiën van het bot rondom de knie onderzocht. De behandeling van nonunions van gebroken botten vergt gespecialiseerde behandeling welke vaak in het Academisch Centrum plaatsvindt. Toch is simpele vertraagde botgenezing na een fractuur, is een interessant onderwerp voor wetenschappelijk onderzoek. Sjoerd Rutten was mijn eerste onderzoeker die promoveerde op de effecten van lage intensiteit ultrageluid op botten met vertraagde botgenezing. Hij heeft hierbij door middel van biopten van kuitbeen weefsel met vertraagde botgenezing naar de cellulaire effecten kunnen kijken en hierover gepubliceerd.

'Are orthopaedic surgeons (really) gorilla's?' stond in de kerstnummers van 1988 en 1990 van het gerenommeerde tijdschrift British Medical Journal. Op wetenschappelijke gronden kan geconcludeerd worden dat orthopaedisch chirurgen dichter bij de evolutionaire neef de gorilla staan dan algemeen chirurgen en dat zij significant grotere ok-handschoenen hebben. Wat zijn de uitdagingen voor de orthopaedie? Het vak staat centraal in behandelingen van het steun en bewegingsapparaat. Maar het vak kan niet zonder goede samenwerking met traumachirurgen, radiologen, reumatologen, geriateren, revalidatieartsen, sportartsen, apothekers, medisch fysici, anesthesiologen, internist/infectioloog, microbiologenfysiotherapeuten en huisartsen. Waarschijnlijk ben ik er nog een paar vergeten, waarvoor mijn excuses. Met velen van hen heb ik binnen en buiten het Spaarne Gasthuis wetenschappelijk onderzoek verricht.

De Samenwerkende Topklinische Ziekenhuizen (STZ) is een samenwerkingsverband van 27 grote opleidingsziekenhuizen in Nederland. STZ-ziekenhuizen onderscheiden zich door steeds de voorhoedepositie te kiezen met patiëntgerichte topklinische zorg, opleiding en wetenschappelijk onderzoek. In 2020 heeft de STZ mij het predicaat topklinische functie voor de ongecementeerde totale knieprothese gegeven. Echt een orthopaedische onderwerp. Al sinds mijn opleiding in

het Slotervaart plaats ik ongecementeerde totale knieprothesen. Dit tegen de internationale trend in waarbij meer dan 95% van de geplaatste knieprothese met gebruik van botcement zijn. Het is nog steeds onduidelijk welke vorm van fixatie beter is, maar onze resultaten zijn vergelijkbaar met de beste gecementeerde knieprothesen, zonder de potentiële nadelen zoals het 'bone cement Implantation syndroom', hitte van het PMMA-cement (tot 95 graden) en de mogelijkheid van het ontstaan van vrije lichamen. Het Bone Cement Implantation syndroom is een zeldzame aandoening die kort na het inbrengen van botcement kan leiden tot een cascade van heftige cardiale en systemische reacties en zelfs tot acute sterfte. Rachid Rassir, een van mijn promovendi, heeft dit uitgebreid uitgezocht en hij heeft er een mooie publicatie over geschreven. Hij en zijn opvolger Raymond Puijk zijn de nationale multicenter studie naar de ongecementeerde totale knieprothese, de ATKOS studie, gestart. In deze multicenter studie in Nederland zijn we bezig de resultaten van de ongecementeerde Attune totale knieprothese te evalueren.

