

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

CHAPTER 10

Summary & Samenvatting
List of Publications
Dankwoord (Acknowledgements)



SUMMARY

The studies described in this thesis derived from the recall of silicone breast implants of the French manufacturer Poly Implant Prothèse (PIP) from the European market in 2010. This was after it became clear that this manufacturer used unauthorized silicone gel and substandard manufacturing processes. Last December the director was convicted of fraud. Although the Dutch Health Care Inspectorate (IGZ) already asked all clinics and hospitals to recall women with PIP implants in 2010, it wasn't until a year later that it became known to the general public. In December 2011 the IGZ followed the French example and changed their advice to explantation of all PIP implants, regardless of whether they proved to be ruptured or not. From the 1990's to 2006 around 400.000 PIP silicone breast implants were sold worldwide, which affected approximately 3.000 women in the Netherlands.

Silicone gel filled breast implants have undergone vast changes in design, form and consistency since their introduction to the market in 1962. Although silicone breast implants were taken off the US market and were only allowed to be used in clinical trials from 1992 to 2006, in Europe they have been used throughout. Therefore most clinical experience and expertise in the use of implants was gained here. Silicone breast implants are used in a minority of cases (20%) for replacement of breast tissue after mastectomy and in a majority of cases (80%) for augmentation. Cosmetic surgery is a growing market worldwide and the regulation of medical devices such as silicone breast implants is different in Europe compared to the US or anywhere else in the world. The most important adverse effect of the use of silicone breast implants is the need for reoperations due to local complications such as capsular contracture, rupture, gel bleed, hemorrhage or infection, further described in **Chapter 1**. Nowadays it is widely accepted that women who will get silicone breast implants at a young age need to realize that most likely they will face repeated replacement of these implants.

Systemic complications such as lymphadenopathy have been described in women with silicone breast implants. In general, large studies did not show evidence of an association between silicone breast implants and cancer. There is however debate in literature on the influence implants might have on detection of very early stages of breast cancer. Furthermore, an association was found between breast implants in general and the development of a very rare form of lymphoma (ALCL) in capsular tissue surrounding implants. Studies on women with silicone breast implants have reported vague complaints such as fatigue and arthralgia, and at times also an association with proven autoimmune diseases. However, in large epidemiologic studies such association could never be proven, nor totally denied, due to the fact that these complaints and diseases are only prevalent in a very small group.

In the past two years the negative publicity about the PIP scandal caused unrest among women with silicone breast implants. Moreover, in medical literature a lot of articles were published on the subject in 2012. It is not the first time that silicone breast implants and the public opinion have

been frequent news items while at the same time there was a growing interest in performing research on complications. In **Chapter 2** the authors described a historical review on medical publications about silicone breast implants since their introduction to the market. The chapter gives insight into the subtopics which were popular in medical literature at certain points in time. The authors illustrated in a graph the number of articles per year correlated to news facts in the regulation history of silicone breast implants. This study shows that the popularity spikes in medical literature correspond with and follow shortly after headlines in leading newspapers such as The New York Times or the Daily Mail. Lay media influences medical literature and vice versa. This was also true when the French media linked the death of a woman with ALCL to the recall of PIP silicone breast implants and many women feared health risks. Media attention and this anxiety can also have an effect on research on complaints and health risks by introducing recall bias.

