

Veiligheid en bijwerkingen van siliconenborstimplantaten

Veiligheid en bijwerkingen van siliconenborstimplantaten

dr D. Bijl, oud-huisarts/epidemioloog

Utrecht, 11 december 2022

Inhoud

Afkortingen	5
Samenvatting rapport	6
1. Inleiding	8
2. Wat is wetenschappelijk bewijs?	10
3. Bronnen van vertekening in observationeel onderzoek	17
4. Bespreking aangeboden literatuur	22
5. Aanvullende literatuur van de NVPC	51
6. Beschouwing	63
7. Conclusie	70

Afkortingen

ALCL	Anaplastic Large Cell Lymphoma
ASIA	Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants
BII	Breast Implant Illness
EBM	Evidence-based Medicine
FDA	Food and Drug Administration
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
NVPC	Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid, en Milieu
SBI's	Siliconenborstimplantaten
SIAS	Silicone Implant Associated Syndrome

Samenvatting rapport

Op verzoek van Radar heb ik een selectie van de wetenschappelijke literatuur over de voor- en nadelen van borstimplantaten, en met name de siliconenborstimplantaten (SBI's), onderzocht en beoordeeld. Vervolgens is deze selectie voorgelegd aan de Nederlandse Vereniging van Plastisch Chirurgen (NVPC) en hebben zij aanvullingen aangedragen. Van de door hen aangedragen literatuur heb ik me in eerste instantie beperkt tot de artikelen over 'Breast Implant Illness' (BII).

In de eerste twee hoofdstukken bespreek ik eerst wat wetenschappelijk bewijs is en welke categorieën van wetenschappelijk bewijs er zijn. De hoogste categorie is het gerandomiseerde onderzoek, een onderzoeksvorm die de beste garantie geeft dat er een oorzakelijk ofwel causaal verband is tussen een interventie/behandeling en de uitkomst. Lagere categorieën van bewijs zijn de observationele onderzoeken, zoals het cohortonderzoek. Hiermee kan men geen causale relaties vaststellen. Patiëntenseries en dwarsdoorsnede-onderzoeken vormen nog lagere categorieën van wetenschappelijk bewijs.

Daar waar gerandomiseerd onderzoek niet uitvoerbaar is of geacht wordt niet uitvoerbaar te zijn kan men wel aannemelijk maken of een bepaalde interventie een aanwijzing geeft voor een causaal verband met de uitkomst. De Britse statisticus Austin Bradford Hill heeft hiervoor een negental criteria ontwikkeld om een causaal verband aannemelijk te maken.

In hoofdstuk 3 bespreek ik de factoren die bij kunnen dragen aan het vertekenen van de uitkomsten van observationeel onderzoek. Aan de orde komen selectiebias, informatiebias, publicatiebias, confounding en conflicterende belangen. Auteurs en onderzoekers van wetenschappelijke artikelen over borstimplantaten en siliconenborstimplantaten dienen nadrukkelijk te beschrijven wat de sterke en zwakke punten in hun onderzoek zijn. Met andere woorden, zij dienen kritische zelfreflectie toe te passen. We zien deze zelfreflectie de laatste duidelijk toenemen hetgeen bijdraagt aan het interpreteren van de onderzoeksuitkomsten.

De door mij onderzochte literatuur bestaat vooral uit lagere categorieën van wetenschappelijk bewijs waarin vaak geen aandacht wordt besteed aan de invloed van de genoemde vertekenende factoren. Belangrijke beperkende en vertekenende factoren zijn kleine patiënt aantallen, te korte follow-up, ontbrekende of tekortschietende beschrijvingen van de deelnemers aan de onderzoeken, het niet vermelden van de herkomst van de patiënten, non-respons bij vragenlijst onderzoeken. Ook wordt niet altijd een onderscheid gemaakt tussen de verschillende typen borstimplantaten. Bovendien maken onderzoekers vaak geen onderscheid tussen kwalitatief goed en slecht onderzoek. De interne en externe validiteit van de meeste onderzoeken is hiermee niet of onvoldoende gewaarborgd.

Het wetenschappelijk onderzoek naar de veiligheid en bijwerkingen van siliconenborstimplantaten kent vele en ernstige tekortkomingen. Deze beletten het trekken van harde en duidelijke conclusies. De laatste jaren groeit de twijfel over de veiligheid van SBI's met name ook door Nederlands onderzoek. Dat betreft met name het risico op 'anaplastic large cell lymphoma' (ALCL) en het gegeven dat verwijderen van SBI's leidt tot afname van klachten.

Dit zijn ernstige constatering van een hulpmiddel dat al meer dan zestig jaar in de handel is. Claims dat deze hulpmiddelen veilig zijn omdat ze al zo lang in de handel zijn of omdat de registratieautoriteiten er redelijk zeker van zijn dat ze niet schadelijk zijn, stellen niet gerust.

1. Inleiding

Achtergrond

Sinds de introductie van siliconenborstprothesen aan het begin van de jaren zestig in de VS zijn er discussies over de veiligheid van deze prothesen. In 1992 verbood de Amerikaanse registratieautoriteit Food and Drug Administration (FDA) de toepassing van deze prothesen en gaf fabrikanten opdracht de veiligheid van deze prothesen te onderzoeken. In 2006 waren die onderzoeken, de Core-studies, voltooid en concludeerde de FDA dat zeer er redelijk zeker van waren dat ze veilig zijn.

De discussie over de veiligheid bleef echter en in de afgelopen jaren is die discussie verhevigd. Nationaal en internationaal lopen de standpunten sterk uiteen. De Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC) is van mening dat de prothesen veilig zijn. Anderen hebben daar hun twijfel over en spreken zelfs van dodelijke hulpmiddelen (deadly devices).

Vraagstelling

Op verzoek van Radar neem ik de onderzoeken en artikelen onder de loep die fabrikanten van siliconenborstimplantaten, maar ook plastisch chirurgen die ze plaatsen, de NVPC, gebruiken om het standpunt te verdedigen dat de implantaten veilig zijn en dat 'Breast Implant Illness' (BII) niet bestaat. BII betreft een verzameling uiteenlopende maar moeilijk te objectiveren en te diagnosticeren algemene klachten.

Over het onderzoek van Barbosa et al. (Association of Breast Implants with Nonspecific Symptoms, Connective Tissue Diseases, and Allergic Reactions: A Retrospective Cohort Analysis) concludeerde ik al dat het van een lage kwaliteit is, en daarmee niet voldoende is om aan te tonen dat BII niet bestaat. Dit is een onderzoek dat de NVPC aan Radar stuurde, als reactie op een nieuwe studie die juist het bestaan van de ziekte probeert aan te tonen.

Die laatstgenoemde studie is van Cohen Tervaert JW, et al. (Breast implant illness: scientific evidence of its existence). Ook dit onderzoek heb ik bekeken. Ik concludeerde dat 'de onderzoekers de mogelijkheid van selectief citeren van de wetenschappelijke

literatuur niet hebben uitgesloten'. Om die reden schiet het tekort., maar vormt het wel een goede basis voor nader en uitgebreider onderzoek.

Aanvullende vragen.

Deze worden besproken in hoofdstuk 5.

Leeswijzer

Dit rapport begin ik met een algemene beschrijving van wat wetenschappelijk bewijs is en met welke vormen van onderzoek wordt gewerkt. Daarna bespreek ik de invloed van vertekenende factoren op de uitkomsten van observationeel onderzoek en de gevolgen daarvan voor de betrouwbaarheid. Ik besteed daarin ook aandacht aan causaal bewijs: wanneer kunnen we spreken van een causaal verband tussen een bepalende factor (determinant) en een gezondheidsuitkomst.

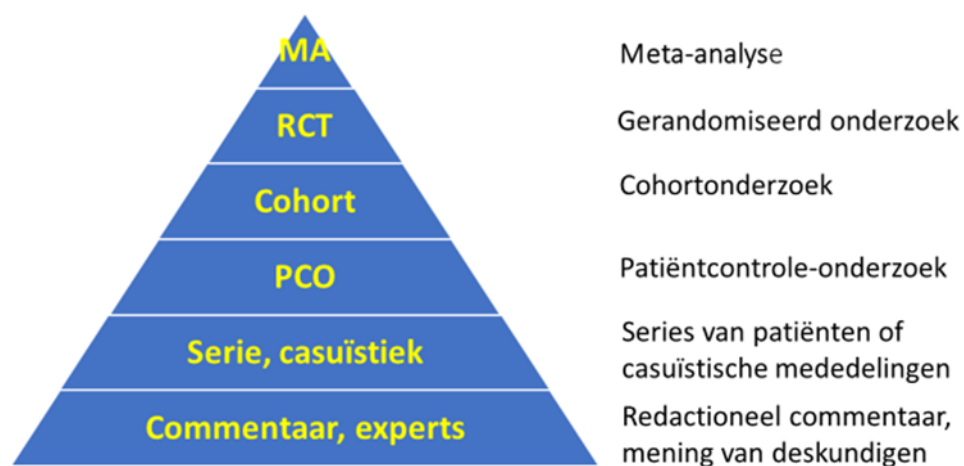
2. Wat is wetenschappelijk bewijs?

Inleiding

Ik ben oud-huisarts en heb mij gespecialiseerd in de epidemiologie. Epidemiologie is het vakgebied dat zich bezighoudt met het analyseren en beoordelen van wetenschappelijk onderzoek op uiteenlopende terreinen, zoals het milieu, intoxicaties, medicijnen en medische hulpmiddelen, en infectieziekten.

Categorieën van wetenschappelijk bewijs¹

Onderzoekers hebben indelingen gemaakt van wetenschappelijk bewijs op basis van de sterkte van het bewijs.



Figuur 1. Categorieën van wetenschappelijk bewijs in Evidence-based medicine.

De eerste en hoogste categorie van bewijs is het gerandomiseerde onderzoek of een verzameling van gerandomiseerde onderzoeken, een zogenoemde meta-analyse. In een gerandomiseerd onderzoek wordt het effect van een bepaalde interventie of behandeling vergeleken met een controlegroep die de interventie niet heeft ondergaan.

¹ De informatie in dit en het volgende hoofdstuk is grotendeels ontleend aan hetgeen ik in mijn boeken al heb gepubliceerd: Het pillenprobleem, Psychofarmaca en wetenschappelijk onderzoek met psychofarmaca, Antidepressiva en depressie, en Griep.

Gerandomiseerd duidt erop dat niet de onderzoeker of de proefpersoon of patiënt maar het toeval bepaalt welke interventie/behandeling de proefpersoon krijgt. Dat toeval kan *at random* (aselect of willekeurig) worden bepaald met bijvoorbeeld een computer of met tabellen. Deze opzet voorkomt dat een onderzoeker een nieuwe behandeling of interventie met name zal voorschrijven aan of toepassen bij proefpersonen van wie hij denkt of hoopt dat die er het meeste baat bij zullen hebben. Dit zou leiden tot selectie en beïnvloeding van de uitkomsten van een onderzoek.

Een gerandomiseerd onderzoek is bij voorkeur dubbelblind, wat wil zeggen dat zowel onderzoekers als proefpersonen niet weten welke behandeling de proefpersonen krijgen. Dit voorkomt dat het verwachtingspatroon van onderzoekers en proefpersonen de beoordeling van het effect of de werking beïnvloedt. Vooringenomenheid speelt dan een minder grote rol. Op die manier hebben groepen proefpersonen gemiddeld ongeveer dezelfde eigenschappen en gelijke verwachtingen van de behandeling of interventie. Dit geeft de beste garantie dat de uitkomsten van het onderzoek vrijwel volledig aan de onderzochte interventie/behandeling kunnen worden toegeschreven.

Het gerandomiseerde dubbelblinde en gecontroleerde onderzoek is de gouden standaard in veel onderzoeksgebieden. De afkorting daarvoor is RCT: *Randomized Controlled Trial*. Ze levert uitkomsten met de hoogste graad van bewijs van werkzaamheid. Dit betekent niet dat de uitkomsten van dergelijke onderzoeken zonder meer geaccepteerd kunnen worden. Want ondanks het sterke raamwerk van het gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek kunnen de uitkomsten op allerlei manieren toch nog vertekend zijn.

De tweede categorie van wetenschappelijk bewijs is het observationele onderzoek. Het is afgeleid van het woord observeren en dat duidt erop dat geobserveerd wordt hoe mensen in de loop van een bepaalde periode reageren op een interventie of blootstelling (expositie). Observationeel onderzoek behoort tot een lagere categorie van wetenschappelijk bewijs omdat de uitkomsten vertekend kunnen zijn doordat niet het toeval maar een bepaalde omstandigheid, zoals de voorkeur van de onderzoeker, bepaalt welke behandeling wordt gegeven of welke blootstelling aan bijvoorbeeld bepaalde stof (expositie) wordt onderzocht. Dat kan de uitkomsten in sterke mate beïnvloeden.

We onderscheiden een aantal vormen van observationeel onderzoek, zoals het cohortonderzoek en het patiëntcontrole-onderzoek. We spreken van een cohort als personen voldoen aan bepaalde, door onderzoekers gedefinieerde, criteria gedurende een bepaalde periode en dan in de tijd gevolgd worden. In een patiëntcontrole-onderzoek, ook wel case-control study, wordt bij een groep personen die een bepaald gezondheidseffect heeft ervaren of waarbij gezondheidsschade is vastgesteld, een groep personen gezocht die aan dezelfde interventie zijn blootgesteld. Dit onderzoek wordt bijvoorbeeld gebruikt bij het onderzoek naar zeldzame bijwerkingen van medicijnen.

Observationeel onderzoek kan nader worden onderverdeeld in een aantal categorieën. Deze staan afgebeeld in de bovenstaande figuur. Dit iASIA is een van de mogelijk indelingen van onderzoek. Vragenlijstonderzoek en dwarsdoorsnede-onderzoek zijn hierin niet genoemd maar worden veelal ondergebracht in de voorlaatste categorie.

Observationeel onderzoek kent twee belangrijke vormen, een op de toekomst gerichte vorm (prospectief) en een terugblikkende ofwel historische vorm (retrospectief). Bij een prospectief onderzoek moeten de gegevens nog worden verzameld als het onderzoek begint. Bij een retrospectief onderzoek zijn ze al verzameld en wordt daar met terugwerkende kracht een betekenis aan toegekend. Retrospectief onderzoek wordt als een lage categorie van wetenschappelijk bewijs gezien met veel kans op vertekening. De reden is dat de onderzoeksgegevens niet voor de desbetreffende onderzoeksvraag werden verzameld maar voor een ander doel, bijvoorbeeld door een zorgverzekeraar die wil weten hoe vaak en aan wie medicijnen werden voorgeschreven en welke kosten daarmee gepaard gingen.

Dwarsdoorsnede-onderzoek²

In dit derde type observationeel onderzoek, na cohort- en patiëntcontrole-onderzoek, wordt een steekproef van personen uit een populatie ingesloten en worden hun blootstellingen en gezondheidsresultaten tegelijkertijd gemeten. Met een dwarsdoorsnede-onderzoek kan men de aanwezigheid (prevalentie) van de

² <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson1/section7.html>

gezondheidsuitkomst op een bepaald moment beoordelen, ongeacht de duur.

Bijvoorbeeld, in een onderzoek naar het voorkomen van diabetes, kunnen sommige van de in het onderzoek opgenomen personen al vele jaren hebben geleefd met diabetes, terwijl anderen pas onlangs zijn gediagnosticeerd.

Vanuit een analytisch oogpunt is een dwarsdoorsnede-onderzoek zwakker dan een cohort- of een patiëntcontrole-onderzoek omdat men in een dwarsdoorsnede-onderzoek risicofactoren voor het optreden van ziekte (incidentie) meestal niet kan onderscheiden van risicofactoren voor overleving met de ziekte. Aan de andere kant is een dwarsdoorsnede-onderzoek een geschikt hulpmiddel voor beschrijvende epidemiologische doeleinden. Dwarsdoorsnede-onderzoeken worden routinematig gebruikt om de prevalentie te documenteren in een gemeenschap van gezondheidsgedrag (prevalentie van roken), gezondheidstoestanden (prevalentie van vaccinatie tegen mazelen) en gezondheidsresultaten, met name chronische aandoeningen (hypertensie, diabetes).