De ervaring met knieprothesen is vergeleken met 10 jaar geleden veel beter geworden. Er zijn grote verbeteringen door het invoeren van fast track/rapid recovery dankzij o.a. mijn fijne Deense collega Henrik Husted. Hij heeft in een aantal goed opgezette studies aangetoond dat rapid recovery veilig is en goed werkt. Door de patiënt dezelfde dag enkele uren na de operatie uit bed te laten gaan en enkele stappen te zetten, hebben patiënten minder complicaties en klachten. Dit kan alleen door adequate pijnstilling met zogenaamde multimodale pijnbestrijding. Dankzij deze methode kunnen patiënten binnen 2 dagen het ziekenhuis uit in dezelfde of betere conditie dan vroeger na 1 week. Dit is een echte teaminspanning, want echt iedereen van verpleegkundige en fysiotherapeut, tot mantelzorger of zorg aan huis zijn daarbij erg belangrijk. Sindsdien is er veel verbetering bereikt voor de patiënt. Is het mogelijk de resultaten van de totale knieprothese nog meer te verbeteren? Ruud van Hove heeft een prachtige promotie over de coating van de ongecementeerde totale knieprothese gemaakt en daarbij ook 2 experimenten bij de Orale Celbiologie gedaan. Een definitieve uitspraak welke coating het beste is konden we vooralsnog niet vinden. De invloed van coating van metalen implantaten, leidt tot meer inzicht alsmede ontwikkeling en toepassing van alternatieve behandelingen in de klinische praktijk. Verder onderzoek zal het ontstaansmechanisme van allergieën op coating van metalen implantaten moeten uitwijzen.

Gefinancierd door een 4-jarige Reumafonds subsidie (door Barend van Royen, Theo Smit en Jaap Harlaar aangevraagd) voerden we binnen VU onderzoek uit naar de biomechanische aspecten van totale knieprothesen met mooie publicaties en een aanstaande promotie van Marjolein Booij.

Nick Leegwater, aios orthopaedie, heeft goed wetenschappelijk onderzoek gedaan en is gepromoveerd op de effecten van een koelingsdrukapparaat bij patiënten met een heupbreuk. Ook heeft hij gekeken naar de effecten van temperatuur op botcellen. Daarnaast heeft hij samen met de afdeling klinische fysica onder leiding van Hugo Spruijt,

een model ontwikkelt dat de temperatuur effecten op de menselijke weefsels en het bot van het apparaat kon voorspellen. Ondanks de tegenvallende resultaten van de klinische studie wordt koeling en compressie nog zeer regelmatig gebruikt bij sportletsels. U kunt zich wellicht de verschrikkelijke val van de wielrenner Johnny Hoogerland tijdens de Tour de France nog wel herinneren? Hij werd gelanceerd en kwam op prikkeldraad terecht en liep daarbij vele wonden op, die met 33 hechtingen hersteld moesten worden. Diezelfde avond en nacht heeft hij een koelingsdruk apparaat behandeling gekregen en de volgende dag kon hij weer meedoen aan de volgende etappe. Zou het door dat apparaat komen of zijn stoïcijnse Zeeuwse inborst?

Daarnaast is er samenwerking met de orthopaedie van het LUMC op het gebied van infectie van implantaten. Door protocollering en identieke registratie van behandelingen van patienten met een geïnfecteerde gewrichtsprothese kunnen we de resultaten van de behandeling en de effecten van kleine verschillen in behandelprotocollen met elkaar vergelijken. En we doen samen met het LUMC orthopaedie onderzoek naar de fixatie van implantaten door middel van RSA-metingen met name Rob Nelissen, Bart Pijls, Lennard Koster en Bart Kaptein. Tijdens de operatie worden markeringskogeltjes geplaatst waardoor met speciale röntgenfoto's zeer minimale verplaatsing van de prothese gemeten kan worden. Deze met het blote oog niet zichtbare verplaatsingen zijn een voorspeller voor loslating op langere termijn. Met deze techniek is een aseptische loslating, een van de belangrijkste redenen voor een hersteloperatie, van een gewrichtsprothese op lange termijn al na 2 jaar te voorspellen. Dit RSA-onderzoek zou bij elke nieuwe gewrichtsprothese tot de verplichte onderzoeken moeten behoren.

De Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) heeft de volgende missie en strategie: 'De Orthopaedie houdt zich bezig met de zorg voor patienten met klachten, aandoeningen en acute letsels aan het steun- en bewegingsstelsel waarbij gewerkt wordt vanuit de eigen deskundigheid en samen met partnerspecialisten aan optimale zorg voor elke patiënt'. Om dit te bereiken worden leden gestimuleerd om orthopaedische zorg (van advies tot operatie) van wetenschappelijke topkwaliteit te leveren, doelmatig en met compassie. Daarnaast worden medisch specialisten/experts opgeleid om de toenemende orthopaedische zorgvraag op te vangen. Het bevorderen van evaluatie en vernieuwen van de orthopaedische zorg door wetenschappelijk onderzoek is een belangrijke missie van de NOV. De Orthopaedie wordt onder de aandacht van de samenleving gebracht door middel van publicaties en de website 'Zorg voor beweging', waarin informatie te vinden is over aandoeningen en behandeling binnen de Orthopaedie.