The studies described in this thesis on complaints in women with PIP implants were performed before December 2011, therefore providing a realistic view of the symptoms. The study described in **Chapter 3** is an example of a study that resulted from the media attention and the fact that women with unexplained systemic complaints, which they themselves thought to be associated with their silicone breast implants, felt ignored. At a special outpatient clinic, a joint collaboration of the Netherlands Association of Internal Medicine (NIV) and the Netherlands Society of Plastic Surgery, Hand Surgery, Aesthetic and Reconstructive Surgery (NVPC), these women were seen and examined by experienced consultants. These women had silicone breast implants of different manufacturers, not just PIP implants. The authors found a pattern of complaints consisting of fatigue, myalgia, arthralgia, morning stiffness and neurasthenia in more than 65% of these women. Complaints often started many years after implantation. The observed pattern of symptoms was comparable to the earlier reported 'autoimmune syndrome induced by adjuvants' (ASIA) in all women. An interesting observation was that in 69% of the women, explantation of the implants reduced their symptoms. In 80% of the women in our study women suffered both local and systemic complications, such as pain or capsular contracture. This last fact and the observation that 75% of the women had pre-existent allergies, might indicate that a small group of genetically predisposed women with a possible allergic constitution is more prone to develop both local and systemic complications. This relationship as well as possible patient related predictive factors are subjects of the authors' future research. The authors do advise their colleagues to consider examination and possible explanation of implants in women with serious systemic complications, even in the absence of local complications.

At the time the IGZ first requested clinics and hospitals to recall their patients with PIP implants, there were indications that PIP implants rupture more frequently than other modern silicone breast implants. However, the exact risk of rupture was unknown. The Medical Center Jan van Goyen was one of the first clinics in the Netherlands to follow the advice of the IGZ in the spring of 2011 and recalled all women that had received PIP implants. In **Chapter 4** the authors described the first prevalence rates of rupture in PIP implants and found that one in three women suffered from at least one ruptured implant. Of all 224 reviewed MRIs 24% of the PIP implants were found to be ruptured after a cumulative implantation time of 10 years. This rupture rate is comparable to

older generation implants, but probably more than twice to five times higher than the rupture rate in other modern breast implants. It is difficult to compare results as most recent studies on current brands available don't have the same cumulative implantation time. There seems to be no difference in implants from 2000 and 2001, despite the earlier advice of the IGZ to only explant the implants with lot numbers from 2001 onwards. Most women (70%) in our study reported no complaints during their visit to the plastic surgeon. Most of the ruptures were therefore asymptomatic intracapsular ruptures. The correspondence about the article is attached in the Addenda.

In **Chapter 5** the authors described whether clinical complaints of the examined women with PIP implants are related to the presence of rupture or not. No association was found between the most frequently mentioned local symptoms such as pain (18%), disfigurement (8%) or lumps (4%) and the presence of ruptures found by MRI screening. The frequency of complaints that women report is comparable to literature on other manufacturers of silicone breast implants. The fact that PIP implants rupture or bleed more often than others did not lead to more symptoms in the 112 women in this study. The only symptom and sign related to implant rupture was axillar lymphadenopathy. The physical examination by a plastic surgeon is not a reliable method to detect implant rupture, even MRI screening does not have 100% accuracy but is the best possible method available to diagnose implant rupture. The low specificity of 52% was in more than half of the cases caused by excessive gel bleed.

The IGZ changed its advice to explantation of all PIP implants after the women in our study were already included, which changed the design of our study after December 2011 to a prospective explantation study. In **Chapter 6** the explantation details of 214 removed implants were described. At explantation, 21% of the PIP implants turned out to be ruptured, a bit less than assumed at MRI screening. Due to the lack of large explantation studies of modern silicone implants, the results of this study contribute to the knowledge on the prevalence of silent ruptures. The sensitivity of MRI screening in this group of mainly asymptomatic women was 80% and the specificity 91%. In some countries women with silicone breast implants are advised to undergo frequent MRI screening (even every two to three years), according to the authors the accuracy of MRI screening in a day to day clinical setting does not justify this advice.

The disappointing accuracy of MRI screening to detect implant rupture, as described in Chapter 6, led to the development of a new and simple reporting or classification system. The Silicone Implant Reporting and Data System (SI-RADS) was developed by the authors and introduced in **Chapter 7**. As the old reporting system at times led to unclear and inconclusive MRI reports, we developed a simple system inspired by the Breast Imaging and Data System (BI-RADS), well known in breast oncology. The system describes two categories, A. the implant status and B. signs of extracapsular silicone leakage. For each category the radiologist needs to choose from four multiple choice answers, which represent a measure of confidence (e.g. intact, probably intact, probably ruptured and ruptured). A system like this is easily implemented in the daily practice and

can improve communication between radiologist and plastic surgeon and possibly even improve accuracy of MRI studies in diagnosing rupture in silicone breast implants.