Samengevat is het doel van een analytische studie in de epidemiologie het identificeren en kwantificeren van de relatie tussen een blootstelling en een gezondheidsuitkomst. Het kenmerk van een dergelijke studie is de aanwezigheid van ten minste twee groepen, waarvan er één als vergelijkingsgroep dient. In een experimentele ofwel gerandomiseerde studie bepaalt de onderzoeker de blootstelling voor de proefpersonen; in een observationeel onderzoek worden de proefpersonen blootgesteld aan onder meer natuurlijke omstandigheden. In een observationeel cohortonderzoek worden proefpersonen opgenomen op basis van hun blootstelling en vervolgens gevolgd om het optreden van ziekte te documenteren. Verschillen in ziektecijfers tussen de blootgestelde en niet-blootgestelde groepen leiden ertoe dat onderzoekers concluderen dat blootstelling geassocieerd is met ziekte. In een observationeel patiëntcontrole-onderzoek worden proefpersonen opgenomen op basis van het gegeven of ze de ziekte hebben of niet, vervolgens worden ze ondervraagd of getest om hun eerdere blootstelling te bepalen. Verschillen in blootstellingsprevalentie tussen de patiënt- en controlegroepen stellen onderzoekers in staat om te concluderen dat de blootstelling verband houdt met de ziekte.

Dwarsdoorsnede-onderzoeken meten tegelijkertijd de blootstelling en ziektestatus en zijn daarom beter geschikt voor beschrijvende epidemiologie. Oorzakelijke verbanden kan men hiermee niet opsporen.

Publicaties en bronnen van onderzoek

Er is verschil in kwaliteit van publicaties over wetenschappelijk onderzoek. Dat werd duidelijk in de huidige pandemie waarbij toonaangevende tijdschriften, zoals de *Lancet* en het *New England Journal of Medicine*, gepubliceerde artikelen moesten terugtrekken (retract) omdat bepaalde onderzoeksgegevens niet konden worden geverifieerd. Dit zijn zaken die zelden voorkomen en dat komt omdat de betere tijdschriften een beoordelingssysteem toepassen die de kans op dergelijke fouten minimaliseert. Dat heet een systeem van *peer review*, dat ik hieronder zal toelichten.

Tijdschriftredacties beoordelen de aan hun aangeboden artikelen allereerst op bruikbaarheid en degelijkheid. Als men denkt dat het artikel goed genoeg en interessant is voor hun lezers leggen ze de tekst voor aan enkele externe deskundigen (met een bepaalde status), de zogenoemde peers. Deze beoordelen de artikelen, meestal in relatief korte tijd, en geven algemene en specifieke commentaren alsmede een aanbeveling voor de redactie: aanvaarden, kleine of grote aanpassingen eisen of niet accepteren. De auteurs krijgen dan de gelegenheid om hun artikel aan te passen en opnieuw aan te bieden. De redactie bepaalt daarna, eventueel na opnieuw de peers te hebben geconsulteerd, of ze het artikel plaatsen. Dit peer-review-systeem geeft, in theorie, de beste garantie dat artikelen inhoudelijk geen fouten bevat.

Nu zijn er talloze tijdschriften op elk gebied van wetenschap. Op het gebied van de geneeskunde worden de betere tijdschriften verzameld in elektronische zoekmachines, zoals PubMed, Cochrane en Embase. Een artikel dat daarin is gepubliceerd geeft daarmee dan ook de beste kwaliteitsgarantie. Overigens betekent dit niet, zoals wel eens wordt gedacht, dat de conclusies klakkeloos kunnen worden overgenomen. Een inhoudelijke, epidemiologische, methodologische en statistische analyse is altijd aangewezen.

Er zijn diverse vormen van publicaties en deze hebben niet altijd een even adequate vorm van peer review ondergaan. Abstracts, posterpresentaties voor congressen, advertorials, boekbijdragen, proceedings van symposia en publicaties in supplementen

van tijdschriften voldoen niet aan kwaliteitscriteria en dienen niet gebruikt te worden als wetenschappelijk bewijs. Ze zijn vooral bedoeld voor onderzoekers om elkaar onderling te informeren over hun onderzoek en nieuwe ontwikkelingen snel en kort te bespreken. De resultaten van posters en abstracts blijken nogal eens af te wijken van de uiteindelijke publicaties in peer-reviewed tijdschriften.

Voor bepaalde typen onderzoek gelden voorts kwaliteitscriteria. Zo behoren auteurs van meta-analysen duidelijk aan te geven in welke gegevensbestanden van literatuur zij hebben gezocht, welke zoekactie ze hebben ondernomen en kwantitatief duidelijk te maken hoeveel onderzoeken ze hebben gevonden en welke ze vervolgens hebben uitgesloten. Het doel hiervan is dat andere onderzoekers de zoekactie kunnen herhalen en controleren of ze tot dezelfde uitkomsten zouden komen. Men noemt deze procedure een systematisch literatuuronderzoek waarbij je er vanuit mag gaan dat alle, voor de vraagstelling relevante onderzoeken zijn gevonden en meegenomen.

Hiertegenover staat een niet-systematisch literatuuronderzoek die vaak selectief literatuur bespreekt of vanuit een bepaald standpunt. Zoekacties worden dan niet opgegeven en er is geen garantie dat alle relevante literatuur is meegenomen.

Interne en externe validiteit

Belangrijke aspecten bij het beoordelen van onderzoeken zijn de interne en externe validiteit. De interne validiteit geeft aan of de analyse van onderzoeksgegevens dermate degelijk is verricht dat de conclusies van de onderzoekers ook daadwerkelijk mogen worden getrokken. Aspecten die met de interne validiteit van een onderzoek te maken hebben, zijn bijvoorbeeld of de juiste statistische analysemethode is toegepast, of alle proefpersonen zijn onderzocht en of de nadelige effecten of bijwerkingen van een interventie wel goed zijn geanalyseerd.

De externe validiteit geeft aan of de onderzoeksresultaten ook van toepassing zijn op of gegeneraliseerd kunnen worden naar bredere patiëntengroepen dan alleen de onderzochte, dus bijvoorbeeld de gehele bevolking van een provincie of land. Dat heeft te maken met de manier waarop de steekproeven zijn getrokken. Die moet verifieerbaar zijn, de non-responders moeten geanalyseerd zijn en de onderzoekers moeten duidelijk maken

dat hun steekproef een afspiegeling is van de algemene populatie. Deze aspecten spelen in dwarsdoorsnede-onderzoek een belangrijke rol.

Nauw samenhangend met de epidemiologie is de methodologie, ook wel de methodenleer. Methodologie is de studie van de wetenschappelijke methoden, de procedures en werkwijzen, die moeten worden gebruikt om kennis te verwerven en om de wetenschap vooruit te helpen. Statistische analysemethoden maken een belangrijk deel uit van de methodologie.

3. Bronnen van vertekening in observationeel onderzoek

Cohort-, patiëntcontrole-, dwarsdoorsnede-onderzoek en patiëntenseries zijn onderhevig aan diverse bronnen van vertekening. Dat zijn selectie-bias, informatie-bias, publicatiebias en confounding. Ik bespreek deze kort. In overzichtsartikelen en leerboeken, die ik ook heb gebruikt, kan men hierover meer informatie vinden.³ Een vijfde factor die onderzoeksresultaten in het algemeen, dus ook observationeel onderzoek, kunnen verstoren, zijn conflicterende belangen. Hiermee bedoel ik financiële relaties tussen onderzoekers en sponsors van hun onderzoeken.

Selectiebias treedt op als de controlepersonen geen goede afspiegeling vormen van de basispopulatie waaruit ook de patiënten voortkomen. Er is sprake van een verstoring van de uitkomst ten gevolge van selectie, als personen in het onderzoek terecht zijn gekomen die een ongebruikelijke en ongelijke relatie hebben tussen blootstelling aan een externe factor en de uitkomst. Selectiebias duidt dus op de onvergelykbaarheid van de onderzoeksgroepen, in het geval er twee of meerdere groepen worden onderzocht en vergeleken. Onderzoekers moeten duidelijk of aannemelijk maken dat de personen in de verschillende groepen vergelijkbaar zijn op alle van belang geachte aspecten, afgezien van de factor waaraan ze zijn blootgesteld, de expositiefactor. Dat gebeurt meestal in de vorm van een tabel met patiëntkenmerken.

Informatiebias. Als men voor een onderzoek gebruik maakt van medische dossiers in bijvoorbeeld ziekenhuizen, of geautomatiseerde gegevensbestanden zal niet steeds alle informatie die men nodig heeft, zijn geregistreerd. Het is voor de vergelijkbaarheid van patiënten en controlepersonen noodzakelijk dat de informatie van beide groepen volledig en kwalitatief goed is. Als dit niet het geval is spreekt men van informatiebias. Belangrijke vormen van informatie-bias zijn diagnostische misclassificatie, expositie-misclassificatie en recall-bias. Informatie-bias duidt dus op het onjuist vaststellen van de expositie of de

³ Bouter LM, Van Dongen MCJM, Zielhuis GA, Zeegers MPA. Leerboek epidemiologie [kernboek]. Houten: Bohn Stafleu en Van Loghum, 2016.

VandenBroucke JP, Hofman A. Grondslagen der epidemiologie. Elsevier gezondheidszorg, 1999.

Bijl D, Grobbee DE. Het patiëntcontrole-onderzoek. *Gebu* 1999;33:127-34.

Grimes DA, Schultz KF. Bias and causal associations in observational research (Epidemiology series). *Lancet* 2002;359:248-52.

uitkomst of allebei. Het kan zowel differentieel (ten nadele van de ene of de andere groep) als niet-differentieel (ruis in het systeem, ofwel echte verschillen worden gemaskeerd) zijn.

Men spreekt van **diagnostische misclassificatie** als patiënten en controlepersonen foutief worden geclassificeerd als een diagnostische procedure fout-negatieve en fout-positieve diagnosen oplevert. Dit geldt met name voor aandoeningen waarvoor geen diagnostische gouden standaard bestaat. Het gaat bijvoorbeeld om het verschil tussen zelf-gerapporteerde ziekten bij vragenlijstonderzoek en diagnosen gebaseerd op dossieronderzoek bij de (huis-)artsen. Bij **expositie-misclassificatie** speelt het probleem van de betrouwbaarheid van het geheugen van zowel patiënten als controlepersonen. Patiënten zullen in het algemeen hebben nagedacht over de oorzaak van hun ziekte. Hierdoor hebben zij vaak meer informatie over de invloed van bepaalde risicofactoren dan controlepersonen. Het is gebleken dat ook de soort vragen die worden gesteld van belang zijn.

Publicatiebias. Dit is het fenomeen dat niet alle onderzoeken die zijn verricht ook werkelijk zijn gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. Dat kan te maken hebben met de tijdschriften omdat die het liefst onderzoeken met positieve conclusies publiceren. Het kan ook te maken hebben met de onderzoekers of sponsors die liever geen onderzoeken met negatieve conclusies willen publiceren. Er zijn methoden ontwikkeld waarmee men inzichtelijk kan maken of men alle onderzoeken over een bepaald onderwerp wel zijn gepubliceerd, zoals een *funnel plot*.

Confounding. Men spreekt in onderzoek van confounding als de risicoschatting van de associatie tussen een bepaalde interventie of behandeling en een bepaalde gezondheidsuitkomst, wordt verstoord door een of meerdere factoren die zelf eveneens risicofactoren zijn voor de desbetreffende uitkomst, én verband houden met de interventie of de behandeling. Confounding is dus het fenomeen dat onderzoekers menen dat ze een expositie relateren aan een uitkomst maar in feite het effect van een derde factor, de confounder, meten. De confounder is zowel gerelateerd aan de expositiefactor als aan de uitkomst maar is geen intermediaire factor.

Een vijfde factor die de uitkomsten van observationeel onderzoek kan vertekenen is de financiële relatie van de onderzoekers met de sponsor. We spreken dan van **conflicterende belangen**. We kennen dit vanuit meerdere onderzoeksgebieden. Heel

bekend zijn de conflicterende belangen tussen onderzoekers van medicijnen en de farmaceutische industrie. Onderzoekers met conflicterende belangen rapporteren vaker positief over het onderzochte en gesponsorde medicijn dan onafhankelijke onderzoekers. In het kader van de transparantie dienen auteurs dan ook aan te geven wie de sponsor is van het onderzoek en welke financiële relatie ze met de sponsor hebben of met andere financiers.

Causale gevolgtrekkingen

Van belang bij het beoordelen van observationeel onderzoek is of de onderzoekers de mogelijke bronnen van vertekening van de uitkomsten adequaat hebben geanalyseerd en er rekening mee hebben gehouden in hun beoordeling.

Uiteindelijk gaat het om de vraag of er causale relaties kunnen worden getrokken uit observationeel onderzoek. Zoals al aangegeven kan dat niet met observationeel onderzoek, wel kan men de relatie enigszins aannemelijk maken. De Britse statisticus Sir Austin Bradford Hill heeft in 1965 criteria ontwikkeld voor het beoordelen van mogelijk causale relaties in observationeel onderzoek. Hij heeft deze onder meer toegepast bij het beoordelen van de relatie tussen roken en het ontwikkelen van longkanker. Deze relatie was niet in gerandomiseerd onderzoek te onderzoeken, maar er waren wel voldoende aanwijzingen om een oorzakelijk verband aannemelijk te achten. De criteria staan in het kader op de volgende pagina aangegeven.⁴

Deze criteria kunnen worden toegepast voor de hogere vormen van observationeel onderzoek. Vragenlijstonderzoek en dwarsdoorsnede-onderzoek behoren tot de lagere vormen van observationeel onderzoek. Het trekken van conclusies uit dergelijk onderzoek moet derhalve zorgvuldig en op methodologisch juiste wijze zijn gedaan, het is niet mogelijk hieruit causale gevolgtrekkingen op te maken.

⁴ Hill AB. The environment and disease association or causation. Proc R Soc Med 1965;58:295-300.

Criteria van Bradford Hill voor causaliteit in observationeel onderzoek

1. **Sterkte** (grootte van het effect): een geringe associatie betekent niet dat er geen causaal effect is, ofschoon hoe sterker de associatie des te waarschijnlijker het is dat deze causaal is.
2. **Consistentie (reproduceerbaarheid)**: Consistente bevindingen vastgesteld door verschillende personen in diverse plaatsen met verschillende onderzoeken versterkt de waarschijnlijkheid van het effect.
3. **Specificiteit**: Causaliteit is waarschijnlijk als er een specifieke populatie is, op een specifieke plek en met een aandoening waarvoor geen andere verklaring waarschijnlijk is. Hoe specifiek een associatie tussen een factor en een effect is, hoe groter de kans dat de associatie causaal is.
4. **Temporaliteit**: Het effect moet optreden na de inwerking van de oorzaak (en als er een te verwachten vertraging is tussen de oorzaak en het verwachte effect, dan moet het effect na de vertraging plaatsvinden).
5. **Biologische gradiënt (dosis-respons relatie)**: Een grotere blootstelling zal over het algemeen leiden tot meer effect. In sommige gevallen echter kan louter de aanwezigheid van de factor het effect triggeren. In andere gevallen kan het omgekeerde gebeuren: meer blootstelling leidt tot minder effect.
6. **Plausibel mechanisme**: Een plausibel mechanisme tussen oorzaak en effect helpt mee.
7. **Coherentie**: Coherentie tussen epidemiologische en laboratoriumuitslagen versterkt de waarschijnlijkheid van het effect.
8. **Experiment**: Soms is het mogelijk dat men zich beroept op experimenteel bewijs.
9. **Analogie**: Het gebruik van analogieën of overeenkomsten tussen de geobserveerde associatie en andere associaties.

Bij het beoordelen van vragenlijst- en dwarsdoorsnedeonderzoek zijn een aantal aspecten van belang, zie kader hieronder.

Belangrijke beoordelingscriteria voor de kwaliteit van dwarsdoorsnede-onderzoek.

- Vragenlijsten moeten gevalideerd zijn voor het onderzoek of onderzoeksgebied.
- Bij voorkeur worden internationaal gebruikte instrumenten gehanteerd.
- Bij voorkeur wordt een steekproefberekening gemaakt.
- Patiëntkenmerken moeten worden beschreven.
- De onderzoekplaatsen dienen verantwoord te worden.
- De sponsor moet worden genoemd en zijn rol bij het onderzoek.
- Zijn de onderzoekers onafhankelijk?