Door vergrijzing en de in het algemeen toenemende behoefte in de Nederlandse samenleving neemt het aantal implantaten jaarlijks toe. Hoewel deze implantaten over het algemeen goed functioneren blijken er toch specifieke problemen op te treden. Naast loslating van het implantaat is er kans op instabiliteit, infectie en mogelijk allergie. Verder onderzoek

naar oorzaken, pathofysiologie en mogelijke therapieën van niet functionerende implantaten is essentieel.

De Landelijke Registratie Orthopaedische Implantaten en (nu) interventies (LROI) is hét kwaliteitsregister met alle gewrichtvervangende prothesen in Nederland van de NOV, waarbij patiënt- en prothesekenmerken geregistreerd worden. De data kunnen gebruikt worden om de kwaliteit van orthopaedische zorg te verbeteren en om eigen data van het ziekenhuis te vergelijken met de landelijke resultaten. Ook zijn de LROI data beschikbaar voor analyse van de geanonimiseerde resultaten van de gewrichts-vervangende operaties.

Van deze database hebben we als onderzoekslijn Orthopaedie al veel gebruik gemaakt met mooie publicaties als resultaat. Het voordeel is dat hier alle data van bijna alle orthopaedische ingrepen in Nederland al jaren verzameld worden. De bias die een onderzoeker bij lokaal database onderzoek heeft, treedt hier niet op. Het nadeel is echter, dat het sec over het resultaat van de operatie in aantal hersteloperatie, ofwel revisie gaat, en niet over hoe tevreden de patiënt is met de interventie. Ook de generaliseerbaarheid van de resultaten dient met voorzichtigheid benaderd te worden. We kunnen alleen een uitspraak doen over de gegevens die verzameld zijn. De toevoegen van zogenaamde patiënt gerapporteerde uitkomsten ('PROMs') is al een hele verbetering, maar helaas is de volledigheid van de ingevulde PROMs nog erg laag.

Het momenteel heel populaire artificial intelligence onderzoek kan zeker interessante inzichten geven, maar zal nooit het wetenschappelijk onderzoek kunnen vervangen. Met AI verschijnen tal van nadelen zoals: gebrek aan transparantie, vooringenomen algoritmes, gebrek aan privacy en toenemende invloed van grote AI-bedrijven. Bovendien geldt 'cabbage in, cabbage out.' De computer kan simpelweg niet 'out of the box' denken. Naast case reports, losse studies en landelijke trials werken we intensief samen met verschillende afdelingen van het VUmc en de Faculteit der Gedrags- en Bewegingswetenschappen. Met Jaap van Dieen en Idsart Kingma zijn we bezig met een promotie onderzoek naar enkelinstabiliteit uitgevoerd door Paul Beelen. Met Marelise Eekhoff van de afdeling interne VUmc werk ik samen op het gebied van exostoses van het menselijk bot. Er is een nauwe samenwerking met de vakgroep Orthopaedie van het Amsterdam UMC/locatie AMC op het gebied van zowel de Opleiding Orthopaedie als wetenschappelijk onderzoek. Voorbeelden zijn onderzoek naar acute enkelband-instabiliteit, de toepassing van "platelet-rich plasma" (PRP) injecties als behandeling van enkelartrose en diagnostiek van loslating van gewrichtsprothesen. Amsterdam Universitaire Medische Centra heeft het belang van bewegen erkend en als speerpunt benoemd binnen Amsterdam Movement Sciences. Hierbij is de samenwerking met de eerdergenoemde mensen in Amsterdam enorm inspirerend en enthousiasmerend. Dit geldt ook voor het Amsterdam Bone Centre.

Wat zijn de huidige uitdagingen in de orthopaedie?