The SI-RADS method was used in the study described in **Chapter 8** on the consistency of the accuracy of MRI screening to detect implant rupture in modern silicone breast implants. Two radiologists independently evaluated all MRIs of the 214 explanted PIP implants without knowledge of the first MRI report or the state of the prostheses at explantation. An improved sensibility and sensitivity of 93% was found and in most cases the radiologists agreed on the diagnosis. The interobserver variability was excellent with a kappa value of 0.92. Also the intraobserver agreement was found to be valid, two years after the first evaluation round. MRI screening proved to be a consistent method to diagnose rupture in modern silicone breast implants.

In **Chapter 9** the above mentioned results are compared to other medical literature on silicone breast implants, and PIP implants in particular. The prevalence of rupture of 21% in PIP implants found in our studies is in line with the results of other study groups in Europe. There is a need for better comparison and thus a need for well-planned prospective studies on the frequency of rupture in other silicone breast implants available on the market today. In order to change the public opinion and general view on the subject positively well-designed research on complications and safety of silicone breast implants as well as research on possible causal factors of complications is needed. Reliable and solid regulation and registration systems are paramount. Most importantly, women with local or systemic complications need to feel that they get the best possible treatment. I hope this thesis will place the recent PIP recall in the light of evidence based medicine instead of media hype.

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.

CHAPTER 10

LIST OF PUBLICATIONS & PRESENTATIONS

Maijers MC, de Blok CJM, Winters HAH, Dikmans REG, Ritt, MJPF, Nanayakkara PWB, Niessen, FB, *A History of Silicone Breast Implants through the eyes of PubMed*. In review for JPRAS

Maijers MC, Niessen FB, Veldhuizen MJPF, Ritt MJPF, Manoliu RA, *MRI Screening for Silicone Breast Implants Rupture: Accuracy, inter- and intraobserver variability using explantation results as reference standard*. European Radiology. March 6.2014. Also presented at European Congress of Radiology in Vienna, 8 March 2014

Maijers MC, Niessen FB, Veldhuizen JFH, Ritt MJPF, Manoliu RA, *Magnetic Resonance Imaging screening results compared with Explantation results in Poly Implant Prothèse Silicone Breast Implants, Recalled from the European market in 2010*. Plastic and reconstructive surgery. Feb 2014;133(2):114-121.

Maijers MC, de Blok CJM, Niessen FB, van der Veldt AAM, Ritt MJPF, Winters HAH, Kramer MHH, Nanayakkara PWB, *Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study*. The Netherlands journal of medicine. Dec 2013;71(10):534-540.

Maijers MC, Niessen FB, Veldhuizen JFH, Ritt MJPF, Manoliu RA, *A new simple method to describe MRI findings on Silicone Breast Implant condition useful for common clinical practice: Silicone Implants Reporting and Data System (SI-RADS)*. Plastic and reconstructive surgery. Dec 2013;132(6):1085-1087.

Maijers MC, Niessen FB. *The Clinical and Diagnostic Consequences of PIP Silicone Breast Implants, recalled from the European market in 2010*. Plastic and reconstructive surgery. Mar 2013;131(3):394-402.

Maijers MC, Niessen FB. *Reply to "the PIP debacle"*. Plastic and reconstructive surgery. Jan 2013;131(1):112-114.

Maijers MC, Niessen FB. *Prevalence of Rupture in PIP Silicone Breast Implants, recalled from the European market in 2010*. Plastic and reconstructive surgery. Jun 2012;129(6):1372-1378.