Voor veel onderzoek typen, zoals meta-analysen of gerandomiseerd onderzoeken zijn in de internationale literatuur richtlijnen gepubliceerd voor de methodologische beoordeling van de onderzoeken. Deze zijn samengesteld door onafhankelijke inhoudelijke deskundigen.

In de internationale literatuur zijn deze ook gepubliceerd voor dwarsdoorsnede-onderzoek, de AXIS-checklist.⁵

⁵ Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS. Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open* 2016;6:e011458.

4. Bespreking aangeboden literatuur.

Hieronder staat een selectie (punten 1 t/m 9) uit de onderzoeken die het bestaan van BII in twijfel trekken en een selectie uit de onderzoeken die het tegenovergestelde proberen aan te tonen: dat Breast Implant Illness bestaat. Daarna nog de categorie ‘overig’, die optioneel is, en de informatie die aan patiënten (veelal zonder expertise) wordt meegegeven.

Bronnen aangedragen door belanghebbenden

1. Reactie van een kliniek op een Radar-uitzending, met verwijzing naar vijf onderzoeken die het bestaan van BII zouden weerleggen.⁶

1. Reactie uitzending Radar over borstimplantaten.

Deze reactie bevat algemene informatie over de problemen rondom borstprothesen met 5 literatuurreferenties waarin volgens het plastisch-chirurgisch centrum Blooming de thans bekende wetenschappelijke literatuur is opgenomen. Deze bespreek ik hieronder.

1a. Peters et al.

Samenvatting auteurs.

Het onderzoek van Peters et al. beoogt een literatuuroverzicht te zijn van de bepalingen van siliconen bij vrouwen met en zonder siliconenborstprothesen. Zij concluderen op basis

⁶ a. Peters W, et al. Silicon assays in women with and without silicone gel implants - a review. Ann Plast Surg 1999;43:324-30

b. Misere RML, et al. The prevalence of self-reported health complaints and health-related quality of life in women with breast implants. Aesthet Surg J 2021;41:661-8.

c. Pool SMW et al. Silicone Breast Implants; a cohort study of complaints, complications and explantations between 2003 and 2015. J Plast Reconstr Aesth Surg 2018;71:15639.

d. Wolfe F. Silicone Related Symptoms” are common in patients with fibromyalgia: no evidence of a new disease. J Rheumatol 1999;26:1161-75.

e. Calobrace MB, et al. Long-term safety of textured and smooth breast implants. Aesthet Surg J 2017;38:38-48.*

van de literatuur en de grote variabiliteit bij vrouwen dat bepalingen van het siliconengehalte in bloed, serum, moedermelk en het geïmplanteerde weefsel geen klinische rol hebben bij het effectief monitoren van lekkage uit prothesen bij vrouwen met siliconenborstimplantaten.

Beoordeling.

Het artikel is gepubliceerd in 1999. De auteurs geven niet aan hoe zij gezocht hebben in de literatuur, met welke zoekcriteria en in welke bestanden. Dit zijn basis voorwaarden voor een systematisch literatuuronderzoek. Van de onderzoeken die de auteurs bespreken wordt niet duidelijk over welke vrouwen het gaat aangezien te weinig patiëntkenmerken worden beschreven. De bepalingsmethoden worden niet consequent genoemd. Doel van de onderzoeken en de selectie van deelnemers is niet steeds duidelijk. Ten slotte is het onderzoek gesponsord door een fabrikant van siliconenborstprothesen.

Conclusie.

Het onderzoek is gedateerd, selectief en slecht uitgevoerd en gesponsord door een fabrikant.

1b. Misere et al.

Samenvatting auteurs.

Dit retrospectieve cohortonderzoek beoogt het voorkomen van gezondheidsklachten en kwaliteit van leven van vrouwen met borstimplantaten te vergelijken met gezonde controlepersonen. Met name werd onderzocht in hoeverre er sprake was van het autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA-)syndroom. Geconcludeerd wordt dat Breast Implant Illness (BII) statistisch niet-significant verschilt tussen vrouwen met en zonder siliconenborstprothesen. Fibromyalgie en chronisch vermoeidheidssyndroom kwamen significant vaker voor bij vrouwen met prothesen. Kwaliteit van leven was significant lager bij vrouwen met prothesen. Voorts concluderen de auteurs dat de uitkomsten bij vrouwen met BII beïnvloedt worden door selectiebias.

Beoordeling.

Dit onderzoek betreft dus een retrospectief onderzoek, een van de laagste vormen van observationeel onderzoek. Het is onderhevig aan vele vormen van vertekening. De auteurs berekenden geen steekproefgrootte.

Het is een vragenlijstonderzoek (=zelfrapportage) met een respons van 48%: uiteindelijk hebben 248 vrouwen de vragenlijst geretourneerd. Dit introduceert selectiebias. De controlegroepen werden gerekruteerd uit vrienden van vrouwen met borstprothesen en de respons in 2 van de 3 controlegroepen was laag.

Typische symptomen van het ASIA-syndroom kwamen alleen voor bij vrouwen die waren gerekruteerd uit het Meldpunt Klachten Siliconen (MKS). Het voorkomen van deze klachten verschilde niet-significant van die van de controlegroep. MKS-vrouwen zijn een geselecteerde groep vrouwen. Kwaliteit van leven was significant lager bij vrouwen met siliconenborstprothesen vergeleken met vrouwen die geen prothesen hadden.

De auteurs analyseren de tekortkomingen van hun onderzoek vrij adequaat.

Conclusie.

Dit retrospectieve vragenlijstonderzoek kent vele tekortkoningen waardoor de conclusies in twijfel moet worden getrokken.

1c. Pool et al.

Samenvatting auteurs.

De onderzoekers beogen met dit retrospectieve cohortonderzoek de incidentie van postoperatieve klachten en complicaties op de middellange en lange termijn te bepalen, alsmede de indicaties voor explantatie (verwijderen prothese). De mediane follow-up bedroeg 330 dagen. Bij 18% van de implantaten waren er postoperatieve klachten. 12% van de implantaten werden verwijderd, vooral vanwege cosmetische redenen, contracturen en pijn.

Beoordeling.

Het betreft een retrospectief cohortonderzoek met de inherente bronnen van vertekening en bias.

1d. Wolfe F.

Samenvatting auteurs.

Door middel van een vragenlijstonderzoek willen de onderzoekers bepalen of de aard en het aantal symptomen bij patiënten met fibromyalgie overeenkomt met dat van silicone implant associated syndrome (SIAS). De aard van de klachten kwamen grotendeels

overeen tussen beide aandoeningen, terwijl het aantal klachten hoger was bij fibromyalgie. De onderzoekers concluderen dat SIAS geen nieuw ziektebeeld is.

Beoordeling.

Een vragenlijstonderzoek is niet de geëigende manier om overeenkomsten tussen ziektebeelden vast te stellen.

1e. Calobrace et al.

Samenvatting auteurs.

In dit literatuuroverzicht geven de auteurs een overzicht van 20 jaar onderzoek naar verschillende vormen van borstprothesen wat betreft veiligheid en voordelen en zetten de voor- en nadelen van de verschillende prothesevormen op een rij.

Beoordeling.

Dit onderzoek is geen systematisch literatuuroverzicht met zoekcriteria en vraagstelling. Het gaat niet over BII, maar vooral over de verschillende oppervlaktevormen, complicaties en ALCL.

Conclusie over artikelen 1 t/m 5.

De kwaliteit van de onderzoeken is laag: retrospectief, zelfrapportage door middel van dwarsdoorsnede-onderzoeken, niet-systematische literatuuroverzichten, enigszins gedateerde onderzoeken. De besproken onderzoeken kunnen derhalve geen bewijs leveren dat BII niet bestaat.

2. Bergman Clinics noemt ook* het onderzoek *Long-Term Safety of Textured and Smooth Breast Implants* uit 2017 als bron voor...

a. ...een pagina met risico-informatie over siliconenimplantaten.

Deze patiëntinformatiefolder geeft de grootst mogelijke aandacht..., met de allerbeste implantaten ... en is eerlijk over eventuele risico's. Afgesloten wordt met de constatering dat als zij ook maar enige twijfel zouden hebben over de veiligheid van hun implantaten ze deze absoluut niet zouden aanbieden. Zowel de IGJ als de FDA zien geen enkele reden ze te verbieden. De gezondheidsrisico's van borstimplantaten worden als zeer klein beschouwd. Het kan meer gezondheidsschade met zich meebrengen als je implantaten preventief verwijdert dan wanneer je ze laat zitten. Als bron wordt genoemd het onderzoek van Calobrace et al. dat ik hierboven heb besproken.

3. Implantatenmerk Mentor.

Het implantatenmerk Mentor (van Johnson & Johnson) verwijst naar dit onderzoek over de veiligheid: Bondurant, S., Ernster, V., and Herdman, R. *Safety of Silicone Breast Implants*. Washington, DC: National Academy Press. 1999.

a. Daarbij hebben ze deze folder met informatie over veiligheid van de implantaten.

Referentielijst bevat het volgende document, waarin wordt onderbouwd waarom het implantaat veilig zou zijn: Summary of safety and effectiveness data, verwijst op bronnenlijst (vanaf pagina 29) o.a. naar: ⁷

3a. Folder Mentor.

Reclamemateriaal van een wereldleider van SBI's van hoge kwaliteit in de afgelopen 30 jaar.

De productinformatie van de Mentor SBI met informatie over veiligheid en effectiviteit van dit medische hulpmiddel zoals opgenomen op de website van de FDA. Daarin worden 24 wetenschappelijke artikelen genoemd in de literatuurlijst. Een deel daarvan wordt hieronder besproken

3a i. Luu et al.

⁷ Het implantatenmerk Mentor (van Johnson & Johnson) verwijst naar dit onderzoek over de veiligheid: Bondurant, S., Ernster, V., and Herdman, R. *Safety of Silicone Breast Implants*. Washington, DC: National Academy Press. 1999.

a. Summary of safety and effectiveness data, verwijst op bronnenlijst (vanaf pagina 29) o.a. naar:

i. Luu et al. Weerlegging van een onderzoek dat veiligheid van siliconen betwist: Rebuttal and Critical Review of Andersen et al.'s D4 PBPK Model

ii. Flassbeck, D.B., et al. 2003. Determination of siloxanes, silicon, and platinum in tissues of women with silicone gel-filled implants. 375(3):356-62 (for example, data from Patients B & C).

iii. Committee on the Safety of Silicone Breast Implants, Division of Health Promotion and Disease Prevention, Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press.

Institute of Medicine. 2000. Information for Women About the Safety of Silicone Breast Implants. Washington, DC: The National Academies Press.

iv. Katzin, W.E., et al. 2005. Pathology of lymph nodes from patients with breast implants: a histologic and spectroscopic evaluation. *Am J Surg Pathol*. 29(4):506-11.

v. Hölmich, L.R., et al. 2004. Untreated silicone breast implant rupture. *Plast. Reconstr. Surg.* 114:204-214.

vi. Berner, I., M., et al. 2002. Comparative examination of complaints of patients with breast-cancer with and without silicone implants. *Eur. J Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 102:61-66.

vii. Brown, S.L., et al. 2001. Silicone gel breast implant rupture, extracapsular silicone, and health status in a population of women. *J. Rheumatol.* 28:996-1003.

viii. Hölmich, L.R., et al. 2003. Self-reported diseases and symptoms by rupture status among unselected Danish women with cosmetic silicone breast implants. *Plast. Reconstr. Surg.* 111:723-732.

ix. Wolfe, F. and J. Anderson. 1999. Silicone filled breast implants and the risk of fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 26:2025-2028.

x. Tugwell, P., et al. 2001. Do silicone breast implants cause rheumatologic disorders? A systematic review for a court-appointed national science panel. *Arthritis Rheum.* (11):2477-84.

Samenvatting auteurs.

Deze onderzoekers geven farmacologische bezwaren aan waarom gegevens uit proefdieronderzoek niet zonder meer kunnen worden gegeneraliseerd naar mensen. Dat proefdieronderzoek betwist de veiligheid van siliconen.

Beoordeling.

Het betreft vooral een farmacologische en modelleringsdiscussie. Weliswaar interessant, maar het gaat erom wat er in goed opgezet en uitgevoerd onderzoek wordt gevonden wat betreft veiligheid en risico's.

3a ii. Flassbeck et al.**Samenvatting auteurs.**

Bij 3 vrouwen met SBI's en 3 controlevrouwen zonder SBI's werden concentratiebepalingen gedaan van siliconen, platina en siloxanen in kapsel, spier- en vetweefsel van de mammae. In alle onderzochte weefsels van vrouwen met SBI's werden siliconen en siloxanen aangetroffen. Bij 2 van de 3 vrouwen werd platina aangetroffen. In de controlegroep werden de genoemde stoffen niet aangetroffen.

Beoordeling en conclusie.

Dit onderzoek heeft als beperking het geringe aantal deelnemers.

3a iii. Grigg et al. Institute of medicine.

Dit bevat informatie over de veiligheid van SBI's. De informatie is voor patiënten over het algemeen geruststellend. De publicatie dateert van 2000.

3a iv. Katzin et al.**Samenvatting auteurs.**

In deze patiëntenserie werden bij 96 patiënten met SBI's en 12 controlepersonen lymfeklierbiopsieën verricht en deze nader onderzocht. De vrouwen werden onderzocht vanwege hun ongerustheid over mogelijke bijwerkingen. De onderzoekers stellen vast dat bij het merendeel van de biopsieën sprake was van histologisch bewijs van siliconenmigratie. Ook werd polyurethaan aangetroffen. Dit zou het eerste onderzoek zijn dat bewijs levert voor siliconenmigratie.

Beoordeling en conclusie.

Dit onderzoek betreft een patiëntenserie met een kleine controlegroep waarin werd gevonden dat bij vrouwen met SBI's sprake is van siliconenmigratie tot in de regionale lymfeklieren. Bij een klein deel van de controlepersonen werden ook in beperkte mate afwijkingen gevonden in de lymfeklieren.

3a v. Holmich et al.

Samenvatting auteurs.

In dit onderzoek vervolgden onderzoekers een serie van 271 vrouwen gedurende gemiddeld 12 jaren om te beoordelen of niet-behandelde implantaatrupturen gepaard gaan met MRI-afwijkingen, laboratoriumafwijkingen en klachten. Er werden 64 vrouwen geïdentificeerd met rupturen waarvan de meerderheid geen MRI-afwijkingen had. Bij 11 vrouwen waren er wel afwijkingen maar deze werden als gering beoordeeld. Er was geen verhoging van auto-antilichamen. Geconcludeerd wordt dat implantaatruptuur een relatief onschuldig fenomeen is. Omdat rupturen vaak asymptomatisch zijn, adviseren de onderzoekers om vrouwen met SBI's regelmatig te onderzoeken.

Beoordeling.

Dit betreft een patiëntenserie en niet duidelijk is wat de representativiteit is. Ondanks het geringe aantal problemen geven de onderzoekers wel een advies om vrouwen regelmatig te controleren.

3a vi. Berner et al.

Samenvatting auteurs.

De onderzoekers beogen klachten van vrouwen met SBI's (32) (vanwege borstkanker) te analyseren en te vergelijken met een gemaakte controlegroep (64). Er werd een vragenlijst met 50 items afgenomen en er werd een MRI gemaakt. Zes klachten kwamen significant vaker voor bij vrouwen met SBI's: doof/tintelend gevoel in de extremiteiten, gezwollen vingers, kleurverandering vingers, droge keel, duizeligheid en opvliegers. Alleen voor het eerste symptoom werd een verband met ruptuur gevonden. Er werd geen verband gevonden tussen SBI's en chronisch vermoeidheidssyndroom en enig ander door siliconen

geïnduceerde ziekte. De onderzoekers concluderen dat veel van de onderzochte symptomen aanwezig bij vrouwen van middelbare leeftijd, ongeacht of ze SBI's hebben.

Beoordeling en conclusie.

Dit onderzoek is een patiëntenserie van beperkte omvang waarvan niet duidelijk hoe deze is samengesteld. Aangezien de onderzoekers geen powerberekening hebben verricht is hun conclusie niet-gevalideerd. Er zijn wel verschillen gevonden tussen beide groepen vrouwen.

3a vii. Brown et al.

Samenvatting auteurs.

