

KAPITEL 3

Frauen mit Silikon-Brustimplantaten und
ungeklärten systemischen Symptomen:
eine beschreibende Kohortenstudie



MC Majers
CJM de Blok
F.B. Niessen
AAM van der Veldt
M.J.P.F. Ritt
HAH Winter
MHH Kramer
PWB Nanayakkara

ABSTRAKT

HINTERGRUND: Seit ihrer Einführung wird die Sicherheit von Silikon-Brustimplantaten diskutiert. Obwohl nie ein Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen nachgewiesen werden konnte, machten Frauen immer wieder Implantate für ihre ungeklärten systemischen Symptome verantwortlich. Im Jahr 2011 wurde ein Muster von Symptomen identifiziert, das durch systemische Reaktionen auf Adjuvantien (z. B. Impfstoffe, Silikon) verursacht wird: „durch Adjuvantien induziertes Autoimmunsyndrom“ (ASIA). Unser Ziel war es, eine Kohorte von Frauen mit Silikon-Brustimplantaten und ungeklärten systemischen Symptomen zu sammeln, um ein mögliches Muster zu identifizieren und dieses mit ASIA zu vergleichen.

METHODEN: Frauen mit Silikon-Brustimplantaten und ungeklärten systemischen Symptomen wurden über nationale Medien zu einem Besuch einer speziellen Ambulanz in Amsterdam eingeladen. Alle wurden von erfahrenen Fachärzten untersucht und interviewt. Es wurden Röntgenaufnahmen des Brustkorbs und Labortests durchgeführt.

ERGEBNISSE: Zwischen März 2012 und 2013 wurden 80 Frauen eingeschlossen, von denen 75 % über vorbestehende Allergien berichteten. Nach einem beschwerdefreien Zeitraum von Jahren entwickelte sich ein Muster systemischer Symptome, zu denen bei mehr als 65 % der Frauen Müdigkeit, Neurasthenie, Myalgie, Arthralgie und Morgensteifheit gehörten. Alle wiesen mindestens zwei wichtige ASIA-Kriterien auf und 79 % erfüllten 3 typische klinische ASIA-Manifestationen. Nach der Explantation kam es bei 36 von 52 Frauen zu einer deutlichen Linderung der Symptome.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Nach dem Ausschluss alternativer Erklärungen wurde ein klares Muster von Anzeichen und Symptomen erkannt. Die meisten Frauen hatten bereits Allergien, was darauf hindeutet, dass eine Unverträglichkeit gegenüber Silikon oder anderen Substanzen in den Implantaten ihre Symptome verursachen könnte. Bei 69 % der Frauen reduzierte die Implantatexplantation die Symptome. Daher sollten Ärzte dieses Muster erkennen und erwägen, Patienten zur Explantation zu überweisen.

HINTERGRUND

Seit ihrer Markteinführung im Jahr 1962 sind Silikon-Brustimplantate ein Thema internationale Debatte. Von 1992 bis 2006 schränkte die Food and Drug Administration (FDA) die Verwendung von Silikon-Brustimplantaten aufgrund von Kontroversen über ihre Sicherheit und Bedenken hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit systemischen Symptomen und angeblichen Autoimmunerkrankungen ein.^{1,2} Derzeit sind weltweit über vier Millionen Frauen davon betroffen mit Silikon-Brustimplantaten vergrößert oder rekonstruiert wurden.³ Die überwiegende Mehrheit dieser Frauen scheint mit ihren Implantaten zufrieden zu sein und verspürt keine lokalen oder systemischen Symptome.⁴

Die Frage, ob Silikon-Brustimplantate schwerwiegende systemische Gesundheitsprobleme verursachen können, wurde oft gestellt, aber selten gründlich beantwortet.⁵ Zu den beschriebenen lokalen Komplikationen zählen Brustschmerzen, Kapselkontraktion, Implantatruptur, Asymmetrie und Infektionen.^{6,7} Darüber hinaus sind Brustimplantate betroffen wurde mit einer sehr seltenen Art von Lymphom in Verbindung gebracht.⁸ Obwohl oft behauptet,^{9,10} konnten keine Studien einen starken Zusammenhang zwischen Silikon-Brustimplantaten und atypischen systemischen Symptomen oder genau definierten Autoimmunerkrankungen bestätigen.^{11,12}