Maijers MC, Niessen FB. *Resultaten van de explantaties van 66 Poly Implant Prothèses (PIP) siliconen borstimplantaten*. NTvPC 2012;3

Maijers MC, Niessen FB. *Resultaten van 100 patiënten met Poly Implant Protheses (PIP) siliconen borstimplantaten: een retrospectieve studie*. NTvPC 2011;4:169-170

Maijers MC, Fijen CA, van Waveren G, Tytgat GAM. *Drie kinderen met een eenzijdige perifere N. facialis-parese: Interpretatie van de Richtlijn Lyme-borreliose: neuroborreliose*. Tijdschrift voor Infectieziekten 2008;3:236-41

DANKWOORD

Hoe komt een tropenarts op het idee om onderzoek te gaan doen naar siliconen borstimplantaten? Dat is een interessante vraag en waarschijnlijk als iemand me drie jaar eerder had verteld dat ik op 16 mei 2014 zou promoveren bij de afdeling plastische chirurgie had ik diegene niet geloofd. Ik zag mezelf nooit eerder als een onderzoeker. Ik was eerder een doener, een harde werker en een creatieveling met een passie voor veel in het leven wat niet met werk te maken heeft. Toch ligt de basis voor de prestatie die ik in het afgelopen jaar heb geleverd juist in de tropen. In Malawi leerde ik door met (OK) laarzen in de modder te staan creatief en innovatief om te gaan met beperkte middelen, tijd en handen. Ik streefde ernaar om ondanks de beperkingen kwalitatief goede zorg te leveren. Juist als je ver verwijderd bent van advies en up-to-date medische literatuur ga je de waarde van supervisie en 'evidence based medicine' enorm waarderen. Dan bouw je een medische bibliotheek en laat je boeken invliegen van donerende Nederlandse Universiteitsbibliotheken en vraag je subsidie aan voor triage of een brandwonden unit.

De inspiratie dat je veel kunt bereiken als je daar maar met genoeg passie en inzet voor gaat, is gelegen in de kleine en grote successen in Mwanza. Een nachtje doorwerken om een artikel tijdig te reviseren is een eitje vergeleken met starten aan de derde nachtelijke keizersnede in de wetenschap dat je hechtmateriaal bijna op is. Een presentatie tijdens je nachtdienst voorbereiden kost veel minder energie dan genoeg brandstof regelen om een spoedpatiënt tijdig in Blantyre te krijgen. Data-analyses en nieuwe statistische programma's onder de knie krijgen is een fluitje van een cent vergeleken met de moeite die het kost om voldoende bloed te regelen voor een baby met ernstige malaria. Het feit dat we naar Malawi gingen via een organisatie die gelooft in de kracht van kennisoverdracht door professionals heeft zeker bijgedragen aan het ontwikkelen van wetenschappelijke en onderwijzende kwaliteiten. De vereiste tussentijdse rapportages, bewijsvoering van vorderingen en subsidieaanvragen, hebben ongetwijfeld effect gehad op mijn huidige analytische capaciteiten en schrijfvreugde.

Bovendien hebben we een fantastische tijd gehad in Malawi met veel nieuwe vrienden en bijzondere ontmoetingen. Ik wil deze unieke gelegenheid dan ook gebruiken om de mensen die er vanaf het begin bij waren te bedanken. Medewerkers van VSO, de collega's bij Mwanza District Hospital en Zipatso Association of Malawi, Maryse, Harmen, Misja, Hazel, Diana, James, Maaïke, Wouter, Matt, Bex, Marianne, Ling, Lucia, James en Shakespeare, bedankt voor de bijzondere vriendschappen en de inspirerende levens die jullie nog altijd leiden. Wanneer we elkaar weer ontmoeten lijken er nooit grenzen aan de mogelijkheden van het leven. We hebben het bijzondere alledaagse leven in een dorp in Malawi kunnen delen met talloze bezoekende vrienden en familieleden. Mia, Denise, Pim, Olav, Marije, Olivier, Matt, Jeanne, Jan, Corine, Henk, Thessa, Jeanne, Angel, Boukje, Erik, Maaïke, Martijn, Bas en Jasper, bedankt voor jullie interesse en uiteraard voor de kaas en HEMA worst. Een bijzonder dankjewel aan Mia, Bas, Jeanne en Maryse

voor de inzet en liefde voor de stichting FO4R Mwanza Malawi, waarmee we vandaag de dag nog altijd ontwikkeling successen boeken.