De auteurs onderzochten door middel van vragenlijsten of protheseruptuur of de aanwezigheid van extracapsulaire siliconen geassocieerd zijn met bindweefselziekten. De vragenlijsten gingen over algemene gezondheid, tevredenheid met de prothesen, symptomen van bindweefselziekten, en of de ziekten waren gediagnosticeerd door artsen. Deelnemende vrouwen kregen vervolgens een MRI om te bepalen of de prothesen intact waren of lekten. De auteurs concluderen dat hun gegevens suggereren dat er een verband is tussen de aanwezigheid van extracapsulaire siliconen uit geruptureerde SBI's en fibromyalgie.

Beoordeling en conclusie.

Het betreft een dwarsdoorsnede-onderzoek op basis van een vragenlijstonderzoek. Het is geen vergelijkend onderzoek, met andere woorden er is geen controlegroep zonder SBI's, hetgeen de interpretatie bemoeilijkt. De auteurs corrigeren voor multiële testen.

3a viii. Hölmich et al.

Samenvatting auteurs.

In een niet-geselecteerde groep vrouwen met SBI's die vanwege cosmetische redenen waren geplaatst, werden mogelijk nadelige effecten van prothesen onderzocht.

Deelnemende vrouwen vulden een vragenlijst in, lieten bloedonderzoek doen en ondergingen MRI's. Van 238 vrouwen hadden 92 een ruptuur. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen vrouwen met en zonder ruptuur ten aanzien van zelf-gerapporteerde ziekten en symptomen, en antilichamen uitgezonderd de

aanwezigheid van kapselcontractuur die vaker voorkwam bij vrouwen met een extracapsulaire ruptuur.

Beoordeling en conclusie.

Dit betreft een dwarsdoorsnede-onderzoek op basis van vooral vragenlijsten (dus zelfrapportage). De prothesen werden geplaatst in de jaren 1973-1998. Belangrijkste bezwaar is dat de steekproef die, in tegenstelling tot wat de auteurs schrijven, niet aselekt was omdat een groot deel van de vrouwen had deelgenomen aan een eerder uitgevoerd onderzoek.

3a ix. Wolfe et al.

Samenvatting auteurs.

Om te onderzoeken of er overeenkomsten zijn tussen vrouwen met SBI's en SIAS of fibromyalgie werden gegevens vergeleken uit een bestand met SBI's en patiënten met fibromyalgie (FM) en reumatoïde artritis (RA). Er werden geen statistisch significante associaties gevonden tussen SBI's en RA en FM. Onderzoekers stellen wel vast dat SBI's vaker voorkomen bij vrouwen met FM dan zonder. Een gemeenschappelijke, predisponerende reeks psychosociale kenmerken werd gedeeld tussen degenen die FM hebben en degenen die SBI ondergaan.

Beoordeling.

Onduidelijk welke meetinstrumenten zijn gebruikt en hoe de selectie van de patiënten is verricht.

3a x. Tugwell et al.

Samenvatting auteurs.

Dit artikel beschrijft de bevindingen van een panel die een systematisch literatuuronderzoek verrichten naar de vraag of siliconenborstprothesen reumatologische aandoeningen veroorzaken. Het onderzoek is in opdracht van een rechtbank verricht die ook de samenstelling van het panel bepaalde. Het panel concludeerde dat er geen onderbouwing was voor verklaringen door deskundigen dat er een verband is tussen SBI's en bindweefselziekten. De auteurs geven aan dat de discordantie kan berusten op verschillen in symptomen bij de verschillende aandoeningen, het kleine aantal personen

en het aantal personen dat meer dan 1 symptoom meldde. Dit is volgens de auteurs het eerste voorbeeld van het gebruik van een onafhankelijk deskundigenpanel om rechtbanken bij te staan bij het bepalen van wetenschappelijk bewijs in rechtszaken.

Beoordeling en conclusie.

Dit literatuuroverzicht kent de gebruikelijke beperkingen: ontbreken van een zoekstrategie, geen systematisch overzicht. Hierdoor is niet controleerbaar wat de auteurs hebben gedaan. Het artikel is gepubliceerd in 2001.

4. Allergan/natrelle

- a. Folder voor vrouwen die reconstructie met siliconen borstimplantaten overwegen.
- b. Document dat patiënten (in de VS) moeten ondertekenen voor een 'informed consent'. Het heeft een lange lijst met bronnen.

4a. Folder Natrelle.

De folder bevat informatie die de stand van zaken wat betreft de wetenschappelijke onderbouwing van de bezwaren en problemen met SBI's redelijk goed samenvatte. ALCL wordt niet genoemd.

4b. Informatiebron voor informed consent.

Dit uitgebreide document bevat veel literatuurreferenties die over het algemeen de problemen en bezwaren van SBI's samenvatten. Ik zie geen reden hier extra referenties aan toe te voegen.

5. Motiva: Informatiepagina van het merk, met tekst over veiligheid.

Verwijzing naar een lijst met onderzoeken, zie pagina 5 over deze lijst en waarom we deze onderzoeken niet hebben geprint.

a. Verwijzing naar dit onderzoek.⁸

5a. Doloff et al.

Dit artikel beschrijft het effect van oppervlaktekenmerken van SBI's op het optreden van vreemdlichaamreacties bij muizen, konijnen en mensen. De ruwheid van het prothese-oppervlak is onder meer bepalend voor reacties en bij een 4 mcm zouden de minste reacties optreden.

Het merendeel van het onderzoek is verricht bij proefdieren en wat betreft de mensen s dit onderzocht bij humaan borstweefsel. In totaal werden 21 monsters onderzocht, 15 gezonde vrouwen en 6 vrouwen met ALCL.

Het onderzoek is gesponsord door een fabrikant van SBI's.

⁸ Doloff JC, et al. The surface topography of silicone breast implants mediates the oreign body response in mice, rabbits and humans. Nat Biomed Eng 2021;5:1115–30.

7. Ander onderzoek.

In de Richtlijndatabase van de Federatie Medisch Specialisten is een pagina gewijd aan siliconen borstimplantaten in brede zin. Hier wordt ook aandacht gegeven aan de systemische klachten en of die al dan niet bewezen zijn. Een referentielijst met onderzoeken waarop men zich baseert staat onderaan. Conclusie op basis hiervan is dat nog onduidelijk is of SBI's een hoger risico op systemische klachten geven. Er zou in vijf studies geen oorzakelijk verband gevonden zijn. "Studies verschillen in de definitie van systemische klachten, waardoor studies verschillende klachten rapporteren. De overall bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten komt hierdoor uit op zeer laag. Dit komt doordat de conclusies zijn gebaseerd op observationele studies.⁹ Deze studies hadden beperkingen in de onderzoeksopzet wat mogelijk kan leiden tot bias." Men pleit voor een "grote observationele studie waarbij specifiek wordt gekeken naar vrouwen met een primaire plaatsing van een borstprothese, waarbij rekening wordt gehouden met potentiële confounders".

FMS beoordeelt de onderzoeken met de GRADE-systematiek, terwijl een inhoudelijke methodologische beoordeling gewenst is in deze discussie. Voorts werden geen studies voor 2009 meegenomen omdat FMS van mening is dat onderzoeken voor 2009 minder

⁹ **a.** Balk EM et al. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants: a systematic review. *Ann Intern Med* 2016;164:164-75.

b. De Boer M et al. (2018). Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. *JAMA Oncol* 2018;4:335-41.

c. Coroneos CJ et al. US FDA breast implant postapproval studies: long-term outcomes in 99,993 patients. *Ann Surg* 2019;269:30-6.

d. Doren EL et al. US epidemiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Plast Reconstr Surg* 2017;139:1042-50.

e. Lee I-Min et al. Prospective cohort study of breast implants and the risk of connective-tissue diseases." *Int J Epidemiol* 2011;40:230-8.

f. Loch-Wilkinson A et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in Australia and New Zealand: High-surface-area textured implants are associated with increased risk. *Plast Reconstr Surg* 2017;140:645-54.

g. Magnusson M et al. The epidemiology of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in Australia and New Zealand confirms the highest risk for grade 4 surface breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2019;143:1285-92.

h. Rubin J et al. Health characteristics of postmenopausal women with breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:799-810.

i. Singh N et al. Five-year safety data for more than 55,000 subjects following breast implantation: comparison of rare adverse event rates with silicone implants versus national norms and saline implants. *Plast Reconstr Surg* 2017;140:666-79.

j. Watad A et al. Silicone breast implants and the risk of autoimmune/rheumatic disorders: a real-world analysis. *Int J Epidemiol* 2018;47:1846-54.

relevant kunnen zijn voor de huidige praktijk. FMS maakt niet duidelijk waarom dit het geval is.

In Nederland mogen alle CE-goedgekeurde prothesen (met Conformité Européenne, keurmerk) worden gebruikt. Hier dient zich dus het probleem aan van de wetenschappelijke onderbouwing van medische hulpmiddelen aan.

Ook staat er: “De werkgroep is van mening dat een groot aantal van de systemische klachten gerapporteerd bij vrouwen met borstprothesen in bovengenoemde studies, ook in wisselende orde van grootte voorkomen in de algemene populatie. Dit belet het bepalen van significant verhoogde, verschillende relatieve risico's tussen beide groepen.” Wel wordt er gesteld dat er een kennislacune is op bepaalde gebieden. Zo is er nader onderzoek nodig naar o.a. onbegrepen systemische klachten.

Beoordeling.

Het is juist dat de door vrouwen met SBI's ervaren klachten ook in de algemene populatie voorkomen bij vrouwen zonder SBI's. Dit betekent echter niet dat er geen verschillen zijn tussen beide groepen vrouwen. FMS stelt dat dit gegeven het bepalen van significant verhoogde relatieve risico's tussen beide groepen belet. Dit is onjuist. Met een adequate onderzoeksopzet is het mogelijk vast te stellen of er verschillen zijn tussen beide groepen.

Dat er geen causaal verband kan worden getrokken spreekt voor zich, want dat is niet mogelijk op grond van observationeel onderzoek. Daarvoor dient men gerandomiseerd onderzoek uit te voeren. Sommigen vinden dergelijk onderzoek ethisch niet-verantwoord. Vervolgens wordt er gepleit voor een groot observationeel onderzoek waarin rekening wordt gehouden met potentiële confounders.

7a. Balk et al.

Samenvatting auteurs.

Dit is een systematisch literatuuronderzoek met kwantitatieve meta-analyse naar de lange termijn gezondheidseffecten van SBI's. Onderzocht werden kanker, bindweefselziekten, reumatologische en auto-immuunziekten, neurologische aandoeningen, effecten op de

voortplanting waaronder borstvoeding, effecten op het nageslacht en psychische aandoeningen. De onderzoekers vonden 32 onderzoeken die zij geschikt achten voor hun analyse. Voor de meeste aandoeningen was vaak maar een goed onderzoek bruikbaar en die vond meestal geen statistisch significant verschil. Wel waren er mogelijke associaties met juist een afgenomen risico op borstkanker en endometriumkanker en toegenomen risico op longkanker, reumatoïde artritis, syndroom van Sjögren en syndroom van Raynaud. Bewijs voor relaties met SBI's was meestal beperkt of niet beschikbaar. Er kon meestal geen onderscheid worden gemaakt tussen de verschillende soorten prothesen. De onderzoekers concluderen dat het onduidelijk blijft of er een verband is tussen SBI's en lange termijn gezondheidseffecten. Er is beter bewijs nodig en dat kan worden verkregen uit de beschikbare grote onderzoeken die daarvoor opnieuw geanalyseerd moeten worden.

Beoordeling en conclusie.

De conclusie van dit onderzoek maakt duidelijk dat dit geen zinvolle exercitie is geweest omdat er meestal geen onderscheid kon worden gemaakt tussen de verschillende typen prothesen. En dat was in feite wel de onderzoeksvraag. De aanbeveling van de onderzoekers is prima. Het onderzoek is gesponsord door onder meer fabrikanten van prothesen.

7b. De Boer et al.

Samenvatting auteurs.

Met dit Nederlandse patiëntcontrole-onderzoek beogen de onderzoekers risico's op ALCL bij vrouwen met borstprothesen te bepalen. Sinds 2008 is het aantal gediagnosticeerde gevallen van ALCL toegenomen. Via een gegevensbestand van Nederlandse patholoog-anatomen berekenden de onderzoekers dat het risico op ALCL bij vrouwen met prothesen 29 per miljoen op 50-jarige leeftijd is en dat dit toeneemt tot 82 per miljoen op 70-jarige leeftijd. Het aantal vrouwen met prothesen die nodig is om 1 ALCL te veroorzaken bedraagt 6920 (Number Needed to Harm NNH).

De onderzoekers stellen vast dat het risico op ALCL weliswaar verhoogd is maar dat het absolute risico klein blijft. Zij pleiten voor meer bewustwording bij het publiek, artsen en registratieautoriteiten voor het probleem en voor alternatieve cosmetische procedures.

Beoordeling en conclusie.

Interessant en belangrijk onderzoek waarin de associatie tussen borstprothesen en ALCL duidelijk wordt gemaakt. Dezelfde onderzoeksgroep had in 2008 ook al een verband gevonden. Een patiëntcontrole-onderzoek is een gevalideerde onderzoeksvorm om associaties tussen interventies en aandoeningen of bijwerkingen duidelijk te maken. Er kon geen analyse worden gedaan op basis van het type prothese.

7c. Coroneos et al.

Samenvatting auteurs.

De onderzoekers analyseerden een gegevensbestand van de FDA (fase IV-onderzoek) waarin vrouwen werden gevolgd die een borstprothese (2 fabrikanten) hadden gekregen. In totaal waren gegevens van bijna 100.000 vrouwen beschikbaar. 56% van de implantaten waren SBI's. De gegevens werden vergeleken met standaardgegevens van de Amerikaanse bevolking. De resultaten toonden dat SBI's vaker geassocieerd waren met bepaalde zeldzame aandoeningen: syndroom van Sjögren, scleroderma, reumatoïde artritis, doodgeboorte en melanoom. Een vrouw had ALCL. De respons op de vragenlijsten nam gestaag af in de 7 jaren follow-up.

Beoordeling en conclusie.

Dit onderzoek is een secundaire analyse van een retrospectief cohortonderzoek op basis van vooral vragenlijsten (=zelfrapportage). Terecht stellen de auteurs dat bevestiging van hun bevindingen nodig is om hard bewijs te verkrijgen.

Ten slotte stellen de auteurs dat het de verantwoording is van plastisch chirurgen om definitief bewijs te leveren voor de risico's die borstprothesen geven!

7d. Doren et al.

Samenvatting auteurs.

De onderzoekers wilden de incidentie en prevalentie van ALCL bij vrouwen met borstprothesen in de VS vaststellen. De onderzoeksperiode was van 1996 tot 2015 en de onderzoekers beoordeelden de getextureerde prothesen. Zij onderzochten de literatuur en geautomatiseerde gegevensbestanden. Er werden 100 gevallen van ALCL gevonden. De

incidentie bedroeg 2,03 per miljoen persoonsjaren, hetgeen 67 maal zo hoog is dan in de algemene populatie. De levenslange prevalentie bedroeg 33 per miljoen vrouwen.

De onderzoekers pleiten pleitten voor meer aandacht bij artsen voor ALCL en dat het risico besproken moet worden tijdens informed-consent-gesprekken. Zij merken ook op dat de FDA van mening is dat artsen hun gangbare handelwijze niet hoeven te wijzigen en dat alle borstprothesen een redelijke bewijs hebben van veiligheid en werkzaamheid.

Beoordeling en conclusie.

Dit retrospectieve onderzoek laat een statistisch significant verhoogd risico op ALCL zien bij vrouwen met prothesen in vergelijking met de algemene bevolking. Er is geen onderscheid tussen SBI's en andere prothesen.

7e. Lee et al.

Samenvatting auteurs.

De onderzoekers verrichtten een prospectief cohortonderzoek naar het voorkomen van bindweefselziekten bij vrouwen met borstprothesen. 23.847 Amerikaanse vrouwen, waarvan 3950 een prothese hadden, namen deel met een follow-up van 3,6 jaar. De vrouwen hadden deelgenomen aan een eerder onderzoek. Het betrof een vragenlijstonderzoek. De respons was circa 60%. De resultaten toonden op basis van de vragenlijsten verhoogde risico's op bindweefselziekten, maar deze werden niet bevestigd bij het checken van medische dossiers (response ca. 60%). De onderzoekers zijn kritisch over hun analyse vanwege het gebrek aan betrouwbaarheid van vragenlijstonderzoek. Er is geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende typen prothesen.

Beoordeling en conclusie.