Alternativ haben einige Autoren über ein Muster von Symptomen bei Patientinnen mit Silikon-Brustimplantaten berichtet, die Autoimmunerkrankungen imitieren.^{10,13} In den frühen 90er Jahren führte dies sogar dazu die Einführung einer neuen „Krankheit“ namens „Silikonose“ oder „silikonreaktive Störung“ mit Symptome wie Gedächtnisverlust, Fieber, Morgensteifheit, Parästhesie, Haarausfall, Schwitzen und Gelenkschmerzen. Diese „Krankheiten“ wurden von Anwälten in Klagen gegen Hersteller von Brustimplantaten eingeführt.^{10,13} Im Jahr 2004 konnte ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Symptomen und Silikon-Brustimplantaten noch nicht bestätigt werden.¹⁴ Im Jahr 2011 entdeckten Immunologen jedoch Ähnlichkeiten mit systemischen Symptomen und immunologische Reaktionen auf andere Adjuvantien, wie z. B. Impfstoffe. Ein Syndrom namens „durch Adjuvantien induziertes autoimmunes (autoinflammatorisches) Syndrom“ (ASIA) wurde eingeführt und durch mehrere Haupt- und Nebenkriterien definiert (Tabelle 1).¹⁵ Laut zwei niederländischen Autoren mindestens zwei Hauptkriterien oder ein Haupt- und zwei Nebenkriterien sind für die Diagnose von ASIA erforderlich.¹⁶ Bisher wurden nur wenige Fallserien von Frauen mit Silikonimplantaten gemeldet, die die Kriterien von ASIA erfüllen.^{17,18}

Tabelle 1. Empfohlene Kriterien für die Diagnose von ASIA

WICHTIGSTE KRITERIEN

1. Exposition gegenüber externen Reizen (Infektion, Impfstoff, Silikon, Adjuvans) vor klinischen Manifestationen
2. Das Auftreten „typischer“ klinischer Manifestationen:
 - Myalgie, Myositis oder Muskelschwäche
 - Arthralgie und/ oder Arthritis
 - Chronische Müdigkeit, nicht erholsamer Schlaf oder Schlafstörungen
 - Neurologische Manifestationen (insbesondere im Zusammenhang mit Demyelinisierung)
 - Kognitive Beeinträchtigung, Gedächtnisverlust
 - Pyrexie, trockener Mund

3. Die Entfernung des Reizmittels führt zu einer Verbesserung
4. Typische Biopsie der betroffenen Organe

UNTERKRITERIEN

1. Das Auftreten von Autoantikörpern oder Antikörpern, die gegen das vermutete Adjuvans gerichtet sind
 2. Andere klinische Manifestationen (z. B. Reizdarmsyndrom)
 3. Spezifisches HLA (d. h. HLA DRB1, HLA DQB1)
 4. Entwicklung einer Autoimmunerkrankung (z. B. MS, SSc)
- ASIA = durch Adjuvantien induziertes Autoimmunsyndrom (autoinflammatorisches Syndrom); HLA= menschliches Leukozytenantigen; MS = Multiple Sklerose; SSc = systemische Sklerose

Kapitel 3

Der jüngste Rückruf von Silikon-Brustimplantaten des französischen Herstellers Poly Implant Prothèse (PIP) aufgrund der betrügerischen Verwendung von industriellem Silikongel hat die Debatte über die Sicherheit von Silikonimplantaten neu entfacht.^{19,20} Infolgedessen sind Patienten mit Implantaten besorgt. Verschiedene Hersteller stellten sich bei ihren Hausärzten, plastischen Chirurgen und anderen Ärzten mit ungeklärten systemischen Symptomen vor. Die meisten dieser Frauen fühlten sich ignoriert, da Ärzte dazu neigten, jeden Zusammenhang zwischen Silikonimplantaten und ihren Beschwerden zu leugnen. Darüber hinaus gingen einige dieser Frauen sogar vor Gericht, um die Anerkennung ihrer gesundheitlichen Probleme zu erreichen, die ihrer Meinung nach auf ihre Silikon-Brustimplantate zurückzuführen sind. Daher haben die niederländischen Gesundheitsbehörden in Zusammenarbeit mit der Niederländischen Gesellschaft für Innere Medizin und der Niederländischen Gesellschaft für Plastische Chirurgie eine spezielle Ambulanz für Frauen mit Silikon-Brustimplantaten und ungeklärten systemischen Symptomen eingerichtet, was zu der vorliegenden Bestandsaufnahme führte.