Ik kwam terug uit Malawi met de droom om plastisch chirurg te worden en als wetenschappelijk onderzoek daarvoor een vereiste was dan deed ik dat met liefde. De eerste maanden in het koude Nederland liep ik dagen mee met verschillende plastisch chirurgen in academische en kleine perifere ziekenhuizen, maar ook in privéklinieken. Door de werkzaamheden van plastisch chirurgen in Malawi raakte ik geïnteresseerd in het vak, maar ik wilde er zeker van zijn dat het in alle facetten bij me paste. Tijdens één van deze meeloopdagen ontmoette ik Frank Niessen, mijn copromotor, in Medisch Centrum Jan van Goyen. Nog enigszins vermoeid van de late spoed management meeting de avond ervoor, vertelde je toen over de problemen met 10 jaar oude siliconen borstimplantaten van de Franse fabrikant Poly Implant Prothèse (PIP). Honderden vrouwen hadden mogelijk een slecht product ontvangen en moesten opgeroepen en gezien worden. Daar zat wellicht genoeg onderzoeksmateriaal in voor een praatje op de eerst volgende vergadering van de Nederlandse Vereniging van Plastische Chirurgie (NVPC). Was dat niet iets voor een toen nog werkeloze tropenarts? Frank, zonder die ontmoeting zou ik nooit gestart zijn met het onderzoek en daar ben ik je dankbaar voor. De samenwerking is vlot en prettig geweest en ik ben blij dat je je hebt laten overhalen door Prabath om me uiteindelijk als arts onderzoeker aan te nemen. Graag brainstorm ik met je over soms vrij associatieve gedachtegangen en ideeën en met veel plezier zet ik ze om in praktische onderzoeksvragen en leesbare artikelen.

Prabath Nanayakkara, mijn tweede copromotor, ontmoette ik tijdens een wetenschapsavond in het VUmc. We hielden allebei een praatje over siliconen borstimplantaten voor een groep plastisch chirurgen. Ik vertelde dat de PIP dames over het algemeen ondanks de vele rupturen weinig lokale klachten hadden en jij wees het publiek juist op een groep met ernstige systemische klachten. Dat klinkt ver uit elkaar, maar er was een klik en jij zag meteen een toekomst in onze samenwerking. Ik zie ook zeker de overeenkomsten; twee generalisten met zo'n brede interesse dat deze zich niet altijd binnen de kaders van één specialisme laat vangen. Het vergt een gezonde dosis inzicht, lef en humor om buiten gebaande paden te wandelen. Ik werk daarom graag met je samen en voel me thuis in je energieke, enthousiaste, soms wat onopgeruimde omgeving. Zonder jou Prabath, zou ik op 16 mei niet promoveren. Ik ben je dankbaar voor de fijne samenwerking en hoop op nog veel toekomstig gezamenlijk onderzoek succes. Er zit gelukkig nog veel in het vat.

Een van de eerste ontmoetingen met mijn promotor, Marco Ritt, was tijdens de NVPC vergadering waarop ik de eerste resultaten van de prevalentie van ruptuur bij PIP implantaten presenteerde, want dat onderzoekje met Frank had zijn doel een half jaar later inderdaad bereikt. Ik zal niet vergeten hoe motiverend je enthousiasme was na afloop van de presentatie. Ik ben je dankbaar voor die aanmoediging en voor het opnemen van deze promovendus in je groep. Recentelijk omschreef je deze promotie met de woorden "Zij is ongeveer 1 jaar geleden 'tussen neus en lippen door' bij ons in dienst gekomen en heeft in een record tempo een groot aantal publicaties geproduceerd (was ze daarvoor al in haar vrije tijd mee bezig). Er is een sterke samenwerking met Interne (Nanayakkara). Het is er nooit van gekomen dat ze officieel is aangemeld bij een instituut;