De onderzoekers geven de beperkingen van hun onderzoek goed aan. Opmerkelijk is dat zij betwijfelen of toekomstig observationeel onderzoek kleine tot matig verhoogde risico's kan opsporen, terwijl gerandomiseerd onderzoek onethisch is. Hun onderzoek was gesponsord door een prothesefabrikant.

7f. Wilkinson et al.

Samenvatting auteurs.

Om het risico op ALCL bij vrouwen met borstprothesen te bepalen hebben onderzoekers alle gevallen van ALCL in Australië en Nieuw-Zeeland opgespoord en geanalyseerd. Tussen 2007 en 2016 vonden zij 55 gevallen, met een gemiddeld follow-up van 8 jaar. Vier patiënten waren overleden. Getextureerde prothesen waren geassocieerd met een hoger risico. Verder was vooral het Biocell getextureerde prothese geassocieerd met een 14 maal hoger risico en 11 maal hoger met Silimed. Beide in vergelijking met Siltex getextureerde prothesen. Gladde prothesen waren niet meegenomen in het onderzoek.

Beoordeling en conclusie.

Dit onderzoek kent meerdere beperkingen, zoals de retrospectieve opzet waardoor nadere gegevens over het overlijden niet bekend waren, evenals de kans op niet-geïdentificeerde gevallen. Enkele auteurs zijn adviseurs van prothesefabrikanten.

7g. Magnusson et al.

Samenvatting auteurs.

Dezelfde auteurs geven een update van hun bevindingen. Van januari 2017 tot april 2018 vonden zij 26 nieuwe gevallen van ALCL. Hiermee komt het totale aantal ALCL-gevallen op 81. Er is dus sprake van een duidelijke toename in diagnoses. Zij benadrukken opnieuw de relatie met het oppervlak van de prothesen en het risico op deze vorm van kanker.

Opgemerkt wordt dat 2 fabrikanten niet meewerkten aan het onderzoek waardoor de werkelijke incidentie van ALCL niet duidelijk is.

Beoordeling en conclusie.

Vergelijkbaar met het Nederlandse onderzoek lijkt ook hier de toegenomen aandacht voor deze aandoening de toegenomen incidentie mede te verklaren.

7h. Rubin et al.

Samenvatting auteurs.

Dit onderzoek is een secundaire analyse van het observationele Women's Health Initiative (WHI) en onderzoekt de lange termijn effecten van borstprothesen. 1257 vrouwen kregen een borstprothese en 86.686 vrouwen hadden er geen; deze laatste fungeerde als controlegroep. De meeste vrouwen hadden de prothesen 20-30 jaar voor aanvang van dit onderzoek laten plaatsen. De totale mortaliteit was lager bij vrouwen met prothesen

evenals de incidentie van coronaire hartziekten. Vrouwen met prothesen hadden een lagere body-mass index (BMI) en waren fysiek actiever dan de controlegroep. Na correctie voor deze factoren was het verschil in overlijden niet meer statistisch significant. Vrouwen met prothesen rapporteerden een lagere kwaliteit van leven en emotioneel welzijn. Meer vrouwen met prothesen pleegden zelfmoord.

Beoordeling en conclusie.

Het betreft een retrospectief onderzoek met vragenlijsten. Het is een dwarsdoorsnede-onderzoek. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende typen prothesen. De vrouwen in dit onderzoek zijn geen aselechte steekproef van de bevolking. De auteurs bevelen prospectief onderzoek aan.

7i. Singh et al.

Samenvatting auteurs.

In dit vragenlijstonderzoek (met controle van de diagnosen bij behandelende artsen) wordt gekeken naar de lange termijn effecten van SBI's vergeleken met die van zoutwater-prothesen (beide met gladde oppervlakten) en de nationale normen. De FDA had dergelijk onderzoek vereist van fabrikanten en dit onderzoek gaat over Natrelle. De follow-up bedroeg 5-8 jaar. Onderzocht werden bindweefselziekten, neurologische ziekten, kanker en zelfmoord. Geen van de onderzochte aandoeningen kwamen vaker voor bij vrouwen met SBI's in vergelijking met zoutwaterprothesen. ALCL werden niet gevonden. Vijf jaar follow-up bedroeg 50-60%.

Beoordeling en conclusie.

Dit door een fabrikant gesponsord onderzoek vond, in overeenstemming met de CORE-studies geen verhoogd risico op nadelige effecten. Er werd eenzijdig statistisch getoetst met een 90%-betrouwbaarheidsinterval, terwijl de auteurs hiervoor geen verantwoording afleggen waarom hiervoor is gekozen.

7j. Watad et al.

Samenvatting auteurs.

In dit dwarsdoorsnede-onderzoek werden de effecten van SBI's op auto-immuunziekten onderzocht, ontleend aan een geautomatiseerd ziekenhuisbestand. De gegevens van circa

125.000 vrouwen werden onderzocht, waarvan circa 25.000 vrouwen met SBI's. Er werden geen zoutwaterprothesen gebruikt in dit onderzoek. Er werd gebruik gemaakt van Bonferroni-correcties teneinde het risico op kanskapitalisatie te verminderen. Diagnosen van bindweefselziekten werden gesteld als er 2 maal een melding van werd gemaakt in het dossier. Het risico op het krijgen van een auto-immuunziekte of reumatische aandoening was significant verhoogd bij vrouwen met SBI's in vergelijking met de controlegroep. De sterkste associaties werden gevonden voor syndroom van Sjögren, systemische sclerose en sarcoïdose. Als de analyses werden beperkt tot vrouwen zonder borstkanker werden overeenkomstige resultaten gevonden.

Beoordeling en conclusie.

Het betreft een dwarsdoorsnede-onderzoek op basis van medische ziekenhuisdossiers.

8. RIVM-rapport.

Het RIVM publiceerde in 2014 een evaluatie van destijds recente literatuur, en kopte hierbij 'Geen verband tussen siliconen borstimplantaten en algemene gezondheidsklachten'.

a. Het RIVM heeft in opdracht van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting daarnaast geïnventariseerd welke gezondheidsklachten vrouwen met een siliconenborstimplantaat ervaren.

Samenvatting.

Er is een beperkt literatuuronderzoek verricht naar een mogelijke relatie tussen het aanwezig zijn van een SBI en gezondheidsklachten. De referenties werden aangeleverd door het Steunpunt Vrouwen en Siliconenimplantaties (SVS) aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Van de aangeleverde referenties zijn 95 artikelen, gepubliceerd gedurende de laatste 10 jaar, geëvalueerd. Deze artikelen zijn onderverdeeld in case reports en overige wetenschappelijke artikelen. De resultaten gepresenteerd in de aangeleverde artikelen zijn daarna vergeleken met de wetenschappelijke inzichten zoals beschreven in een rapportage van de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten (FDA 2011) en de twee recente opinies van het Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risk (SCENIHR) over mogelijk schadelijke effecten van SBI (SCENIHR 2012, 2014).

Veel van de aangeleverde studies uit de periode 2003-2013 waren case reports die symptomen en/of klachten beschrijven bij vrouwen met een SBI. Deze case reports kunnen worden gezien als een signaal dat er misschien een nadelig effect kan optreden na het plaatsen van een SBI. Op basis van case reports kan echter geen causaal verband tussen SBI en gezondheidsklachten worden aangetoond. Doordat er geen informatie is over aantallen vrouwen met klachten ten opzichte van alle vrouwen met SBI, is bevestiging door middel van epidemiologische en/of prospectief gerandomiseerde klinische studies hiervoor noodzakelijk. Bij de overige wetenschappelijke artikelen zijn er aanwijzingen dat SBI kunnen leiden tot het zogenaamde ASIA-syndroom. In een recente studie van het VU Medisch Centrum (VUmc) te Amsterdam bleken deze klachten vooral voor te komen bij vrouwen met aanleg voor allergische reacties. De associatie is alleen waargenomen bij vrouwen met SBI en klachten. Een conclusie over causaliteit kan echter niet getrokken

worden, omdat er geen controlegroepen zonder SBI onderzocht zijn en de frequentie bij de populatie van vrouwen met een SBI nog onduidelijk is. De aangeleverde referenties, de rapportage van de FDA en de beide Opinions van SCENIHR geven aan dat er geen duidelijk causaal verband is aan te tonen tussen het hebben van een SBI en systemische ziekten. Wel kan het vrijkomen van de siliconengel uit een SBI aanleiding geven tot lokale ontstekingsreacties.

Beoordeling en conclusie.

De analyse van het RIVM kent meerdere tekortkomingen. Zo is onduidelijk hoe de IGJ onderzoeken heeft geselecteerd die het RIVM vervolgens moest beoordelen. Waarom is de opdracht niet rechtstreeks aan het RIVM gegeven? We weten niet wat de zoekcriteria van IGJ waren. Het RIVM lijkt zich vooral te bekommeren of er al dan niet een causaal verband kan worden aangetoond tussen de SBI's en gezondheidsklachten. Het is een open deur om te stellen dat dit op basis van case reports niet mogelijk is. Daarvoor zou gerandomiseerd klinisch onderzoek noodzakelijk zijn.

Het wordt niet duidelijk waarom er alleen vergeleken is met de conclusies van de FDA en SCENIHR. Daarvoor had men moeten vergelijken met de beschikbare literatuur. Aangegeven wordt dat de FDA van mening dat SBI's een behoorlijke mate van veiligheid en effectiviteit hebben en dat er voldoende inzicht in de risico's zijn.

In 2017 publiceerde het RIVM het rapport Gezondheidsklachten bij vrouwen met een siliconen borstimplantaat.

Samenvatting.

Het RIVM heeft in opdracht van de IGJ in oprichting geïnventariseerd welke gezondheidsklachten vrouwen met een siliconenborstimplantaat ervaren. Vrouwen konden hun klachten anoniem aangeven op een digitale vragenlijst. De inventarisatie laat een breed scala aan klachten zien. Op basis van deze inventarisatie is het niet mogelijk om aan te geven of de implantaten de oorzaak zijn van de klachten. Hiervoor is wetenschappelijk vervolgonderzoek nodig. De resultaten uit deze inventarisatie kunnen

hier wel richting aan geven. Allerlei factoren kunnen van invloed zijn op het ontstaan van klachten. Daarom is het moeilijk mogelijke patronen in de klachten te duiden. Sommige klachten lijken vaker voor te komen bij vrouwen met bepaalde kenmerken. Vrouwen met bepaalde chronische ziekten zoals allergieën rapporteren bijvoorbeeld vaker algemene klachten. Eén van de aanbevelingen in dit rapport is dit verder te onderzoeken. In totaal zijn de vragenlijsten van 976 vrouwen geanalyseerd. Hiervan gaven 695 vrouwen aan lokale of algemene gezondheidsklachten te ervaren nadat zij één of meerdere keren implantaten hadden laten plaatsen. 281 vrouwen gaven aan geen klachten te hebben ervaren na de implantatie(s). Van de lokale klachten zijn pijn in de borst(en) en kapselvorming het meest gerapporteerd. Chronische vermoeidheid, gewrichts- en spierklachten zijn de meest genoemde algemene klachten. Vrouwen hadden vaak zowel lokale als algemene klachten. Bij iets minder dan de helft van de vrouwen met algemene klachten verbeterden deze nadat de laatste implantaten waren verwijderd. Bij een vergelijkbaar deel bleven de klachten hetzelfde, en bij een klein deel verergerden ze. Sommige vrouwen gaven aan al klachten te hebben voordat zij borstimplantaten kregen. Deze klachten werden in de meeste gevallen als minder ernstig ervaren dan de klachten die na het krijgen van borstimplantaten ontstonden.

Beoordeling en conclusie.

Het is niet bekend hoeveel vrouwen met borstimplantaten klachten ontwikkelen in de algemene populatie. De meta-analyse van Janowski geeft aan dat er geen relatie is tussen bindweefselziekten en borstimplantaten, maar deze analyse werd niet kritisch beoordeeld. En dat geldt voor meerdere artikelen: ze worden niet kritisch beoordeeld door het RIVM, alleen de conclusies worden herhaald.

Aan het einde van het rapport worden de sterke en zwakke punten van hun analyse besproken. Het betreft namelijk een retrospectieve analyse. Deze kan slechts richting geven aan vervolgonderzoek. De belangrijkste beperkingen waren selectiebias, recall-bias en het risico van strategisch invullen van de vragenlijsten.

Ik concludeer dat deze analyse van het RIVM geen nieuw inzicht brengt in een discussie over het risico van borstimplantaten.

9. FDA.

De FDA wijdt in oktober 2021 een pagina aan borstimplantaten en risico's. Deze zijn geüpdate.

Voor patiënten is van belang dat zij allerlei websites kunnen bezoeken om meer te weten te komen over de risico's en het melden van klachten. Zo is er een boxed warning (waarschuwing over de veiligheid) gekomen en een checklist. Fabrikanten hebben hun productinformaties aangepast.

Beklemtoond wordt dat er een redelijke mate van zekerheid over de veiligheid en effectiviteit is.

10. Spit et al. Onderzoek over explantatie: wat is het effect daarvan? Patient-reported systemic symptoms in women with silicone breast implants: a descriptive cohort study .

Samenvatting auteurs.

In dit observationele cohortonderzoek waarin de klachten en het beloop van vrouwen met SBI's die ze hebben laten verwijderen werden vergeleken met vrouwen die ze hebben laten zitten. Het onderzoek vond plaats in een gespecialiseerde kliniek voor vrouwen met BII in Amsterdam van 2011-2020. Alle vrouwen met SBI's en systemische klachten, werden gevolgd, in totaal 398 (van aanvankelijk 531 geselecteerde vrouwen). Bij aanvang van het onderzoek waren de meest voorkomende klachten, moeheid, artralgie, ochtendstijfheid, spierpijn, cognitieve beperkingen, perifere neurologische symptomen, lymfadenopathie. Mediane follow-up bedroeg 3,3 jaar, en toen hadden 152 vrouwen hun prothese laten verwijderen. Bij 65 vrouwen verbeterden de klachten in aanzienlijke mate, bij 37 was een matige verbetering, bij 37 was er geen verbetering en bij 13 verergerden de klachten. Voorts verbeterden de klachten meer bij vrouwen die de prothesen binnen 10 jaar hadden laten verwijderen vergeleken met vrouwen die ze na 10 jaar hadden laten verwijderen. De onderzoekers stellen onder meer vast dat vroege herkenning van het patroon van systemische klachten bij vrouwen met SBI belangrijk is en dat explantatie overwogen moet worden.

Beoordeling en conclusie.

Dit onderzoek vond plaats in een sterk gespecialiseerde kliniek specifiek voor vrouwen met SBI's. De auteurs geven een goede analyse van de zwakke punten van hun onderzoek: reportingbias, selectiebias en recall-bias. Ten slotte kan het placebo-effect een rol hebben gespeeld bij het verbeteren van klachten na explantatie.

11.Kappel et al. Explantation of Silicone Breast Implants Ameliorates Gel Bleed Related Health Complaints in Women with Breast Implant Illness, Rita M Kappel et al.

Samenvatting auteurs.

In dit retrospectieve onderzoek werden vrouwen met SBI's die plastisch chirurgen consulteerden vanwege uiteenlopende klachten, gevraagd een vragenlijst in te vullen. 101 vrouwen met SBI's vulden de vragenlijst in en deze werden vergelen met die van 34 vrouwelijke medewerkers van het ziekenhuis zonder SBI's die als controlegroep dienden. Van de 101 vrouwen behielden 39 hun prothesen en bij 62 werden ze verwijderd. De resultaten toonden dat vrouwen met SBI's ze gemiddeld 15 jaar hadden en een scala aan gezondheidsklachten hadden die typisch zijn voor SBI, zoals moeheid, spierpijn, gewrichtspijn, slaapstoornissen en geheugenproblemen. Bij vrouwen zonder SBI's kwamen deze klachten niet of nauwelijks voor. Bij vrouwen die hun SBI's lieten verwijderen, verbeterden hun klachten geheel of in aanzienlijke mate.

Beoordeling en conclusie.

Dit onderzoek betreft een patiëntenserie met een niet-gematchte controlegroep. SBI wordt hierin benoemd als aandoening. Analyse van sterke en zwakke punten ontbreekt.

12. Colaris MJL. Breast implant illness in silicone breast implant patients, Maastricht University (2022)

Dit betreft een academisch proefschrift met verschillende publicaties in peer-reviewed tijdschriften.