Ziel dieser deskriptiven Kohortenstudie war es, ein mögliches Symptommuster in einer Kohorte von Frauen mit Silikon-Brustimplantaten und ungeklärten systemischen Beschwerden zu identifizieren. Darüber hinaus wurden Ähnlichkeiten zwischen diesen Symptomen und dem sogenannten ASIA-Syndrom untersucht.

PATIENTEN UND METHODEN

Im Dezember 2011 wurden niederländische Frauen mit Silikon-Brustimplantaten und systemischen Symptomen von den nationalen Medien (z. B. Fernsehen und Internet) eingeladen, eine spezialisierte Ambulanz am VU University Medical Center in Amsterdam aufzusuchen. Diese deskriptive Kohortenstudie wurde vom Medical Ethics Review Committee des VU University Medical Center genehmigt. Alle Frauen besuchten die Klinik auf eigenen Wunsch und keine wurde zur Untersuchung abgelehnt. Es wurden Frauen mit allen Arten von Silikon-Brustimplantaten akzeptiert. In der Ambulanz wurden Anamnese und körperliche Untersuchung durch einen erfahrenen Internisten durchgeführt, um alternative Erklärungen für die Beschwerden auszuschließen.

Es wurde eine detaillierte Anamnese erhoben, wobei besonderes Augenmerk auf die Eigenschaften der Implantate (z. B. Art des Implantats, Grund der Implantation) und aufgetretene Symptome (z. B. Zeit bis zum Auftreten der Symptome, lokale Beschwerden und systemische Symptome) gelegt wurde. Die körperliche Untersuchung bestand aus einer allgemeinen Untersuchung mit besonderem Augenmerk auf Brust- und Achsellymphknoten. Bei allen Frauen wurden eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs (zum Ausschluss einer Sarkoidose) und allgemeine Laborblutuntersuchungen durchgeführt, darunter C-reaktives Protein (CRP), Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten mit Differenzierung, Nierenfunktion und Leberenzyme. Bei entsprechender Indikation wurden mit dem Ziel, alternative Erklärungen für ihre Beschwerden auszuschließen, zusätzliche bildgebende Untersuchungen und eine immunologische Serologie durchgeführt [z. B. antinukleärer Faktor (ANF)].

Nach dem Besuch in der Ambulanz wurden mithilfe eines strukturierten Fragebogens zusätzliche Daten erhoben. Zu diesem Zweck wurden alle Frauen telefonisch kontaktiert und von einem unabhängigen Forscher interviewt. Dem Fragebogen zufolge wurden die Frauen ausführlich zur Implantationsgeschichte und zu den selbst berichteten Symptomen befragt.

Abschließend wurden die gesammelten Daten mit der SPSS-Software analysiert (SPSS für Windows 21.0, Inc., Chicago, IL, USA 2012). Für die Analyse wurden selbstberichtete Symptome mit den in Tabelle 1 genannten ASIA-Kriterien verglichen. Die Daten werden als Median mit Spannweite dargestellt.

ERGEBNISSE

Von März 2012 bis März 2013 stellten sich 84 Frauen und zwei Männer in der Spezialambulanz vor. Vier der 84 Frauen lehnten die Teilnahme an der Bestandsaufnahme ab. Darüber hinaus wurden zwei männliche Patienten mit Silikonhoden aus der Kohorte ausgeschlossen. Schließlich konnten 80 Frauen mit Silikon-Brustimplantaten und systemischen Symptomen in die Analyse einbezogen werden. Die Merkmale dieser 80 Frauen sind in

Tabelle 2 zusammengefasst. Das Durchschnittsalter betrug 47 Jahre (Bereich 22 bis 78 Jahre). Die Mehrheit der Frauen (89 %) ließ sich aus kosmetischen Gründen Brustimplantate aus Silikon einsetzen. Die mittlere Gesamtexpositionszeit gegenüber Silikon-Brustimplantaten betrug 14,5 Jahre (Bereich 2 bis 42 Jahre). Obwohl die meisten Frauen außer einer Brustvergrößerung keine medizinische Vorgeschichte hatten, berichteten 60 von 80 Frauen (75 %) vor der Implantation über eine vorbestehende Allergie (Tabelle 2).