ging aan de ene kant vooral in het begin erg informeel en aan de andere kant dus heel erg snel.” Het informele karakter kenmerkt de vakgroep plastische chirurgie in het VUmc en heeft me altijd aangetrokken, maar heeft zijn voor- en nadelen. Ik wil alle artsen, assistenten, onderzoek medewerkers en secretaresses bedanken voor hun gastvrijheid en ik ben trots op de formele structuren die de lijn van borstonderzoek in deze vakgroep de afgelopen maanden heeft gekregen. Met plezier draag ik een steentje bij aan de studies en de professionalisering van deze wetenschappelijke tak, nu en hopelijk ook in de toekomst. Uiteraard wil ik alle coauteurs, de leden van de leescommissie en de internationale gasten en opposanten tijdens het symposium en de verdediging op 16 mei, Dennis Hammond, Lisbet Hölmich en Yehuda Shoenfeld alvast hartelijk danken voor hun komst en bijdrage.

Christel en Yara, het is een nieuwe stap om nu artikelen te reviseren in plaats van te schrijven en ik leer ontzettend veel van onze samenwerking. Het is voor elke onderzoeker belangrijk dat studies continueren, maar zeker voor een onderzoek dat zonder subsidies en voor het grootste deel vrijwillig naast een fulltime baan werd gestart. Het is enorm waardevol en bijzonder dat jullie ieder op je eigen terrein onze inzichten, ideeën en resultaten verder ontwikkelen en ik kijk er enorm naar uit jullie te begeleiden in jullie eigen PhD trajecten.

Alhoewel het VUmc de studies in het huidige proefschrift heeft gefaciliteerd was het er zeker niet geweest zonder de inzet en medewerking van MRI Centrum Amsterdam en Medisch Centrum Jan van Goyen. Het is bijna drie jaar geleden dat ik in de Jan van Goyen kliniek een paar dagen mee kwam lopen met Hay Winters en Frank Niessen. Zonder Jeffry, Belinda, Euchénie, Floor en Nicolet was het onmogelijk geweest alle klinische data uit kelders en soms uit het buitenland boven water te krijgen. Hartelijk dank voor de gezellige samenwerking. Het Medisch Centrum Jan van Goyen is één van de privéklinieken die als eerste in Nederland alert en adequaat op de PIP recall hebben gereageerd en mag trots zijn op die voortrekkersrol in het nemen van voortdurende verantwoordelijkheid voor de verrichte ingrepen, ook wanneer zij cosmetisch van aard zijn en meer dan 10 jaar geleden zijn ondergaan. Ook namens de vrouwen met PIP implantaten in deze studie en daarbuiten dank daarvoor.

Het MRI Centrum Amsterdam was al vanaf het prille begin bij onze studies betrokken, omdat alle MRI's daar vervaardigd waren. In een van onze eerste contacten legde Radu Manoliu mij uit van welk MRI protocol er standaard gebruik werd gemaakt bij het onderzoeken van de status van siliconen borstimplantaten en wat STIR waarden betekenen. Na dat eerste e-mail contact over het eerste artikel hadden we beiden geen besef dat er nog zoveel e-mails en ontmoetingen zouden volgen. De belangeloze inzet van Prof. Manoliu en Erik Veldhuizen, de twee radiologen die meegewerkt hebben aan de meeste publicaties in dit proefschrift, heeft me niet alleen enorm geholpen maar was een belangrijke motivatie en inspiratie. Wanneer zij daar in hun drukke werkbestaan ruimte voor konden maken, moest het mij ook lukken dit proefschrift naast een fulltime en later parttime baan te voltooien. Radiologie was voor mijn promotie een redelijk onbekend terrein voor me. Behalve het echo apparaat wat ik van mijn oude opleiders in Lelystad mee naar Malawi had gekregen, kwam ik als tropenarts door de lokale beperkingen weinig met

het vak in aanraking. Het is erg plezierig en waardevol geweest om met jullie te werken en het heeft mijn voorheen beperkte beeld van het vak en werkzaamheden zeer positief bijgesteld.