De twee zaken waar ik mij de komende jaren voor ga inzetten zijn de ongecementeerde totaleknieprothese en gewrichtsprothese/implantaat infecties. De totaleknieprothese is een prachtige oplossing voor een

patiënt met invaliderende slijtage van de knie. Maar wat is het beste tijdstip om deze operatie uit te voeren? Welke mensen hebben een verhoogde kans om klachten te blijven houden na de operatie? Wat zijn indicaties, wat zijn overwegingen om het beste resultaat voor de patiënt te geven? Artrose is een multifactoriële aandoening met een belangrijke genetische component. Helaas kennen we nog maar heel weinig over de oorzaken en mogelijke behandelingen van met name beginnende artrose. Dat betekent dat de huidige behandelingen helaas nog te kort schieten voor de individuele patiënt. De belangrijkste behandelingen voor beginnende knie en heupartrose zijn lifestyle veranderingen; meer bewegen en niet roken, oefentherapie onder begeleiding van fysiotherapeuten, en medicatie. Een middel dat de artrose kan stoppen en weer een normaal gewricht creëren bestaat helaas nog niet. Voor eindstadium gonartrose zijn we toch aangewezen op de knieprothese. Eigenlijk zijn we weer terug bij de basis, want de totale knieprothese is niet heilig. Van alle patiënten met een totale knieprothese houdt 10-15% klachten. De oorzaken van gonartrose zijn zoals net al even genoemd erfelijk, komen door overbelasting of hebben een metabole oorzaak. Met name de metabole component is heel interessant om verder te onderzoeken. Het microbiom, de gezonde bacteriën en schimmels, die wij allen bij ons dragen in de darm, spelen een belangrijke rol bij ziektes. Mogelijk zou het microbiom in de darm en met name de aanwezigheid van pathogene bacteriën ontstekingsreactie kunnen geven. De eiwitten die daarbij ontstaan zouden mogelijk een reactie in het gewricht kunnen geven en daarmee het metabool proces voor ontstaan van gonartrose kunnen zijn. Let wel, dit is nog hypothetisch. Maar het is heel fijn om mee te kunnen doen naar het microbiom onderzoek binnen de Baria studie. In deze longitudinale cohortstudie onder leiding van Max Nieuwdorp van het AMC en met mijn collega Victor Gerdes van de bariatric in het Spaarne Gasthuis, worden unieke data van patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan verzameld. Van deze groep van patienten met morbide obesitas worden uitgebreide vragenlijsten, testen en chirurgische biopsies genomen naast dat het microbiom wordt geanalyseerd. Hierdoor is een unieke hoeveelheid gegevens verzameld waaruit veel onderzoek gedaan kan worden. Hierbij worden nieuwe hypothesen geformuleerd die weer verder onderzocht gaan worden. De promovendus Jiwanjot Singh gaat zich de komende jaren ermee bezighouden.

In het Spaarne hebben we toestemming om een database op te richten van punctaten van gewrichtspuncties bij verdenking op een infectie. Op dit restmateriaal kunnen we in de toekomst laboratoriumtesten uitvoeren om te bepalen hoe gevoelig en betrouwbaar een test is om infectie aan te tonen. De behandeling van infectie van implantaten, met name als zich een biofilm heeft ontwikkeld, is erg lastig met de huidige antibiotica. Een nieuwe ontwikkeling betreft de inzet van endolysines. Specifieke endolysines geproduceerd door fagen tegen *Staphylococcus Aureus*, de verwekker in 50% van de periprothetische infecties, vormen een potentieel sterk wapen tegen deze infectie. Er is geen resistentie ontwikkeling en bovendien zijn endolysines potentieel breed inzetbaar.

Het is echter belangrijk om de effectiviteit en veiligheid van specifieke endolysines eerst nauwkeurig te bepalen alvorens deze endolysines in de klinische praktijk toe te passen. Het testen van endolysines op biofilm, in vitro, en in het 'drie-dimensionale (3D) gingiva/huid model' is noodzakelijk voordat het in patiënten toegepast kan worden. Het ontwikkelen van nieuwe implantaat-coating op een bilipide laag (Richard Jaspers en Pascal Jonkheijm) alsmede het coaten van een implantaat met endolysine behoort nadrukkelijk tot de mogelijkheden in de toekomst.

Wat zijn mijn plannen voor de tandheelkunde (en kaakchirurgie) en orale celbiologie?

