

# VU Research Portal

## Safety & imaging of modern silicone breast implants

Maijers, M.C.

2014

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

### **citation for published version (APA)**

Maijers, M. C. (2014). *Safety & imaging of modern silicone breast implants: The PIP recall placed in perspective*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **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](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## SAMENVATTING

De studies beschreven in dit proefschrift zijn een gevolg van de terugroepactie van siliconen borstimplantaten van het Franse merk Poly Implant Prothèse (PIP) welke in 2010 door de Franse overheid van de voornamelijk Europese markt werden gehaald. Inmiddels is het duidelijk geworden dat er door deze fabrikant ongeautoriseerde siliconen gel werd gebruikt en de fabricatieprocessen niet volgens de daarvoor gestelde voorschriften verliepen. In december 2013 werd de directeur tijdens een strafzaak veroordeeld voor fraude. Hoewel de Inspectie voor Gezondheidszorg (IGZ) al in 2010 klinieken en ziekenhuizen verzocht om vrouwen met PIP borstimplantaten op te roepen voor onderzoek en gescheurde implantaten te verwijderen, werd de zaak pas een jaar later bekend bij het grote publiek. In december 2011 werd in navolging van de Franse autoriteiten ook door de IGZ in Nederland geadviseerd om de vrouwen met PIP borstimplantaten op te roepen en alle implantaten te verwijderen, ongeacht of deze gescheurd waren of niet. Van eind jaren 90 tot 2009 werden naar schatting 400.000 PIP siliconen borstimplantaten wereldwijd verkocht, waaronder aan circa 3.000 vrouwen in Nederland.

Siliconen borstimplantaten zijn al sinds 1962 op de markt en sterk onderhevig geweest aan verandering in ontwerp, vorm en consistentie. Terwijl in de VS siliconen borstimplantaten een tijdlang (van 1992 tot 2006) van de markt werden gehaald en alleen in strikt studieverband gebruikt mochten worden, is er in Europa veel klinische ervaring en expertise opgebouwd in het gebruik van implantaten. Siliconen borstimplantaten worden in een minderheid van de gevallen gebruikt om verwijderd borstweefsel na borstkanker te vervangen en in de meerderheid van de gevallen (80%) om een borstvergroting te verkrijgen. Cosmetische chirurgie neemt wereldwijd toe en de regulatie van medische implantaten zoals siliconen borstimplantaten is in Europa, de VS en overall ter wereld verschillend geregeld. De belangrijkste complicaties van het gebruik van siliconen borstimplantaten, uitgebreider beschreven in **Hoofdstuk 1**, zijn de herhaaldelijke heroperaties die noodzakelijk zijn door lokale klachten zoals kapselvervorming, scheuren, lekkage, bloeding of infectie. Het is algemeen geaccepteerd dat vrouwen die siliconen borstimplantaten krijgen op jonge leeftijd rekening moeten houden met het feit dat de implantaten naar verloop van tijd zeer waarschijnlijk vervangen zullen moeten worden.

Er zijn ook algemene systemische complicaties beschreven bij vrouwen met siliconen borstimplantaten zoals vergrote lymfeklieren. Over het algemeen werd er in grote studies geen verband gezien tussen siliconen borstimplantaten en kanker. Wel is er discussie in de literatuur over de invloed van implantaten op de diagnostiek van borstkanker in een vroeg stadium en werd onlangs een verband gelegd tussen borstimplantaten en een zeer zeldzame vorm van lymfoom (ALCL) in het kapsel rondom implantaten. Er zijn met regelmaat studies verschenen, waarin klachten zoals moeheid en gewrichtsklachten, maar soms ook bewezen auto-immuunziekten gerelateerd werden aan het feit dat vrouwen siliconen borstimplantaten hebben. In grote epidemiologische studies kon een dergelijk verband nooit aangetoond of volledig ontkracht

worden vanwege het feit dat dergelijke klachten en ziekten maar bij een hele kleine groep voorkomen.

Er is de afgelopen twee jaar veel onrust ontstaan onder vrouwen met siliconen borstimplantaten door de berichtgeving rondom de PIP fraude zaak. Ook in de medische literatuur valt het op dat er in 2012 veel publicaties verschenen over het onderwerp. Het is niet de eerste keer dat siliconen borstimplantaten en de publieke opinie erover veelvuldig in het nieuws komen wanneer ook de medische interesse om onderzoek te doen naar complicaties sterk toeneemt. In **Hoofdstuk 2** beschrijven de auteurs een historisch overzicht van de medische publicaties over siliconen borstimplantaten door de jaren heen sinds hun introductie op de markt. Het hoofdstuk geeft een idee van de deelonderwerpen welke in de tijd beschreven zijn en in een grafiek wordt de frequentie van artikelen per jaar weergegeven en vervolgens gerelateerd aan nieuwsfeiten in de regulatiegeschiedenis van siliconen borstimplantaten. Het valt in deze studie op dat de pieken in medische publicaties over siliconen borstimplantaten vaak volgen op periodes met frequente krantenkoppen over het onderwerp in toonaangevende nieuwsbladen zoals The New York Times of de Daily Mail. Gewone media heeft dus een invloed op medische literatuur en vice versa. Dit is zeker ook het geval geweest toen in december 2011 de Franse media een link legde tussen een sterfgeval aan ALCL en de terugroepactie van PIP siliconen borstimplantaten. Veel vrouwen vreesden vervolgens gezondheidsrisico's. Nieuwsberichten en een dergelijke angst kunnen vervolgens leiden tot fouten in onderzoek naar klachten en gezondheidsrisico's doordat het van invloed kan zijn op klachten beleving.