Von den 80 eingeschlossenen Frauen hatten 79 % lokale Symptome wie Brustschmerzen oder Kapselkontraktion (Tabelle 3). Neben lokalen Symptomen berichteten alle Frauen über systemische Symptome (Tabelle 4). Am häufigsten

Tabelle 2. Eigenschaften von 80 Frauen mit Silikonbrust Implantate und ungeklärte systemische Symptome

	N %	
Alter (Jahre)		
<30	4	5
30-40	11	14
40-50	29	36
50-60	21	26
60-70	14	18
>70	1	1
Vergiftung		
Nikotin	25	31
Alkohol	45	56
Andere Drogen	1	1
Bekannte Allergie		
Keiner	20	25
Metalle		4
Essen		2
Atopische Konstitution*	3	24
Medikamente	2 19 14	17
Latex/Gummi/Pflaster		4
Mehrere	3 19	24
Silikonexposition (Jahre)		
<5	4	5
5-10	15	19
10-15	21	26
15-20	13	16
20-25	8	10
>25	19	24
Implantatersatz		
Keine	35	44
1-2	31	39
3-5	13	16
>5	1	1
Grund für die Implantation		
Augmentation	71	89
Wiederaufbau	9	11

n=Anzahl Frauen; %= Anteil Frauen; *Ekzeme, Heuschnupfen, Pollen- und Hausstaubmilbenallergie

Tabelle 3. Lokale Symptome bei 80 Frauen mit Silikon-Brustimplantaten und ungeklärten systemischen Symptomen

	N	%
Keiner	17	21
Schmerz	41	51
Kapselkontraktion	40	50
Lymphadenopathie*	28	35
Veränderte Größe, Form oder Konsistenz	20	25
Verlorene Sensibilität	9	11
Infektion	5	6
Lokale Hauterkrankungen	3	4
Drehung	1	1

n= Anzahl der betroffenen Frauen; %= Prozentsatz der Frauen, die sich beschwerten; Achsel (n= 16), Hals (n= 10), Brustwand (n= 2)

Tabelle 4. Muster ungeklärter systemischer Symptome bei 80 Frauen mit Silikon-Brustimplantaten

	N	%
Ermüdung	71	89
Neurasthenie der Extremitäten*	59	74
Arthralgie**	55	69
Myalgie	52	65
Morgensteifigkeit***	52	65
Nachtschweiß	50	63
Dyspnoe	36	45
Kognitive Probleme†	28	35
Dermatologische Symptome‡	25	31
Erkrankungen des Verdauungstraktes	24	30
Alopezie	18	23

n= Anzahl der betroffenen Frauen; %= Anteil Frauen; Patienten beschrieben Kribbeln, Kribbeln, Taubheitsgefühl und ein schweres Gefühl in den Extremitäten; die Hände und Füße; †Wortfindungsprobleme, Konzentrations- und Koordinationsprobleme und Gedächtnisverlust; ‡ Hautausschlag, Ekzeme, Urtikaria und Juckreiz

Zu den berichteten Symptomen gehörten Müdigkeit (89 %), Neurasthenie (74 %), Gelenkschmerzen (69 %), Muskelschmerzen (65 %), Morgensteifheit (65 %), Nachtschweiß (63 %) und Atemnot (45 %). Darüber hinaus litten Frauen unter kognitiven Problemen (35 %), dermatologischen Symptomen (31 %), gastrointestinalen Symptomen (30 %) und Alopezie (23 %). Bemerkenswert ist, dass nur eine Minderheit der Frauen über psychische Symptome wie Schlafstörungen (19 %) und Depressionen (4 %) berichtete. Während sie Silikon-Brustimplantaten ausgesetzt waren, entwickelten 11 von 80 Frauen (14 %) gleichzeitig insgesamt 14 bestätigte Autoimmunerkrankungen

mittlere Zeitspanne von sieben Jahren nach der ersten Implantation (Bereich 3–30 Jahre; Tabelle 5). Bei den Frauen, bei denen keine Autoimmunerkrankung diagnostiziert wurde, zeigten routinemäßige Bluttests, Röntgenaufnahmen des Brustkorbs und zusätzliche Untersuchungen keine signifikanten Ergebnisse

Anomalien, mit der Ausnahme, dass die ANF-Serologie bei 20 % der Frauen positiv war.