De volgende zaken wil ik in ieder geval gaan onderzoeken in de komende 5 jaar: 'Broken Bone in a Box', 'Bone on a Chip' en 'Joint on a Chip'.

De doelen van dit project zijn het opzetten en de optimalisatie van geminiaturiseerde in vitro modellen voor humaan bot, en humane gewrichten. Dit zijn apparaatjes waarin biochemische, mechanische, en omgevingsfactoren kunnen worden nagebootst en beheerst, via microstromingen en materiaaltechnologie. Menselijke stamcellen kunnen vervolgens in het model naast elkaar kraakbeen en bot aanmaken zodat interacterende gewricht weefsels ontstaan; ofwel een menselijk miniatuur gewricht. Het uittesten van de effectiviteit van farmaceutische middelen bij de eerdergenoemde modellen is een belangrijke voorspeller of het ook in de mens gaat werken. Waarom zijn deze modellen zo belangrijk? Er is een significante vermindering van proefdier experimenten te realiseren, wat een heel goede ontwikkeling is. Het model is van menselijke cellen gemaakt, medisch restmateriaal, dat anders vernietigd wordt. Het doel is een model van humaan materiaal te hebben waarin de effecten van behandelingen en ziekteverwekkers (bv Corona virus) te onderzoeken zijn. Er is al veel ervaring met deze modellen bij ACTA en VU en ook andere centra in Nederland.

Het 'Broken Bone in a Box' project heeft recent een goede start gemaakt door een toegekende subsidie. Een studiegroep bestaande uit de Orale Celbiologie (Jenneke Klein Nulend, Astrid Bakker, Gang Wu en ondergetekende), VU (Richard Jaspers, Nathalie Bravenboer, Marco Helder en Frank Bloemers) en de groep o.l.v. Pascal Jonkheijm van de Universiteit Twente is hier druk mee bezig. Het doel van dit onderzoek is het opzetten van een 3D-multicellulair organotypisch celkweekmodel waarin de (falende) humane fractuurgenezing wordt nagebootst. In dit 3D-model worden de verschillende cellen die van nature voorkomen in de fractuurgenezing, en in het bijzonder in een nonunion, uitgezaaid in een fibrinegel tussen twee lagen (kunst)bot. Met dit model kunnen we alle facetten van de fractuurgenezing uitvoerig bestuderen en daarmee ook alle oorzaken van een nonunion ophelderen. Daarnaast is het een unieke gelegenheid om verschillende behandelstrategieën te toetsen en te ontwikkelen. Het model zal worden uitgerust met een door de Universiteit Twente te ontwikkelen kunstmatig osteo-inductief membraan met biomoleculen die invasie van herstellende en regeneratieve cellen bevordert. Een dergelijk membraan dat periost kan vervangen zou tevens

kunnen voorkomen dat de spier opgeofferd moet worden bij open-fractuur chirurgie.

Op het gebied van behandeling van infectie rondom implantaten met behulp van endolysines wil ik me nog verder verdiepen. Jesse Kuiper, mijn aanstaande promovendus heeft dit onder leiding van Bastiaan Krom van de afdeling preventieve tandheelkunde en Jenneke Klein Nulend onderzocht en hij heeft veelbelovende resultaten behaald met endolysines op bacteriën in een biofilm model.

Daarnaast blijven we onderzoeken doen naar de effecten van PMMA-botcement op humaan bot en naar de ingroei op verschillende implantaten. Mijn promovendi Rachid Rassir en Raymond Puijk houden zich hier o.a. druk mee bezig.

Binnen ACTA zijn er met verschillende afdelingen plannen voor gezamenlijk onderzoek met mijn groep. Hierbij is samenwerking met de volgende groepen zeer voor de hand liggend: paradontologie, Marja Laine, cariologie, Egija Zaura, functionele anatomie, Frank Lobbezoo en Ghizlane Aarab en implantologie, Maria Liu. Als arts zouden we wat vaker in de mond moeten kijken om voorspellingen over de kans op ziektes te kunnen doen.