13. Een wat ouder onderzoek dat soms nog wordt aangehaald: Biocompatibility of Silicone Implants, Heggers et al. (1983)

14. Gel Bleed and Rupture of Silicone Breast Implants Investigated by Light-, Electron Microscopy and Energy Dispersive X-ray Analysis of Internal Organs and Nervous Tissue.

Samenvatting auteurs.

Dit artikel beschrijft de bevindingen van weefsel- en hersenanalyses van een overleden vrouw die gedurende 17 jaar was blootgesteld aan een lekkende SBI. Een bijzondere analyse (EDX-microanalyse) toonde verscheidene vormen (druppels en plaques) in het lichaam waarin siliconen waren verplaatst. Met name waren ze in lymfeklieren en het centrale zenuwstelsel aanwezig. De auteurs benadrukken dat hun analysemethode een betere methode is om bloedende prothesen aan te tonen en de verspreiding van siliconen in het lichaam dan lichtmicroscopie.

15. Het Meldpunt Klachten Siliconen stelt: 'implantaten zijn niet veilig'. Het verwijst naar eigen literatuuronderzoek uit 2016 waar dit uit zou blijken.

Dit rapport bevat 827 referenties en samenvattingen van artikelen waaruit de onveiligheid van SBI's zou blijken. De zoekacties in de literatuur werd niet besproken.

16. Reactie van Jan Willem Cohen Tervaert op kritiek op zijn onderzoek: Response to letter to the editor: Bradford Hill and breast implant illness: evidence for a causal association with breast implants.

Cohen Tervaert wijst de kritiek die op zijn artikel is verschenen resoluut van de hand. Een beperking zou zijn dat de causale relatie over BII alleen in cohortonderzoek is gevonden, hetgeen hij afwijst en onderbouwd met referenties. Onderzoeken zouden niet generaliseerbaar zijn naar de algemene populatie, maar dat werd onderbouwd met kleine onderzoeken van onderzoekers met belangenverstrengelingen.

17. Breast implant illness: a topic in review. Jordan Kaplan, Rod Rohrich. 2021 Jan

Dit artikel beoogt een update te geven van de huidige stand van zaken ten aanzien van de veiligheid van SBI's. Zij wijzen de term BII af. De auteurs geven geen zoekcriteria. Zij komen met argumenten die elders al zijn genoemd, zoals het ontbreken van causale relaties en het gegeven dat de FDA SBI's als veilig beschouwd. Een deel van de door de auteurs aangehaalde referenties is oud. Een van de auteurs heeft meerdere conflicterende belangen.

Ter info: informatie die aan patiënten wordt gegeven (voorafgaand aan implantatie)

18. Informatiefolder 'Wat u moet weten voordat u siliconen borstimplantaten krijgt'

19. Artikel van de Groene Amsterdammer, op de website van de NVPC, wordt naast de folder aan patiënten meegegeven die vragen hebben over het bestaan van BII. Dit artikel wordt ook door verschillende klinieken gedeeld op hun websites.

Het artikel in de Groene Amsterdammer is een casuïstische mededeling met een beperkte en eenzijdige kijk op de problematiek.

20. Pagina met veelgestelde vragen op de website van de NVPC, 'informatie over onbegrepen klachten bij siliconen borstprothesen'

a. Chirurgische bijsluiters met op pagina 8 het kopje 'Ziekten van het immuunsysteem en onbekende risico's'

21. Onderzoek over de hogere kwaliteit van leven van borstkankerpatiënten na implantatie van siliconen borstimplantaten.

a. Hierover schreef de NVPC het volgende artikel, met de kop: 'PLAT BLIJVEN DOOR AMPUTATIE BIJ BORSTKANKER MAAKT ONGELUKKIGER'

Dit is dwarsdoorsnede-onderzoek met vragenlijsten waarop minder dan 50% van de deelnemers hebben geantwoord. Kortom, dit is geen onderzoek om je op te baseren.

22. Een greep uit de informatievoorziening vanuit klinieken:

- a. Velthuis Kliniek verwijst alleen naar deze pagina van FDA, m.b.t. platina.
- b. 'Veilige borstprothesen'
- c. Mooi Kliniek
- d. 'Risico's borstprothesen'

Beoordeling.

Het patiënteninformatiemateriaal is over het algemeen geruststellend voor vrouwen en baseert zich op informatie van de Amerikaanse registratieautoriteit en fabrikanten en past goed in de visie van de NVPC. Kritische evaluatie ontbreekt veelal.

Het artikel over de hogere kwaliteit van leven van vrouwen met borstkanker met een SBI.

5. Aanvullende literatuur van de NVPC.

Op verzoek van Radar heeft de NVPC aanvullende literatuur gestuurd ter aanvulling op het geen Radar had geselecteerd. Bij de beoordeling heb ik me in eerste instantie beperkt tot Breast Implant Illness (BII). Bij de overige heb ik her en der opmerkingen geplaatst.

Het betreft de wetenschappelijke en informatiebronnen die de NVPC aan haar leden adviseert om te gebruiken in hun preoperatieve voorlichting aan patiënten die borstprothesen overwegen:

Algemeen.

Deze lijst lijkt snel gemaakt te zijn om de meest recente onderzoeken erin op te kunnen nemen. De nummering duidt erop dat er titels ontbreken. De zoekacties ontbreken.

- Informatie over onbegrepen klachten bij siliconen borstprothesen
https://nvpc.nl/informatie_over_onbegrepen_klachten_bij_siliconen_borstprothesen.php?option=3333
- Chirurgische bijsluiters
https://www.nvpc.nl/uploads/chirurgische_bijsluiters/10210209DOC-PL-Bijsluiters%20siliconen%20borstimplantaten%20versie%204.2%202013%20feb%202021.pdf
- Richtlijn borstprothese chirurgie
https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstprothesechirurgie/startpagina_-_borstprothesechirurgie.html
- Informatiefolder
https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/20772/Informatiefolder%20borstprothesechirurgie.pdf
- De eerste borstprothese kwaliteitsregistratie DBIR
<https://dica.nl/dbir/home>
- Stimuleren van onderzoek naar de veiligheid van borstprothesen
<https://www.rivm.nl/nieuws/nederlands-onderzoeksprogramma-naar-gezondheidsklachten-bij-vrouwen-met-siliconen>

Onderzoeken waar wij u tevens graag op wijzen:

https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma_pas.cfm?t_id=90325&c_id=72

https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_043.pdf

<https://dica.nl/media/2970/DICA%20jaarrapportage%202021.pdf>

1: Becherer BE, van Bommel ACM, Hommes JE, Hoornweg MJ, Keuter XHA, Young-Afat DA, Liem PLT, Mureau MAM, Rakhorst HA; DBIR collaborators. Dutch Breast Implant Registry (DBIR) Annual Report 2018: Version 2019.01. Leiden (NL): Dutch Institute for Clinical Auditing; 2019 Nov. PMID: 35679436.

2: Vrolijk JJ, Becherer BE, Hommes JE, Hoornweg MJ, Keuter XHA, Young-Afat DA, van Bommel ACM, Liem PLT, Verkooijen HM, Mureau MAM, Rakhorst HA; DBIR collaborators. Dutch Breast Implant Registry (DBIR) Annual Report 2019: Version 2020.01. Leiden (NL): Dutch Institute for Clinical Auditing; 2020 Oct. PMID: 34014624.

3: Vrolijk JJ, Becherer BE, van Bommel ACM, Hommes JE, Hoornweg MJ, Keuter XHA, Young-Afat DA, Liem PLT, Verkooijen HM, Mureau MAM, Rakhorst HA; DBIR collaborators. Dutch Breast Implant Registry (DBIR) Annual Report 2020: Version 2021.01. Leiden (NL): Dutch Institute for Clinical Auditing; 2021 Oct. PMID: 35679435.

1: Berben JA, Mis  r   RML, Schop SJ, van der Hulst RRWJ. The Influence of Personality on Health Complaints and Quality of Life in Women With Breast Implants. *Aesthet Surg J*. 2022 Sep 8;sjac247. doi: 10.1093/asj/sjac247. Epub ahead of print. PMID: 36073675.

2: Spit KA, Azahaf S, de Blok CJM, Nanayakkara PWB. Measuring Platinum Levels in Hair in Women with Silicone Breast Implants and Systemic Symptoms. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 Jun 10;10(6):e4373. doi: 10.1097/GOX.0000000000004373. PMID: 35702355; PMCID: PMC9187172.

Conclusions: There was no statistically significant difference in hair platinum levels in women with or without silicone breast implants or breast implant illness. Therefore, based on this pilot study, we do not recommend this test for clinical use. Given the small sample size, more research is required to fully assess its possible use for diagnostic purposes.

Een verkennend ofwel pilot-onderzoekzoek bij 20 vrouwen. Men vond geen statistisch significante verschillen, hetgeen niet opmerkelijk is.

3: Garcia-Leal M, de Leon-Ibarra AL, Moreno-Pena PJ, Hernandez-Galarza I, Galarza-Delgado DA, Flores-Alvarado DE. Silicone breast implants and connective tissue diseases: How does current evidence add to the no-association consensus? Systematic review and meta-analysis. *Women Health*. 2022 Apr;62(4):302-314. doi: 10.1080/03630242.2022.2068734. Epub 2022 May 15. PMID: 35575123.

In adult women, exposure to silicone breast implantation is not associated with the onset of constitutional symptoms and most connective tissue diseases. A marginal association with rheumatoid arthritis was exhibited, but the certainty of this result is jeopardized by the significant amount of self-reported data for this outcome. Further research is required to adequately explore the clinical significance of these results.

Marginaal statistisch significant, geen begrip van wat dit betekent.

4: Colaris MJL, Cohen Tervaert JW, Ponds RWHM, Wilmink J, van der Hulst RRWJ. Subjective Cognitive Functioning in Silicone Breast Implant Patients: A Cohort Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Feb 17;9(2):e3394. doi: 10.1097/GOX.0000000000003394. PMID: 33680649; PMCID: PMC7929599.

Is al besproken, zit in haar proefschrift.

5: Barbosa MR, Makris UE, Mansi IA. Association of Breast Implants with Nonspecific Symptoms, Connective Tissue Diseases, and Allergic Reactions: A Retrospective Cohort Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2021 Jan 1;147(1):42e-49e. doi: 10.1097/PRS.0000000000007428. PMID: 33002981.

Is al besproken, zwak bewijs namelijk retrospectief cohortonderzoek.

1: Hoa S, Milord K, Hudson M, Nicolaidis SC, Bourré-Tessier J. Risk of rheumatic disease in breast implant users: a qualitative systematic review. *Gland Surg*. 2021 Aug;10(8):2557-2576. doi: 10.21037/gs-21-266. PMID: 34527567; PMCID: PMC8411075.

Conclusions: Based on a small number of high-quality and methodologically robust studies, an association between breast implants and a small increase in risk of SSc and RA could not be excluded. Symptoms of sicca, myalgia and fatigue were reported more frequently among breast implant users. Overall, there remains much uncertainty in regard to the association between breast implants and the risk of incident rheumatic diseases. Individuals considering the placement of breast implants should be informed of this uncertainty.

2: Wu ZY, Han HH, Kim HJ, Lee JW, Chung IY, Kim J, Lee SB, Son BH, Eom JS, Jung JH, Kim SB, Gong G, Kim HH, Ahn S-, Ko B. A propensity score-matched comparison of recurrence outcomes after immediate implant vs autologous flap reconstruction in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Jun;187(2):417-425. doi: 10.1007/s10549-021-06114-w. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33740204.

Dit gaat specifiek over vrouwen met borstkanker en is wellicht niet helemaal waar we het over willen hebben.

3: Ha JH, Hong KY, Lee HB, Moon HG, Han W, Noh DY, Lim J, Yoon S, Chang H, Jin

US. Oncologic outcomes after immediate breast reconstruction following mastectomy: comparison of implant and flap using propensity score matching. BMC Cancer. 2020 Jan 30;20(1):78. doi: 10.1186/s12885-020-6568-2. PMID: 32000718; PMCID: PMC6993337.

Gaat ook over borstkanker, bovendien een retrospectief cohortonderzoek.

4: Singh N, Picha GJ, Hardas B, Schumacher A, Murphy DK. Five-Year Safety Data for More than 55,000 Subjects following Breast Implantation: Comparison of Rare Adverse Event Rates with Silicone Implants versus National Norms and Saline Implants. Plast Reconstr Surg. 2017 Oct;140(4):666-679. doi: 10.1097/PRS.0000000000003711. PMID: 28953716.

Dit is een van die Core-studies die in opdracht van de FDA zijn uitgevoerd en door de fabrikanten zelf zijn verricht.

De onderstaande 9 referenties gaan over ALCL.

1: Naga HI, Mellia JA, Basta MN, Morris MP, Christopher AN, Campbell FM, Sommers K, Levinson H, Nelson JA, Fischer JP. Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Updated Systematic Review and Analysis of Treatment Strategies. Plast Reconstr Surg. 2022 Oct 1;150(4):762-769. doi: 10.1097/PRS.0000000000009538. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35862104; PMCID: PMC9551598.

Literatuuronderzoek naar ALCL.

Conclusions: BIA-ALCL remains a morbid but treatable condition. Current guidelines focus treatment for local disease and reduce nonsurgical interventions with radiation or chemotherapy. Patients presenting with advanced BIA-ALCL experience higher rates of recurrence and mortality.

2: De Jong WH, Panagiotakos D, Proykova A, Samaras T, Clemens MW, De Jong D, Hopper I, Rakhorst HA, Santanelli di Pompeo F, Turner SD; SCHEER. Electronic address: sante-c2-scheer@ec.europa.eu; SCHEER. Final opinion on the safety of breast implants in relation to anaplastic large cell lymphoma: Report of the scientific committee on health, emerging and environmental risks (SCHEER). Regul Toxicol Pharmacol. 2021 Oct;125:104982. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.104982. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34214611.

Conclusie. Overall SCHEER considers that there is a moderate weight of evidence for a causal relationship between textured breast implants and BIA-ALCL, particularly in relation to implants with an intermediate to high surface roughness. The pathogenic mechanisms are not fully elucidated; current hypotheses include genetic drivers, chronic inflammation resulting either from bacterial contamination, shell shedding of particulates, or shell surface characteristics leading to friction, or by implant associated reactive compounds.

Reporting of new BIA-ALCL cases by the national clinical registries is critically important to obtain a better estimate of the risk of BIA-ALCL for patients with a breast implant.

3: DeCoster RC, Lynch EB, Bonaroti AR, Webster JM, Butterfield TA, Evers BM, Vasconez HC, Clemens MW. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: An Evidence-based Systematic Review. *Ann Surg*. 2021 Mar 1;273(3):449-458. doi: 10.1097/SLA.0000000000004365. PMID: 33234792.

Results and conclusions: The clinical knowledge of BIA-ALCL has evolved rapidly over the last several years with major advances in diagnosis and treatment, including en bloc resection as the standard of care. Despite a limited number of high-quality clinical studies comprised mainly of Level III and Level V evidence, current evidence aligns with established NCCN consensus guidelines. When diagnosed and treated in accordance with NCCN guidelines, BIA-ALCL carries an excellent prognosis.

4: Lee KT, Kim S, Jeon BJ, Pyon JK, Mun GH, Ryu JM, Lee SK, Yu J, Kim SW, Lee JE, Nam SJ, Bang SI. Association of the Implant Surface Texture Used in Reconstruction With Breast Cancer Recurrence. *JAMA Surg*. 2020 Dec 1;155(12):1132-1140. doi: 10.1001/jamasurg.2020.4124. PMID: 33026424; PMCID: PMC7542523.

Conclusions: Preoperative sarcopenia appears to be associated with adverse outcomes in DIEP flap-based breast reconstruction.

5: Nelson JA, Dabic S, Mehrara BJ, Cordeiro PG, Disa JJ, Pusic AL, Matros E, Dayan JH, Allen RJ Jr, Coriddi M, Polanco TO, Shamsunder MG, Wiser I, Morrow M, Dogan A, Cavalli MR, Encarnacion E, Lee ME, McCarthy CM. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma Incidence: Determining an Accurate Risk. *Ann Surg*. 2020 Sep 1;272(3):403-409. doi: 10.1097/SLA.0000000000004179. PMID: 32694446; PMCID: PMC8336676.

Conclusions: BIA-ALCL incidence and incidence rates may be higher than previous epidemiological estimates, with incidence increasing over time, particularly in patients exposed to textured implants for longer than 10 years.