Nach der Implantation von Silikon-Brustimplantaten berichteten die Frauen über einen beschwerdefreien Zeitraum von durchschnittlich 4,5 Jahren (Bereich 1 Monat bis 30 Jahre). Bei den meisten Frauen entwickelten sich die Symptome schleichend oder halbakut, bei 11 von 80 Frauen traten alle Beschwerden jedoch ziemlich akut auf. Kurz vor dem Einsetzen ihrer Symptome hatten sich zwei Frauen einer Mammographie unterzogen, eine Frau hatte eine geschlossene Kapsulotomie und eine andere Frau hatte ein Trauma mit einer

Ball auf dem Brustkorb.

Bei der Klassifizierung nach den vorgeschlagenen ASIA-Kriterien (Tabelle 1), wie in Tabelle 6 zusammengefasst, wiesen alle Frauen mindestens zwei Haupt-ASIA-Kriterien auf und 79 % der Frauen erfüllten sogar 3 typische klinische Manifestationen der ASIA-Kriterien. Neben Gedächtnisverlust wurden auch andere kognitive Beeinträchtigungen (Tabelle 1) festgestellt, beispielsweise die Wortfähigkeit Probleme finden, Koordinations- und Konzentrationsprobleme.

Tabelle 5. Bestätigte Autoimmunerkrankung bei 11 Frauen mit Silikon-Brustimplantaten und ungeklärten systemischen Symptomen

Bestätigte Krankheit*	N
Antiphospholipid-Syndrom	1
Sklerodermie	1
Systemischer Lupus erythematoses	1
Morbus Sjögren	2
Colitis ulcerosa	1
Morbus Crohn	1
Psoriasis-Arthritis	2
Autoimmunhepatitis	1
Schädlisch	2
Flechtensklerose	2

n= Anzahl Frauen; mehr * einige Frauen haben als eine bestätigte Diagnose

Aufgrund der ungeklärten Symptome entschieden sich einige Frauen für die Entfernung der Implantate. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten 52 von 80 Frauen eine Brustimplantat-Explantation hinter sich. Derzeit beträgt die mittlere Nachbeobachtungszeit nach der Explantation sieben Monate (Bereich 1 Monat bis 18 Jahre). Von den 52 Frauen, die sich einer Explantation unterzogen, berichteten 36 Frauen über eine deutliche Abnahme ihrer Symptome, während neun dieser 36 Frauen angaben, dass ihre Symptome vollständig verschwunden seien.

DISKUSSION

Tabelle 6. 80 Frauen mit Silikon-Brustimplantaten und einem Muster ungeklärter systemischer Symptome gemäß ASIA-Kriterien

	N	%
WICHTIGSTE KRITERIEN ASIENS		
1. Einwirkung äußerer Reize. 2.	80	100
Typische klinische Manifestationen		
Chronische Müdigkeit oder Schlafstörungen	72	90
Neurologische Manifestationen (Demyelinisierung)*	59	74
Arthralgie und/oder Arthritis	55	69
Myalgie	52	65
Kognitive Beeinträchtigung, Gedächtnisverlust**	28	35
Pyrexie, Mundtrockenheit	25	31
3. Reizentfernung führt zu Besserung. Explantation oder Austausch noch nicht erfolgt. Noch keine Besserung*** Signifikante	30	38
Besserung*** Signifikante	17	21
Besserung 4. Typische Biopsie	33	41
Pathologie nicht durchgeführt	62	77
Silikon im Lymphknoten		4
Silikon kommt im Kapselgewebe vor	3	15
Histiozytäre Reaktion	12,3	4
KLEINE KRITERIEN VON ASIEN		
1. Das Auftreten von Autoantikörpern: ANF-Serologie		
Unbekannt	10	12
Schwach positiv	16	20
Zweifelhaft	11	14
Negativ 2.	43	54
Andere klinische Manifestationen† 3.	.	.
Spezifisches HLA (d. h. HLA DRB1, HLA DQB1) ‡	.	.
4. Entwicklung einer Autoimmunerkrankung	11	14