Er zijn werkgevers en werkgevers. Als je terugkomt vanuit een setting waar weinig diagnostiek voorradig is, is het extra uitdagend om vervolgens aan de slag te gaan in een tertiaire kliniek zoals het Daniel Den Hoed in Rotterdam. Ik heb daar niet alleen geleerd om me weer aan te passen aan de Nederlandse setting maar veel nieuwe zaken geleerd over oncologie en oncochirurgie tijdens mijn werk bij de Snijdende Oncologische Groep en de afdeling Plastische en Reconstructieve Chirurgie. Zonder de flexibiliteit van mijn werkgevers daar als ook het afgelopen jaar bij de afdeling Plastische en Reconstructieve Chirurgie in het Sint Lucas Andreas Ziekenhuis had ik niet de data in zo'n vlot tempo kunnen verzamelen en opschrijven. Ik ben mijn ex-collega's en in het bijzonder Marjolein, Linetta, Mark, Steven, Kees, Bert, Gijs en Ren dan ook dankbaar voor de geboden mogelijkheden en kansen.

Tim en Rieky, mijn paranimfen. Informeel, doch ernstig professioneel, is denk ik wat ons bindt. Soms wellicht passend bij een vakgroep en soms niet. Een brede interesse met de patiënt centraal en ruimte voor vernieuwende en soms wat onorthodoxe oplossingen voor bestaande problemen. Dat zijn de zinnen die in me naar boven komen als ik dit dankwoord schrijf. Tim, ondanks dat we elkaar niet lang kennen, bracht je structuur aan in de laatste fase van mijn promotie en het gedeelde gevoel voor humor en zelfspot was verfrissend en broodnodig bij de laatste loodjes. Samen met Christel kan ik je zelfs toevoegen aan de leescommissie en daar ben ik je dankbaar voor. Rieky, op een zomerse ochtend tijdens lunch pas een half jaar geleden spraken we als nieuwe collega's over verbeteringen in de zorg voor borstkankerpatiënten en over verbeteringen in de zorg in het algemeen. Drie maanden later werden we door onze werkgever naar een workshop voor de ondernemende wetenschapper gestuurd en vandaag zijn we oprichters en eigenaren van ons eigen bedrijf Koester & Vlijt. Ik heb er het volste vertrouwen in dat ons eerste project met de studenten van de Gerrit Rietveld Academie zeer succesvol gaat zijn en ben blij met dit onverwacht voortvloeiende uit mijn kortstondig promotietraject. Ik heb nooit eerder iemand ontmoet met hetzelfde gevoel voor plaats en tijd en tegelijkertijd eenzelfde passie en werklust. We hebben onze bedrijfsnaam goed gekozen. Het is fijn samenwerken en ik ben benieuwd wat voor meer onverwachte en zeer vruchtbare projecten de toekomst ons nog brengt. Eén ding weet ik zeker, het zal altijd patiënten ten goede komen.

Jojanne en Ellen, mijn echte (parse) nimfen. Waar is een mens zonder goede vriendschappen? Omdat ik als geen ander weet hoe het is om zeer overtuigend te solliciteren voor een functie, heb ik extra fte's voor jullie toegevoegd. Het leven is zoveel meer dan werk en dat adagio delen we gelukkig. Artsen neigen vaak naar een tunnelvisie van de wereld en ik ben blij met de variatie aan interesses en persoonlijkheden in mijn vriendenkring en familie. Ik wil dan ook al mijn vrienden en dierbaren hartelijk danken, zowel degenen die soms verbazingwekkend veel interesse in borstimplantaten en onderzoek hadden alsook degenen die geen flauw idee hadden wat ik uitspookte. Wanneer je de vraag gesteld wordt hoe het kan dat je al weet in mei te promoveren, terwijl je volgende week pas je sollicitatiegesprek hebt, zet dat alles weer in perspectief. Bedankt