De studies naar klachten bij vrouwen met PIP implantaten in dit proefschrift werden gedaan voor december 2011 en geven een reëel beeld van symptomen. De studie beschreven in **Hoofdstuk 3** is een voorbeeld van een studie die tot stand kwam door de uitgebreide media-aandacht en door het feit dat vrouwen met onbegrepen algemene systemische klachten zich niet gehoord voelden. Op een speciale ingerichte poli, een samenwerkingsverband tussen de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) en de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC), werden deze vrouwen gezien en onderzocht door ervaren internisten. Het betreft vrouwen met siliconen borstimplantaten van verschillende fabrikanten, niet alleen PIP. De auteurs vonden een patroon aan klachten bij deze groep vrouwen van moeheid, spier en gewrichtspijnen, ochtendstijfheid en neurologische klachten in meer dan 65% van de vrouwen. De klachten ontstaan vaak vele jaren na het inbrengen van borstimplantaten. Er werd een overeenkomst gevonden met het eerder beschreven 'autoimmune syndrome induced by adjuvants' (ASIA) bij alle vrouwen. Opvallend was dat klachten in 69% van de vrouwen verbeterden nadat de borstimplantaten verwijderd waren. Er bleek bij 80% van de vrouwen naast systemische klachten ook lokale klachten te bestaan zoals pijn of kapselvervorming van de borsten. Dit gegeven en gezien het feit dat 75% van de vrouwen last heeft van allergieën, doet vermoeden dat er bij een kleine groep vrouwen een mogelijke genetische of allergologische kwetsbaarheid ten grondslag ligt aan het ontstaan van lokale klachten en wellicht ook systemische klachten. Naar deze verbanden en mogelijke toekomstige voorspellende factoren willen de auteurs vervolgonderzoek doen. Vooralsnog adviseren de

auteurs om vrouwen met ernstige systemische klachten te onderzoeken en eventueel verwijdering van de borstimplantaten in overweging te nemen.

Toen de IGZ klinieken en ziekenhuizen voor het eerst vroeg om hun patiënten met PIP borstimplantaten op te roepen voor onderzoek waren er aanwijzingen dat de PIP implantaten vaker dan andere moderne siliconen borstimplantaten zouden scheuren en lekken. Exacte cijfers van een dergelijk risico waren toen echter nog niet bekend. Het Medisch Centrum Jan van Goyen was één van de eerste klinieken die gehoor gaf aan de oproep van de IGZ en riep in het voorjaar van 2011 alle patiënten op die PIP implantaten hadden gekregen. In **Hoofdstuk 4** beschrijven de auteurs de eerste prevalentiecijfers van ruptuur bij PIP implantaten en vonden dat één op de drie vrouwen ten minste één gescheurd implantaat had. Van alle 224 onderzochte PIP borstimplantaten werd per implantaat bij 24% lekkage gevonden na een cumulatieve implantatietijd van 10 jaar. Dit is vergelijkbaar met oudere generaties implantaten, maar vermoedelijk meer dan 2 tot 5 keer zo vaak als andere moderne siliconen borstimplantaten. Het is echter moeilijk om de resultaten goed te vergelijken omdat veel recente studies over merken op de hedendaagse markt nog niet dezelfde follow-up duur kennen. Er bleek geen verschil te bestaan tussen de implantaten uit 2000 en 2001, ondanks het eerder advies van de IGZ om enkel implantaten na 2001 te verwijderen. De meeste vrouwen (70%) rapporteerden geen klachten tijdens hun bezoek aan hun plastisch chirurg. Het betrof dus meestal asymptomatische intracapsulaire rupturen. De correspondentie die het artikel opriep zijn bijgevoegd als Addenda.

In **Hoofdstuk 5** beschrijven de auteurs in hoeverre de klinische klachten van de onderzochte vrouwen met PIP implantaten gerelateerd zijn aan het voorkomen van een scheur in hun implantaten. Er bleek geen correlatie te bestaan tussen de meest genoemde lokale klachten, zoals pijn (18%), vervorming van de borsten (8%) of knobbels (4%) en het vinden van scheuren door middel van MRI onderzoek. De frequentie van de klachten die vrouwen beschrijven is vergelijkbaar met resultaten in de literatuur over andere merken siliconen borstimplantaten. Het feit dat PIP implantaten dus veel vaker blijken te scheuren of lekken heeft bij de 112 vrouwen in deze studie niet geleid tot meer klachten. De enige klacht en bevinding die een correlatie toont met een scheur in het implantaat is een vergrote lymfeklier in de oksel. Het lichamenlijk onderzoek door een plastisch chirurg blijkt niet betrouwbaar te zijn in het vinden van een ruptuur, zelfs MRI onderzoek geeft geen 100% garantie maar is de beste methode om een gescheurd implantaat te diagnosticeren. Het valt op dat de lage specificiteit van 52% door veel fout-positieven in de helft van de gevallen veroorzaakt werd door het voorkomen van veel gel lekkage door een intact implantaat.