ASIA = durch Adjuvantien induziertes Autoimmunsyndrom (autoinflammatorisches Syndrom); n= Anzahl der betroffenen Frauen; %= Anteil Frauen; * = Neurasthenie war enthalten; ** = Gedächtnisverlust, Wortfindungsstörungen, Koordinations- und Konzentrationsprobleme; *** = begrenzte Nachbeobachtung; ANF = antinukleärer Faktor; † = für die Autoren bleibt unklar, welche Erscheinungsformen einbezogen werden können; HLA, = menschliches Leukozytenantigen; ‡, nicht durchgeführt

Die vorliegende landesweite Studie zeigt ein Muster selbstberichteter Symptome bei 80 Frauen mit Silikon-Brustimplantaten und ungeklärten Symptomen, darunter Müdigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen, Morgensteifheit, Neurasthenie, pulmonale, kognitive und dermatologische Symptome. Das beobachtete Symptommuster ähnelte den typischen klinischen Manifestationen von ASIA. 15 Alle Frauen wiesen mindestens zwei Hauptkriterien auf und 79 % von ihnen hatten mehr als drei typische klinische Manifestationen. Darüber hinaus hatten 79 % der Frauen lokale Symptome wie Brustschmerzen oder Kapselschmerzen

Kapitel 3

Kontraktion. Darüber hinaus gaben 75 % der Frauen an, vor der Implantation eine Allergie gehabt zu haben. Aufgrund ihrer ungeklärten Symptome entschieden sich 52 Frauen für die Entfernung der Silikonimplantate und 36 dieser Frauen berichteten von einer deutlichen Linderung ihrer Symptome.

In unserer Bevölkerung identifizierten wir ein klares Muster selbstberichteter Symptome, das einem neu aufgetretenen Syndrom namens ASIA ähnelte. Allerdings konnten die meisten Studien keinen Zusammenhang zwischen Silikonimplantaten und Bindegewebserkrankungen bestätigen^{11,21}, Einige Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen Implantaten und undefinierten Symptomen wie Müdigkeit, Arthralgie, Myalgie und kognitiven Symptomen^{10,22,23}. In der vorliegenden Kohorte berichteten die meisten Frauen über einen halbakuten Beginn ihrer Symptome, der durch einen Implantatris oder Silikonvergiftungen erklärt werden könnte. Zuvor wurde beschrieben, dass sich nach einem Implantatris Symptome chronischer Müdigkeit, einer Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses und Mehrgelenksschmerzen entwickeln können.²⁴

Neben systemischen Symptomen traten bei 79 % der Frauen auch lokale Symptome wie Brustschmerzen oder Kapselkontraktionen auf, was auf einen Zusammenhang zwischen lokalen und systemischen Symptomen in unserer Bevölkerung schließen lässt. Im Einklang mit diesen klinischen Beobachtungen wurden bereits früher Zusammenhänge zwischen lokalen Brustsymptomen und systemischen Symptomen sowie Immunfaktoren bei Frauen mit Silikon-Brustimplantaten beschrieben. Beispielsweise wurde gezeigt, dass die Kapselkontraktion mit systemischen Symptomen und zirkulierenden Immunkomplexen verbunden ist.^{25,26} Frauen mit Silikonbrustimplantaten und Autoimmunerkrankungen zeigten Unterschiede in der Typisierung des menschlichen Leukozytenantigens (HLA) im Vergleich zu asymptomatischen Frauen mit Implantaten.²⁷ HLA DR- und HLA DQ-positive Haplotypen sind bei Frauen mit Silikon-Brustimplantaten und systemischen Beschwerden überrepräsentiert.¹³ In einer aktuellen Studie wurde gezeigt, dass bei anfälligen Personen eine Störung in der Modulation wichtiger Zytokine für die Aufrechterhaltung der Entzündung verantwortlich sein könnte Reaktion, die lokal eine Kapselkontraktur verursacht und systemisch Autoimmunerkrankungen auslösen kann.²⁸ Wenn Kapselgewebe in situ belassen wird, kann es auch nach der Explantation der Silikonimplantate weiterhin systemische Symptome hervorrufen.²⁹