6: Tevis SE, Hunt KK, Miranda RN, Lange C, Pinnix CC, Iyer S, Butler CE, Clemens MW. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Prospective Series of 52 Patients. *Ann Surg*. 2022 Jan 1;275(1):e245-e249. doi: 10.1097/SLA.0000000000004035. PMID: 32568749.

Conclusions: Further evaluation of the prospective and growing database of patients with breast implant ALCL will further improve our understanding of the disease and its clinical course. Robust participation in the breast implant ALCL PROFILE registry will improve our knowledge of long-term outcomes after implant placement. Finally, increasing awareness for patients and providers will lead to earlier diagnosis and improved outcomes for patients.

7: Cordeiro PG, Ghione P, Ni A, Hu Q, Ganesan N, Galasso N, Dogan A, Horwitz SM. Risk of breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL) in a cohort of 3546 women prospectively followed long term after reconstruction with textured breast implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020 May;73(5):841-846. doi: 10.1016/j.bjps.2019.11.064. Epub 2020 Jan 20. PMID: 32008941; PMCID: PMC7247945.

Discussion: This study, the first to evaluate the risk of macro-textured breast implants from a prospective database with long term follow-up, demonstrates that the incidence rate of BIA-ALCL may be higher than previously reported. These results can help inform implant choice for women undergoing breast reconstruction.

8: Danilla SV, Jara RP, Miranda F, Bencina F, Aguirre M, Troncoso E, Erazo CA, Andrades PR, Sepulveda SL, Alborno CR. Is Banning Texturized Implants to Prevent Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma a Rational Decision? A Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Study. *Aesthet Surg J*. 2020 Jun 15;40(7):721-731. doi: 10.1093/asj/sjz343. PMID: 31761953.

Conclusions: The utilization of smooth implants to prevent BIA-ALCL is not cost-effective. Banning texturized implants to prevent BIA-ALCL may involve additional consequences, which should be considered in light of higher CC rates and more reoperations associated with smooth implants than with texturized implants.

9: Loch-Wilkinson A, Beath KJ, Magnusson MR, Cooter R, Shaw K, French J, Vickery K, Prince HM, Deva AK. Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia: A Longitudinal Study of Implant and Other Related Risk Factors. *Aesthet Surg J*. 2020 Jul 13;40(8):838-846. doi: 10.1093/asj/sjz333. Erratum in: *Aesthet Surg J*. 2022 May 18;42(6):712. PMID: 31738381.

Conclusions: Implants with higher surface area/texture seem to be more associated with BIA-ALCL in Australia. Recent regulatory action to suspend, cancel, or recall some of these higher risk devices is supported by these findings.

De onderstaande artikelen gaan over Breast Implant Illness (BII) die ik op verzoek van Radar specifiek heb beoordeeld.

1: Lieferring AS, Hommes JE, Ramerman L, Rakhorst HA, Mureau MAM, Verheij RA, van der Hulst RRWJ. Prevalence of Local Postoperative Complications and Breast Implant Illness in Women With Breast Implants. *JAMA Netw Open*. 2022 Oct 3;5(10):e2236519. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.36519. PMID: 36205992; PMCID: PMC9547313.

Dit is een observationeel onderzoek in Maastricht waarin werd bekeken hoe vaak vrouwen met SBI's (voor cosmetische redenen) deze implantaten lieten verwijderen en vervangen. Ruim 50.000 vrouwen met SBI's waren opgenomen in het onderzoek, dat werd ingedeeld in 2 cohorten, en revisies werden bij ruim 4% van de vrouwen verricht. Lokale complicaties (enkele tientallen %%) vormden een veel vaker voorkomende reden voor revisies. Er is geen objectieve definitie van BII en deze werd gediagnosticeerd door de chirurg op geleide van zijn kennis van specifieke klachten of op grond van de wens van de patiënt. In de discussie geven de auteurs de beperkingen van hun onderzoek aan. Een daarvan was de beperkte follow-up duur waardoor het voorkomen van symptomen van BII voor revisie niet goed kan worden ingeschat. Belangrijker nog is dat dit onderzoek niet was opgezet om de prevalentie van BII te bepalen. En een tweedelijnscentrum is daar al helemaal niet geschikt voor.

Conclusions and relevance: In this cohort study of women with silicone breast implants, BII was an uncommon indication for revision compared with local complications, both in the short and long term. In contrast to the increasing public interest in BII, these results showed that local complications are a far more common reason for breast implant revision.

2: Berben JA, Miseré RML, Schop SJ, van der Hulst RRWJ. The Influence of Personality on Health Complaints and Quality of Life in Women With Breast Implants. *Aesthet Surg J.* 2022 Sep 8:sjac247. doi: 10.1093/asj/sjac247. Epub ahead of print. PMID: 36073675.

Dezelfde onderzoeksgroep uit Maastricht verrichtte in de periode oktober 2020-oktober 2021 een vragenlijstonderzoek bij vrouwen die hun ziekenhuis bezochten vanwege klachten over SBI's. De onderzoekers waren met name geïnteresseerd in psychologische kenmerken van de vrouwen. Zij vermoeden dat er mogelijk een relatie is tussen medisch onverklaarbare symptomen en psychologische kenmerken. Er namen 201 vrouwen deel aan het onderzoek. De resultaten toonden onder meer dat extraversie en sociaal wenselijk gedrag duidelijk persoonlijkheidskenmerken van deze vrouwen waren, gevolgd door neuroticisme. Neuroticisme is sterk negatief gecorreleerd met de subjectieve gezondheid. Het betreft een dwarsdoorsnede-onderzoek met vragenlijsten. Hoe groot de non-respons is wordt niet duidelijk. Voorts stellen de onderzoekers, ten onrechte, dat vrouwen met

borstreconstructie beschouwd kunnen worden als een aselechte steekproef van de maatschappij. Dit is een volstrekt niet-onderbouwde claim. Ook is er geen controlegroep. De hypothese van de onderzoekers is dat neuroticisme een factor kan zijn bij de ontwikkeling van BII.

De rol van de media wordt besproken. Vrouwen met negatieve verwachtingen zouden eerder geneigd zijn informatie elders te zoeken en daarmee een risico op desinformatie lopen, hetgeen een wonderlijke conclusie is aangezien deze onderzoekers zelf met slecht onderzoek bijdragen aan het in stand houden van desinformatie over SBI's.

De onderzoekers bespreken wel de tekortkomingen van hun onderzoek.

Conclusions: Personality can play a role in the development of complaints. High levels of neuroticism are seen in cosmetic surgery patients and are negatively correlated with subjective health and patient-reported outcomes in women with breast implants. Therefore, neuroticism may be a factor in the development of BII.

3: Ribeiro PDC, Sato EI. Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants: a focus on silicone. Clin Rheumatol. 2022 Nov;41(11):3275-3283. doi: 10.1007/s10067-022-06274-0. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35798923.

The explantation of silicone breast has been indicated for silicone-induced ASIA with improvement of unspecific symptoms in the majority of patients; however, the outcome seems different in patients with definitive autoimmune rheumatic disease (AIRD). There is no prospective study evaluating the risk of flares after SBI in patients who already have an AIRD. Therefore, based on the literature, we cannot contraindicate the procedure; however, we need to advertise about the risk of ASIA to the patients with AIRD. Long-term safety and implant-related outcomes should be discussed with these patients, considering each case individually, assessing genetic and environmental factors, and determining if the autoimmune disease is in remission or not, for shared decision among patient and the physician.

4: Garcia-Leal M, de Leon-Ibarra AL, Moreno-Pena PJ, Hernandez-Galarza I, Galarza-Delgado DA, Flores-Alvarado DE. Silicone breast implants and connective tissue diseases: How does current evidence add to the no-association consensus? Systematic review and meta-analysis. Women Health. 2022 Apr;62(4):302-314. doi: 10.1080/03630242.2022.2068734. Epub 2022 May 15. PMID: 35575123.

To evaluate the current state of the evidence regarding the association of silicone breast implantation with the onset of connective tissue diseases, constitutional symptoms, and rheumatic serological profile in adult women. A comprehensive search was carried out using MEDLINE, Embase, Web of Science and Scopus, from inception to September 2, 2020. Cohort studies assessing the clinical and serological profile of women with cosmetic breast

implants were included. Meta-analyses were conducted using risk ratios. A total of 10 cohorts with overall moderate quality of evidence were included in this systematic review. Exposure to silicone breast implants was slightly associated with the development of rheumatoid arthritis [RR: 1.35; (95% CI 1.08 to 1.68); P = .008; I² = 0%]. However, no significant differences were exhibited between the breast implant-exposed population and controls regarding the rest of the outcomes. In adult women, exposure to silicone breast implantation is not associated with the onset of constitutional symptoms and most connective tissue diseases. A marginal association with rheumatoid arthritis was exhibited, but the certainty of this result is jeopardized by the significant amount of self-reported data for this outcome. Further research is required to adequately explore the clinical significance of these results.

5: Wixtrom R, Glicksman C, Kadin M, Lawrence M, Haws M, Ferenz S, Sung J, McGuire P. Heavy Metals in Breast Implant Capsules and Breast Tissue: Findings from the Systemic Symptoms in Women-Biospecimen Analysis Study: Part 2. *Aesthet Surg J.* 2022 Aug 24;42(9):1067-1076. doi: 10.1093/asj/sjac106. PMID: 35474526; PMCID: PMC9400612.

6: Glicksman C, McGuire P, Kadin M, Lawrence M, Haws M, Newby J, Ferenz S, Sung J, Wixtrom R. Impact of Capsulectomy Type on Post-Explantation Systemic Symptom Improvement: Findings From the ASERF Systemic Symptoms in Women-Biospecimen Analysis Study: Part 1. *Aesthet Surg J.* 2022 Jun 20;42(7):809-819. doi: 10.1093/asj/sjab417. PMID: 34915566; PMCID: PMC9208825.

De referenties 5 en 6 beschrijven hetzelfde onderzoek vanuit verschillende invalshoeken.

In een prospectief geblindeerd onderzoek werden 150 opeenvolgende vrouwen die de kliniek bezochten ingedeeld in een van 3 cohorten: A vrouwen met klachten die ze toeschreven aan de implantaten en deze wilden laten verwijderen; B vrouwen zonder specifieke klachten die hun implantaten wilden laten verwijderen of vervangen; C vrouwen zonder klachten die een mastopexy (chirurgische correctie van een hangborst) ondergingen.

In deel 1 van het onderzoek (ref. 6) werd nagegaan of het type ingreep invloed had op de klachten. In de vervolgperiode tot 1 jaar na de ingreep bleek dat ongeacht de ingreep (gehele, totale, partiele) er sprake was van afname van klachten van BII.

64% van de implantaten in groep A waren op basis van zout water; in groep B was 78% SBI's.

De onderzoekers geven de beperkingen van hun onderzoek aan: kleine onderzoeksgroep.

Ze stellen wel vast dat vrouwen die denken dat ze klachten van hun implantaten hebben, het de moeite waard is om met hen te spreken over verwijdering aangezien een behoorlijk deel verbetering ervaart.

Het onderzoek is een patiëntenserie waarbij niet duidelijk is hoeveel patiënten zijn geweigerd.

In deel 2 van het onderzoek ref. 5 worden de hoeveelheden zware metalen in het kapselweefsel onderzocht in de groepen A en B. Het enige statistisch significante verschil tussen beide groepen was dat in groep A meer arsenicum en zink werd gevonden dan in groep B en minder kobalt, mangaan, zilver en tin. Vrouwen in groep A rookten vaker, hadden vaker tattoos en gebruikten vaker voedingssupplementen dan vrouwen in groep B.

Conclusions ref. 6: This study addresses one of the most discussed questions by plastic surgeons, patients, their advocates, and social media. The findings show that patients who self-report BII demonstrate a statistically significant improvement in their symptoms after explantation and that this improvement persists for at least 6 months. This improvement in self-reported systemic symptoms was seen regardless of the type of capsulectomy performed.

Conclusions ref. 5: This study analyzes the metal content in capsules surrounding both saline and silicone breast implants. Heavy metals were also detected in the non-implant control group breast tissue, with some metals at numerically higher levels than either breast implant cohort. Smoking, gluten free diets, dietary supplements, and the presence of tattoos were all identified as statistically significant sources of arsenic and zinc in Cohort A. The risk of heavy metal toxicity should not be used as an indication for total capsulectomy if patients elect to remove their breast implants.

7: Atiyeh B, Emsieh S. Breast Implant Illness (BII): Real Syndrome or a Social Media Phenomenon? A Narrative Review of the Literature. *Aesthetic Plast Surg.* 2022 Feb;46(1):43-57. doi: 10.1007/s00266-021-02428-8. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34231017.

Breast implant illness (BII) is a condition characterized by elusive diagnostic criteria and self-reported diverse disabling and distressing physical and psychological symptoms. With currently significant increase in public awareness, BII is perhaps becoming the most controversial subject in aesthetic and reconstructive breast surgery, generating heated debates between those who do not believe such a condition exists and those who demand its acceptance as a recognized diagnosis. Silicone incompatibility has been associated with "autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants" (ASIA syndrome) or Shoenfeld's syndrome. It is still unclear, however, whether BII symptoms would have

occurred if no implants had been placed in the first place. The purpose of this literature review is to analyze critically the current state of scientific evidence related to this condition. Though the psychosomatic theory is most likely, the mechanism of BII symptoms is probably multifactorial. At present, BII being an underlying connective tissue disorder cannot be confirmed; moreover, whether improved aesthetic outcome and patient's overall satisfaction with the profile of their reconstructed or augmented breasts translate into decreased self-reported BII symptoms is still not well elucidated.

Dit is een 'narrative review', dus geen systematisch literatuuroverzicht.

8: Miseré RML, Colaris MJL, Tervaert JWC, van der Hulst RRWJ. The Prevalence of Self-Reported Health Complaints and Health-Related Quality of Life in Women With Breast Implants. *Aesthet Surg J*. 2021 May 18;41(6):661-668. doi: 10.1093/asj/sjaa207. PMID: 32674141; PMCID: PMC8129459.

Dit onderzoek is eerder besproken.

Conclusions: The adjusted prevalence of BII manifestations is not significantly higher in women with SBIs than in women without implants. The findings of this study suggest that results on BII are subject to selection bias. Further studies are needed to prove an association between self-reported complaints and SBIs.

Er is een grote hoeveelheid wetenschappelijke literatuur gepubliceerd over siliconenborstimplantaten. Eenvoudige zoekacties in de elektronische zoekmachine voor medisch-wetenschappelijke artikelen PubMed, levert al snel duizenden artikelen op. De literatuur die de NVPC aandraagt is een selectie van vooral de laatste twee jaren en lijkt dus bepaald geen representatief steekproef te zijn en ook geen afgewogen geheel van onderzoek met positieve en negatieve conclusies..

Wat in elk geval ontbreekt zijn twee kritische publicaties. De een is van een Amerikaanse consumentenorganisatie Public Citizen en de andere is van het Centrum voor Evidence-based medicine van de Universiteit van Oxford. Deze behoren niet te ontbreken in een wetenschappelijke evaluatie van borstimplantaten.

1. <https://www.citizen.org/article/breast-implants/>
2. https://open.substack.com/pub/trusttheevidence/p/breast-implants-deadly-device?s=r=1lcx51&utm_campaign=post&utm_medium=web

Het tweede artikel beschrijft de geschiedenis van borstimplantaten met als veelzeggende titel 'deadly devices'.

- 3.

6. Beschouwing.

Inleiding

Na de introductie van siliconenborstimplantaten (SBI's) in de VS in 1962 kwamen al vrij snel vragen over de veiligheid en de bijwerkingen van deze medische hulpmiddelen. Deze vragen zijn tot op de dag van vandaag niet afdoende beantwoord. Dit betekent dat er ongerustheid blijft bestaan bij vrouwen die een borstprothese hebben of overwegen om die te laten plaatsen.

Radar heeft mij gevraagd om een selectie van de wetenschappelijke literatuur, tijdschriftartikelen en patiëntenvoorlichtingsmateriaal te beoordelen. Ik laat lokale bijwerkingen, klachten en problemen buiten beschouwing.