Doordat de IGZ haar advies ten aanzien van het verwijderen van PIP implantaten veranderde nadat de vrouwen reeds in onze studies geïnccludeerd waren, veranderde onze opzet na december 2011 in een prospectieve explantatiestudie. In **Hoofdstuk 6** worden de operatiegegevens beschreven van 214 verwijderde PIP implantaten. Bij het verwijderen van de borstimplantaten bleek 21% van de PIP implantaten gescheurd, iets minder dan bij MRI onderzoek leek. Gezien het ontbreken van grote explantatiestudies van moderne siliconen borstimplantaten dragen de

resultaten in deze studie bij aan de kennis over het voorkomen van stille rupturen. De sensitiviteit van MRI screening bij deze groep voornamelijk asymptomatische vrouwen bleek 80% en de specificiteit 91%. In sommige landen wordt geadviseerd om heel frequent (zelfs elke twee tot drie jaar) vrouwen met implantaten zonder klachten te screenen met MRI onderzoek, dit lijkt de auteurs gezien de betrouwbaarheid in een normale klinische setting niet zinvol.

Omdat de betrouwbaarheid van MRI onderzoek om scheuren in siliconen borstimplantaten te signaleren teleurstellend was werd er een nieuwe methode bedacht om de MRI resultaten duidelijker weer te geven. De Silicone Implant Reporting and Data System (SI-RADS) werd door de auteurs ontwikkeld en geïntroduceerd in **Hoofdstuk 7**. Omdat het huidige rapportagesysteem soms tot onduidelijke en verschillend interpreteerbare beschrijvingen leidt, hebben we een zo eenvoudig mogelijk systeem ontwikkeld, geïnspireerd op de Breast Imaging and Data System (BI-RADS) uit de borstoncologie. Het systeem beschrijft twee categorieën, A. status van het implantaat en B. tekenen van extracapsulaire silicone lekkage. De radioloog dient in elke categorie te kiezen uit vier multiple-choice antwoorden welke een mate van waarschijnlijkheid weergeven (bijvoorbeeld: intact, waarschijnlijk intact, waarschijnlijk gescheurd, gescheurd). Een dergelijk systeem is eenvoudig te implementeren in de dagelijkse praktijk en kan leiden tot een betere communicatie tussen radioloog en plastisch chirurg. Het kan bovendien resulteren in een betere betrouwbaarheid van MRI onderzoek in het diagnosticeren van ruptuur bij siliconen borstimplantaten.

Deze SI-RADS methode werd bovendien gebruikt in de studie beschreven in **Hoofdstuk 8** naar de continuïteit in betrouwbaarheid van MRI onderzoek in detectie van scheuren bij PIP implantaten. Twee radiologen hebben alle MRI beelden van de 214 inmiddels verwijderde PIP implantaten geëvalueerd, onafhankelijk van elkaar en onafhankelijk van de uitkomsten bij de explantatie operatie. Er werd een verbeterde sensitiviteit en specificiteit van 93% gevonden en in de meerderheid van de gevallen waren de radiologen het eens over de diagnose. De interobserver variabiliteit was dan ook uitstekend met een kappa waarde van 0.92. Ook de overeenkomst in diagnose van dezelfde radioloog twee jaar later was acceptabel. MRI onderzoek is een consistente methode om scheuren in moderne siliconen borstimplantaten te diagnosticeren.

Er worden in **Hoofdstuk 9** verbanden gelegd tussen bovenstaande resultaten en overige medische literatuur aangaande siliconen borstimplantaten en PIP implantaten in het bijzonder. De prevalentie van ruptuur van 21% bij PIP implantaten in onze studies komt sterk overeen met de percentages die andere studiegroepen in Europa hebben beschreven. Er is echter behoefte aan vergelijkingsmateriaal en er is een noodzaak voor gedegen prospectief onderzoek naar de frequentie van scheuren bij andere merken siliconen borstimplantaten op de huidige markt. Er dient voldoende degelijk onderzoek naar complicaties en veiligheid van siliconen borstimplantaten evenals onderzoek naar oorzakelijke factoren te worden gedaan. Alleen wanneer regulatie en registratie van implantaten goed geregeld is en vrouwen met lokale of systemische klachten zich goed geholpen voelen, zal dat leiden tot een reëel beeld en positieve publieke opinie. Hopelijk plaatst dit proefschrift de PIP terugroepactie in het juiste perspectief van evidence based medicine en uit het perspectief van een media hype.