Het wetenschapsgebied van de Bijzondere Leerstoel Orthopaedie, in het Bijzonder Translationeel Tandheelkundig Onderzoek, betreft de bestudering van humane weefsels en de materialen, technieken en hulpmiddelen die worden aangewend om het verlies van deze weefsels, zowel wat functie als anatomie betreft, te compenseren. Hierbij komen niet alleen aspecten als samenstelling, structuur, eigenschappen, interactie met de omgeving en functioneren aan de orde, maar ook de mogelijkheid om met behulp van regeneratieve technieken, bijvoorbeeld met stamcellen, het verloren weefsel te regenereren.

Bruggen bouwen voor verbinding naar de patiënt toe. De patiënt is waar we al dit medisch wetenschappelijk onderzoek voor doen. Het is ook fijn te constateren dat patiëntenverenigingen zoals Poly Artrose Lotgenoten mee willen denken over wetenschappelijk onderzoek. Ik wil een lans breken om als arts beter te luisteren naar de patiënt met zijn/haar noden. William Osler (Canadees arts 19 eeuw) en collega van Gijn (neuroloog) hebben me geleerd: 'Luister naar de patiënt: hij probeert je te vertellen wat de diagnose is.' Ook van Osler is de stelling: 'vraag niet wat voor ziekte iemand heeft, maar wat voor iemand de ziekte heeft.' Van mijn ouders heb ik van jongs af aangeleerd: respecteer ieder individu: hoe groot of klein, slim of dom, knap of lelijk. En neem het altijd op voor de underdog. Heb waardering voor het individu; waardeer ieder persoon dik of dun, volgzaam of eigenwijs, gestudeerd of streetwise. Bruggen bouwen voor verbinding betekent voor mij: 'out of the box' blijven denken, overleggen met collega's, maar juist ook met mensen buiten je eigen werkgebied.

Hoe is dit allemaal jaren vol te houden naast een drukke baan als orthopaedisch chirurg? Onderzoek doen doe je met elkaar. En samen van elkaars expertise gebruik maken, en alle medewerkers hun werk zinvol laten invullen. Veel overleg plegen. Het is heerlijk om met enthousiaste

jonge en ervaren onderzoekers samen te werken. "Als ik verder heb gezien dan anderen, komt dat doordat ik op de schouders van reuzen stond". (Isaac Newton in een brief aan zijn collega-onderzoeker en rivaal Robert Hooke, 1675). Mijn visie is een goede thuisbasis, gemotiveerde medewerkers en mens sana in corpora sanae. Veel sporten, vooral kickboksen, yoga en fietsen op de racefiets en op zijn tijd rust en uitgaan.

Met de instelling van de leerstoel Translationeel tandheelkundig onderzoek zal een belangrijke impuls worden gegeven aan het fundamenteel en translationeel onderzoek. Er wordt gestreefd naar multidisciplinair nationaal en internationaal onderzoek naar bot, kraakbeen, microbiom, implantaten en infecties rondom implantaten.

Dankwoord

Tot slot wil ik, aan het eind van deze oratie gekomen, nog enkele woorden van dank uitspreken. Meneer de rector, Het college van Bestuur van de VU, en ACTA. Ik ben dankbaar voor het vertrouwen dat u in mij heeft gesteld door mij op deze leerstoel te benoemen.

Mijn leermeesters: Met name wijlen René Marti, al tijdens mijn studie wist ik dat ik orthopaedie wilde doen en dat kwam door de inspirerende colleges en zijn aimabele persoonlijkheid. Ook Flip Besselaar, die met veel geduld de opleiding vorm heeft gegeven en nog steeds mijn orthopaedisch geweten is. Karel Hamelynck, inspirator, die mij de ongecementeerde mobile bearing totale knieprothese, maar ook hoe om te gaan met patienten heeft geleerd.

Collega Barend van Royen, die mij voorstelde om een hoogleraarschap na te streven en de eerste stappen hiertoe zette.

Mijn oud- en huidige collega's gedurende mijn opleiding en werkzaamheden als orthopaedisch chirurg. Collega's en vrienden bij Spaarne Gasthuis, beide locaties AUMC en LUMC.

Mijn naaste collega's van de maatschap Orthopaedie van het Spaarne Gasthuis wil ik bedanken voor de ruimte die ze me geboden hebben om deze leerstoel te verwezenlijken.