Medische hulpmiddelen

We moeten ons realiseren dat siliconenborstimplantaten behoren tot de groep van de medische hulpmiddelen. Fabrikanten hoefden aan veel minder strenge regels te voldoen wat betreft werkzaamheid en veiligheid in vergelijking met medicijnen alvorens ze in de handel mogen worden gebracht. Weliswaar is de regelgeving omtrent medische hulpmiddelen de laatste jaren verbeterd, ten tijde van de marktintroductie van borstimplantaten konden zij zonder al te veel aanvullend onderzoek in de handel worden gebracht.

Het gaat hier dus over borstimplantaten met siliconen. Siliconen worden in diverse medische hulpmiddelen, zoals gewrichtsprothesen en andere implantaten, gebruikt. Siliconen vormen ketens van afwisselend silicium- en zuurstofatomen.

Alvorens medicijnen in de handel worden gebracht moeten fabrikanten diverse preklinische en klinische veiligheidsonderzoeken doen om te laten zien dat ze geen verhoogd risico hebben op carcinogeniteit en reproductietoxiciteit en of ze het erfelijk materiaal beschadigen. Ook moeten ze laten zien dat ze veilig kunnen worden gebruikt in de zwangerschap bij proefdieren. Aan al deze eisen hoefden fabrikanten van medische hulpmiddelen niet te voldoen.

Kwaliteit van de wetenschappelijke onderzoeken

De vragen en zorgen die bestonden over de veiligheid van SBI's konden dus niet beantwoord worden met onderzoeken die fabrikanten hadden verricht. Fabrikanten sponsorden deze onderzoeken weliswaar wel en ook meer of minder onafhankelijke onderzoekers verrichtten deze.

Aangezien er geen consensus bestond over de kwaliteit van onderzoek in de geneeskunde en categorieën van wetenschappelijk bewijs, bleef onduidelijkheid bestaan over de veiligheid van SBI's. De introductie van evidence-based medicine (EBM), de op wetenschappelijke bewijs gebaseerde geneeskunde, in de jaren zeventig bracht hierin wel duidelijkheid. In hoofdstuk 2 en 3 heb ik dit beschreven.

Men zou verwachten dat duidelijk zou worden dat het enige type onderzoek waarmee duidelijkheid kan worden verkregen over de veiligheid en bijwerkingen van SBI's, het gerandomiseerde onderzoek, in gang zou worden gezet. Dat gebeurde echter niet. Men beriep zich onder meer op ethische bezwaren, het zou onethisch zijn dergelijk onderzoek uit te voeren. Gerandomiseerd onderzoek is de onderzoeksvorm waaruit men causale gevolgtrekkingen kan opmaken. En dat is wat onderzoekers en patiënten willen weten: is er een oorzakelijke verband tussen mijn klachten en het borstimplantaat.

Wie komen er met de stelling dat gerandomiseerd onderzoek onethisch is? Het zijn vooral de chirurgen die deze prothesen plaatsen die deze mening zijn toegedaan. Artsen zijn nogal eens geneigd zich als ethici te gedragen, maar dat is in dit geval waar zoveel onduidelijkheid heerst geen goede zaak. Plastisch chirurgen zijn beducht op juridische procedures want er is een risico dat zij in het ongelijk worden gesteld. Voorts zijn met name onderzoekers met conflicterende belangen van mening dat gerandomiseerd onderzoeken niet mogelijk is. De andere vraag, namelijk of het wel ethisch is om een hulpmiddel waarvan de veiligheid wordt betwist, wordt niet gesteld.

Er zijn meerdere literatuuroverzichten gepubliceerd, die een overzicht van de wetenschappelijk kennis beogen te geven. Echter, dit waren geen systematische literatuuroverzichten, de auteurs gaven vrijwel nooit hun zoekacties aan waardoor het onderzoek niet kon worden geverifieerd door anderen.

Omdat gerandomiseerd onderzoek achterwege bleef, bleef de wetenschappelijke basis om de gerezen vragen te beantwoorden, klein en van slechte kwaliteit. De

evidence-base bestond vooral uit onderzoeken uit een lage categorie van wetenschappelijk bewijs, zoals patiëntenseries, dwarsdoorsnede-onderzoek en casuïstische mededelingen. Ook werd vaak geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende typen borstimplantaten. Dit type onderzoeken levert gebrekkig bewijs vanwege onder meer het ontbreken van controlegroepen en kortdurende follow-up. Hiermee kan geen causaal verband worden aangetoond. Zowel de interne als externe validiteit van de onderzoeken is derhalve in het geding. Helaas constateer ik dat dit nog steeds grotendeels het geval is: veel gepubliceerd onderzoek is ondermaats en draagt niet bij aan wetenschappelijke nauwkeurigheid.

De Amerikaanse registratieautoriteit FDA besloot in 1992 dat borstimplantaten niet meer mochten worden geplaatst en dat fabrikanten verplicht werden nader onderzoek naar de veiligheid en bijwerkingen van borstimplantaten uit te gaan voeren. Dit werden de zogenoemde Core Studies.¹⁰ Op basis van deze en andere onderzoeken besloot de FDA in 2006 dat borstimplantaten weer mochten worden geplaatst onder voorwaarde van verdere monitoring van de veiligheid. De FDA was er redelijk van overtuigd dat borstimplantaten een positieve balans van werkzaamheid en veiligheid hadden.

Ondanks dit advies bleven de zorgen en vragen over de veiligheid van borstimplantaten bestaan. De evidence-base bleef volstromen met onderzoek uit een lage categorie van wetenschappelijk bewijs. Een van de onderzoekers verzuchtte dat het tijd werd dat plastisch chirurgen eens ernst maken met het implementeren en uitvoeren van evidence-based medicine.¹¹

¹⁰ Ik noem hier een aantal van die onderzoeken. Opmerkelijk is dat een aantal zijn gepubliceerd als supplement, d.w.z. dat er geen peer review heeft plaatsgevonden.

Stevens WG et al. Nine year Core study data for Sientra's FDA-approved round and shaped implants with high-strength cohesive silicone gel. *Aesthet Surg J* 2016;36:404-16.

Cunningham B. The Mentor Core study on silicone memory gel breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2007;120 (suppl. 1):19S-29S.

Nichter LS, et al. Ideal Implant. Structured breast implants: Core study results at 6 years. *Plast Reconstr Surg* 2018;142:66-75.

Stevens WG et al. Ten year Core study data for Sientra's Food and Drug Administration-approved round and shaped breast implants with cohesive silicone gel. *Plast Reconstr Surg* 2018;141:7s-19S.

Spear SI et al. Natrelle round silicone breast implants: Core study results at 10 years. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:1354-61.

¹¹ Coroneos CJ et al. US FDA breast implant postapproval studies: long-term outcomes in 99,993 patients. *Ann Surg* 2019;269:30-6.

De invloed van sponsors is een van de bekende vertekenende factoren in medisch-wetenschappelijk onderzoek. Dat geldt vooral ook voor SBI's: industriegesponsord onderzoek concludeert vooral dat SBI's veilig zijn.

Toch zien we in de laatste jaren dat de kwaliteit van het wetenschappelijk onderzoek omtrent de veiligheid en bijwerkingen van borstimplantaten beter wordt. Ofschoon er nog steeds geen gerandomiseerd onderzoek is verricht, zien we dat de tekortkomingen van het reeds uitgevoerde onderzoek steeds minder vaak worden gezien. Ik doel op het ontbreken van een controlegroep, langere follow-up, generalisatie naar de doelgroep en het corrigeren voor de invloed van vertekenende factoren (confounders).

Wie moet het bewijs voor de veiligheid eigenlijk leveren?

Ethische bezwaren zouden verhinderen dat gerandomiseerd onderzoek naar de veiligheid wordt uitgevoerd. Dat moge zo zijn, maar er speelt meer. Borstimplantaten zijn door overheidsinstanties toegelaten om te worden toegepast bij mensen. Nu de twijfels blijven bestaan is het aan de overheid en derhalve ook aan de fabrikanten om duidelijkheid te verschaffen over de veiligheid. Op basis van onderzoek uit lage categorieën van wetenschappelijk bewijs mogen vrouwen niet worden blootgesteld aan veiligheidsrisico's waarvan men de omvang en de ernst onvoldoende goed kent, ook al zijn die risico's mogelijk klein.

Er zijn weinig aanwijzingen dat er beweging zit bij de registratieautoriteiten om serieus werk te maken van goed wetenschappelijk onderzoek naar de veiligheid van borstimplantaten. En dat is wel wat vrouwen met vragen dringend nodig hebben.

We zien de laatste jaren dat fabrikanten een steeds belangrijkere rol spelen binnen de registratieautoriteiten en de beslissingen die daar worden genomen. Dat is ook niet verwonderlijk want die autoriteiten zijn financieel vrijwel volledig afhankelijk van de financiële bijdragen van die fabrikanten. 'Wie betaalt bepaalt.' Alleen nationale en Europese parlementariërs zouden hier iets aan kunnen veranderen, maar ook vanuit de politiek vernemen wij geen nieuws of activiteiten.

Kortom, de zaak zit behoorlijk vast of eigenlijk muurvast.

Complicerende factoren in de discussie

De discussie spitst zich steeds meer toe op de vraag of de klachten die vrouwen met siliconenborstimplantaten uiten, behoren tot een apart ziektebeeld. Vaak genoemde klachten, zoals moeheid, spier- en gewrichtspijn, geheugenstoornissen en slaapproblemen, komen ook in de algemene bevolking bij een aanzienlijk deel van de vrouwen zonder borstimplantaten voor, claimen tegenstanders van deze hypothese. Er is echter onvoldoende goed onderzoek verricht om deze claim van de tegenstanders te ondersteunen.

De aandoeningen die in dit verband worden genoemd zijn fibromyalgie, bindweefselaandoeningen, chronisch vermoeidheidssyndroom en ASIA. Ook wordt het begrip Breast Implant Illness (BII) gehanteerd. Hiervan wordt door tegenstanders gezegd dat de term door patiënten is bedacht, alsof dat er iets toe doet. Het geeft echter het ongemak aan dat er heerst in de wereld van de plastisch chirurgen.

De genoemde aandoeningen bestaan veelal uit specifieke klachten die moeilijk of niet objectief zijn vast te stellen. Dat is tevens de reden waarom sommigen deze klachten niet serieus nemen of willen nemen. Dat beschouw ik als een ernstige constatering. Het behoort tot de taak van artsen om klachten van patiënten serieus te nemen en daar adequaat mee om te gaan. Het is onderdeel van de Eed van Hippocrates¹²: ‘Ik zal het beroep van arts plichtsbewust en nauwgezet uitoefenen. Ik zal boven alles voor mijn patiënten zorgen, hun gezondheid bevorderen en hun lijden verlichten. Ik zal mijn patiënten correct informeren.’

Het is dan ook geen wonder dat vrouwen met dergelijke klachten zich hebben verenigd in het Meldpunt Klachten Siliconen.¹³ Zij gaan er vanuit dat SBI's niet veilig zijn. En op enkele aspecten van die veiligheid ga ik hieronder nader in.

Wat is de stand van zaken ten aanzien van de veiligheid?

Onderzoek naar de veiligheid en bijwerkingen van SBI's wordt internationaal en met name ook in Nederland uitgevoerd.

Ik merk allereerst op dat als gerandomiseerd onderzoek niet mogelijk is of aanvaardbaar wordt geacht, men het daarvoor wel in aanmerking komende onderzoek

¹² https://nl.wikipedia.org/wiki/Eed_van_Hippocrates

¹³ <https://www.meldpuntklachtensiliconen.com/>

methodologisch zo goed en stringent mogelijk moet opzetten en uitvoeren. In hoofdstuk 2 heb ik daarvoor een aantal kenmerken genoemd. Met name zijn de criteria van Bradford Hill van belang. Deze kunnen een aanwijzing geven in observationeel onderzoek dat er sprake is van een causaal verband. Deze zijn gebruikt in een artikel met belangrijke Nederlandse inbreng.¹⁴ Dat onderzoek zou uitgebreid en uitgevoerd moeten worden door een groep onafhankelijke internationale onderzoekers.

Het rapport van het RIVM (pag. 43) dat in opdracht van IGJ is verricht voldoet niet aan de eisen die men aan een beoordeling van de wetenschappelijke stand van zaken van een controversieel onderzoek mag stellen. IGJ legt een selectie van onderzoeken aan het RIVM voor om deze te beoordelen, maar geeft niet aan hoe de zoekacties in de literatuur zijn gedaan. Opmerkelijk was ook dat een Nederlands onderzoek van Vermeulen et al.¹⁵ dat een associatie tussen implantaatruptuur en klachten van pijn en moeheid vond, niet is gevonden door het RIVM. Voorts is het RIVM gepreoccupeerd met het vinden van causale relaties. Ik vermoed dat dat de achterliggende vraagstelling van IGJ was, namelijk het voorkomen van juridische claims.

ALCL. Er zijn meerdere onderzoeken verricht waaruit de associatie tussen SBI's en het ontstaan van het Anaplastic Large-Cell Lymphoma (ALCL) aannemelijk wordt gemaakt. Door onderzoekers wordt geruststellend opgemerkt dat deze kwaadaardige aandoening een goede prognose heeft indien vroeg ontdekt. De toegenomen aandacht voor deze aandoening heeft er vermoedelijk toe geleid dat artsen deze diagnose steeds vaker stellen. Uit de reactie van de NVPC maak ik op dat men de betekenis van deze aandoening bagatelliseert en niet inziet wat het voor een vrouw betekent met een hulpmiddel in het lichaam te zitten dat mogelijk kankerverwekkend is.

Klachtenvermindering na verwijderen implantaat. Er zijn meerdere aanwijzingen dat het verwijderen van SBI's bij vrouwen met klachten leidt tot statistisch significante vermindering daarvan.

¹⁴ Cohen Tervaart JW et al. Breast implant illness: scientific evidence of its existence. *Expert Rev Clin Immunol* 2022;18:15-29.

¹⁵ Vermeulen RC et al. Rupture of silicone hgel breast implants and symptoms of pain and fatigue. *J Rheumatol* 2003;30:2263-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14528527/>

Uit Nederlands onderzoek komen aanwijzingen dat het vroeg verwijderen van SBI's tot meer en snellere klachten vermindering leidt dan het later verwijderen.

Overlap van klachten met andere aandoeningen. Het is uiteraard moeilijk om klachten die moeilijk of niet met objectieve tests zijn vast te stellen, te rubriceren en te kwalificeren. Dat ga ik ook niet proberen. Het is duidelijk een aandachtspunt voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek en zou aanleiding moeten vormen voor een consensusbijeenkomst van onafhankelijke onderzoekers.

8. Conclusie.

Het wetenschappelijk onderzoek naar de veiligheid en bijwerkingen van siliconenborstimplantaten kent vele en ernstige tekortkomingen. Deze beletten het trekken van harde en duidelijke conclusies. De laatste jaren groeit de twijfel over de veiligheid van SBI's met name ook door Nederlands onderzoek. Dat betreft met name het risico op ALCL en het gegeven dat verwijderen van SBI's leidt tot afname van klachten.

Dit zijn ernstige constatering van een hulpmiddel dat al meer dan zestig jaar in de handel is. Claims dat deze hulpmiddelen veilig zijn omdat ze al zo lang in de handel zijn of omdat de registratieautoriteiten er redelijk zeker van zijn dat ze niet schadelijk zijn, stellen niet gerust. Het belang van patiënten wordt hiermee weer eens ondergeschikt gemaakt aan dat van fabrikanten en artsen.

Hoe groot de risico's zijn kan op grond van het beschikbare onderzoek niet worden ingeschat. Onderzoekers zijn vaak van mening dat deze klein zijn, maar de wetenschappelijke onderbouwing daarvan is dubieus. Maar ook al zouden risico's klein zijn, dan dienen de risicofactoren duidelijk in kaart te worden gebracht zodat patiënten zelf een verantwoorde keuze kunnen maken.

De wijze waarop de NVPC met de wetenschappelijke kwaliteit van onderzoeken omgaat is illustratief voor het probleem: uit slecht onderzoek kan men geen geruststellende conclusies trekken. Het wordt tijd dat plastisch chirurgen ernst gaan maken met het implementeren van de principes van evidence-based medicine.

Twee belangrijke principes in de geneeskunde zijn *Primum non nocere* en *In dubio abstinere*: breng de patiënt vooral geen schade toe en zie bij twijfel af van een interventie of een behandeling. Het overdenken van deze principes door artsen en patiënten kan bijdragen aan de beslissing om al dan niet SBI's te plaatsen of ze te laten verwijderen.