voor het duimen en de afleiding na vroege of late uurtjes. Vaak wordt er in dankwoorden van proefschriften geschreven dat de schrijver in kwestie zich verontschuldigd voor de weinig doorgebrachte tijd met dierbaren gedurende de promotie en wordt plechtig beterschap beloofd. In realiteit gebeurt dan vervolgens vaak het tegenovergestelde. Ik denk dat ik mijn vrienden en dierbaren niet zo heel veel lastig gevallen heb met moeilijke onderzoeksvragen of afwezigheid. Een enkeling zal zelfs erg verbaasd zijn dit proefschrift van mijn hand op de mat te ontvangen. Zo heel vaak krijg je niet de kans om te zeggen dat je jezelf erg gelukkig prijst met de vele waardevolle vriendschappen in je leven. Ik wil Marije hartelijk danken voor de mooie foto's, Boukje voor de layout tips en Diana voor de Engelse correcties. Liever dan hier verder al jullie namen opsommen, drink ik graag samen met jullie een biertje op 16 mei of ergens in de VS, VK, Australië, Malawi, Spanje of Nigeria.

Je bent waar je vandaan komt. De week na het afronden van dit dankwoord gaan we met Pieter voor het eerst naar de Efteling, de 'roots' zo zou je kunnen zeggen. Mijn ouders, Jan & Jeanne, blinken uit in het rotsvast vertrouwen dat hun kinderen zelf goede keuzes maken in het leven. De vrijheid, het met vertrouwen in het leven staan en dat er altijd een warm thuis is, is wat jullie me vanaf jonge leeftijd meegegeven hebben. Pap, mijn optimisme, sociale bewogenheid en soms wat associatieve en chaotische ideeën heb ik zeker van jou geërfd. Mam, van jou heb ik de kritische kijk op dingen, de werklust en relativiteitszin meegekregen. Goede ingrediënten die ongetwijfeld bijgedragen hebben aan dit boekje. Als wij Pieter met hetzelfde onvoorwaardelijke gevoel van liefde en genegenheid voor zijn ouders kunnen laten opgroeien als jullie hebben gedaan, dan zou ik dik tevreden zijn. Ard, beste broer, wat zijn we verschillend en wat maakt dat weinig uit. Wat hou ik veel van jullie.

Pieter, 'voor jou' heb ik een van de eerste pagina's geschreven. Omdat ik dat ergens in een ander proefschrift zag staan en ik automatisch jouw naam daar neerzette. Al ben je de laatste maanden een boekenwurm en verslind je soms letterlijk de uitpuilende boekenkast, ik denk niet dat je deze kost ooit gaat lezen. Je aankomst in ons leven anderhalf jaar geleden is stormachtig en spectaculair te noemen. Wat zijn we dolblij met je en ontzettend trots op je. De afgelopen tijd stond wellicht meer in het teken van jou, dan van deze promotie. Lieve Pieter, mocht je ooit een moment in je leven twijfelen aan de overweldigende liefde van je ouders, dan staat het hier speciaal voor jou zwart op wit geschreven.

Eelko, ik vraag me werkelijk af wanneer je deze pagina onder ogen krijgt en leest. Medische literatuur is niet jouw ding, maar desalniettemin verzamelde je elke actualiteit over de PIP's. Zonder jou was deze taak een onmogelijke geweest. Je bent de liefste en meest betrokken vader die Pieter zich had kunnen wensen. Hoewel we wat ambities betreft soms wat uit elkaar liggen weten we elkaar telkens weer des te meer te vinden in het genieten van een mooi moment, waarbij het niet uitmaakt of dit nu een nachtelijke wildtelling in een krap hutje in Afrika of genietend van verse vis op een zonnig terras in Portugal is. Dat ik veel van je hou weet je al meer dan 10 jaar. Gewoon omdat het kan, omdat ik het vannacht ineens bedacht, omdat ik hoop dat je het origineel en romantisch vindt en omdat het in één klap de drukkosten van dit proefschrift dubbel en dwars waard maakt, is de laatste zin voor jou. Eelko, wil je met me trouwen?