De orthopaedische industrie wil ik bedanken voor hun interesse en meedenken over wetenschappelijk onderzoek.

Het Academisch Tandheelkundig Centrum Amsterdam: de hartelijke ontvangst na de instelling van de leerstoel bij ACTA en OCB voelde goed.

De helaas veel te vroeg overleden Reinier Veenhoven heeft de fundamenten van wetenschappelijk onderzoek in het Spaarne neergezet, met de oprichting van het Linnaeus Instituut en later Spaarne Gasthuis Academie. Eigenlijk was jij de eerste die voorstelde om een hoogleraarschap na te streven.

Greetje van Asselt en alle anderen van de Spaarne Gasthuis Academie en ben ik dankbaar voor de hulp die jullie bieden.

Marjolein Schager en Inger Sierevelt, de ruggengraat van de onderzoekslijn, ben ik erg dankbaar voor de voortdurende steun en goede ideeën. Marjolein kun je zien als een moderne Florence Nightingale.

Geweldig corrector van ons Dutch English en ethica pur sang. Inger is een duizendpoot die zowel in Xpert, als AMC en Spaarne alle onderzoeker hulp

geeft. Wat zijn we een goed team! Ook de artsen en andere onderzoekers van de Onderzoekslijn, dank voor jullie tomeloze inzet en hulp.

Els Burger ben ik dankbaar voor het vertrouwen en de eerste stappen binnen de OCB.

Astrid Bakker voor de steun en kritisch meedenken gedurende vele jaren.

Frank Abbas, Elsbeth Kalenderian, dank voor jullie hulp als interim decanen bij de aanstelling.

Jenneke Klein Nulend, mijn grote inspirator, dank voor al jouw hulp bij het mogelijk maken van deze leerstoel. Je hebt er altijd in geloofd en wat ben ik trots dat ik een dag in de week op jouw kamer mag zitten.

Peter de Winter en Ivo van Schaik van het Spaarne Gasthuis, hartelijk dank voor jullie ondersteuning bij het instellen van deze leerstoel en jullie vooruitstrevend waarderen van wetenschap door het instellen van de zogenaamde Principle Investigators met vergoeding hiervoor.

De benoemingsadviescommissie voor jullie vriendelijk kritische beoordeling van mijn leerstoel en plannen.

Patiënten: jullie zijn de mensen waar we het allemaal voor doen!

Lieve ouders en schoonvader, die er niet meer zijn, altijd hebben jullie mij gesteund. Wat zouden jullie trots geweest zijn!

Mijn favoriete schoonmoeder Joke en zwager Martijn, dank voor jullie kritisch filosofische en taalkundige adviezen.

Mijn broer Vincent en schoonzus Choi Si, dank voor jullie belangstelling en steun. En Vincent, speciaal dank voor het organiseren van de wielrenuitjes, wat je jaarlijks doet.

Mijn zonen, wat hebben jullie een geduld met mij gehad voordat deze benoeming een feit was.

Max, inspirator, geweldig tekenaar en sportinstructeur. Wat ben je toch veelzijdig en creatief.

Hidde, in alles de verbinder. Lief, slim en sterk.

Friso, de benjamin. Wat ben je een geweldige doorzetter en organisator en innemend mens. Ik ben ongelofelijk trots op jullie en jullie lieve partners.

Birgitte, mijn allerliefste steun en toeverlaat, zonder jou had ik het nooit tot hier gebracht. De presentatie die jullie net gezien hebben, is van haar hand. Al sinds onze eerste kennismaking met parachute springen, ben ik al gek op je. Wat ben je slim, creatief, lief en leuk en wat ken je me goed. Je weet me altijd bij de les te houden.

Zeer gewaardeerde toehoorders, dank voor uw aandacht.

Ik heb gezegd!

Bruggen bouwen voor verbinding

Prof. dr. P.A. Nolte

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar Orthopaedie; in het bijzonder Translationeel Tandheelkundig Onderzoek, aan de Faculteit der Geneeskunde / Amsterdam Universitair Medisch Centrum, VU Medisch Centrum van de Vrije Universiteit Amsterdam en Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam in opdracht van Spaarne Gasthuis op 14 september 2022.