Vor der Implantation berichtete die Mehrheit der Frauen (75 %) über eine bereits bestehende Allergie. Es wird allgemein angenommen, dass Silikon ein biologisch inertes Produkt ist und in vielen medizinischen Geräten wie künstlichen Klappen, Gelenken und Nadeln verwendet wird.³⁰ In jüngsten Fallberichten wurden jedoch allergieähnliche Reaktionen bei Patienten mit Silikon in Herzschrittmachern, Nasensonden und Cochlea-Implantaten beschrieben.³¹⁻³³ In jüngerer Zeit haben Hajdu *et al.*³⁴ deuteten darauf hin, dass systemische Symptome nach der Exposition gegenüber Silikon, wie in ASIA beschrieben, dürfen nur bei Personen mit Grunderkrankungen oder hoher Anfälligkeit auftreten. Darüber hinaus zeigte eine Studie aus dem Jahr 2008, dass Frauen mit Silikon-Brustimplantaten ein höheres Serum-IgE aufwiesen als Frauen ohne Silikon-Brustimplantate.³⁵ Die Ergebnisse unserer Studie untermauern die Hypothese, dass Silikon oder andere chemische Substanzen in den Implantaten systemische Symptome verursachen können Frauen mit Atopie oder einem Hyperimmuzustand.

Nach der Entfernung von Silikonimplantaten kam es bei 36 von 52 Frauen zu einer deutlichen Linderung ihrer Beschwerden. In der Literatur wurden nur wenige Studien zum Ergebnis von Explantationen bei Patienten mit Silikonimplantaten und ungeklärten systemischen Symptomen beschrieben. In mehreren Studien wurde eine Erholung dieser Symptome nach der Explantation beschrieben, prospektive Studien fehlen jedoch.³⁶⁻³⁸

Obwohl die Nachbeobachtung der vorliegenden Kohorte zu begrenzt ist, um eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen, deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Explantation eine angemessene Behandlung für ungeklärte systemische Symptome bei Frauen mit Silikon-Brustimplantaten sein könnte. Da Kapselgewebe selbst als Adjuvans fungieren kann, sollte auch eine Kapsulektomie in Betracht gezogen werden. Obwohl wir bei vielen Patienten nach der Explantation eine signifikante Verbesserung festgestellt haben, sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da es keine Kontrollgruppe gab. Wir werden auch in Zukunft Patienten in diese Kohorte aufnehmen, mit dem Ziel, sie mindestens fünf Jahre lang zu begleiten. Wir werden vor und nach der Explantation einen standardisierten Fragebogen verwenden, um prospektiv Informationen zu systemischen Symptomen zu sammeln. Eine weitere mögliche Einschränkung dieser Studie ist das Design, da Frauen mit Silikon-Brustimplantaten und ungeklärten Symptomen die Fachklinik auf eigenen Wunsch aufsuchten, was zu einer Selektionsv

Da die meisten Anzeichen und Symptome zudem subjektiv waren, kann ein Erinnerungsfehler oder eine Suggestion nicht ausgeschlossen werden. Allerdings ist es erwähnenswert, dass zwei erfahrene Kliniker mit großer Erfahrung diese Patienten auf der Suche nach alternativen Erklärungen für ihre Symptome untersuchten, bevor sie sie in die vorliegende deskriptive Kohortenstudie einschlossen. Da radiologische Untersuchungen aus finanziellen Gründen nicht routinemäßig durchgeführt wurden, war es nicht möglich, den Zusammenhang zwischen Silikonleckage und ungeklärten Symptomen zu untersuchen. Da die Niederlande ein relativ kleines Land sind und Reisen aus allen Regionen zu unserer Klinik möglich sind, erwarteten wir, dass eine große Anzahl von Frauen die Klinik besuchen würde. Obwohl Frauen aus allen Teilen der Niederlande kamen, besuchten innerhalb von 12 Monaten nur 84 Frauen die Klinik. Da die Frauen einfachen Zugang zur Fachklinik hatten und ihre Besuche von den niederländischen Versicherungsgesellschaften bezahlt wurden, gehen wir davon aus, dass eine repräsentative Anzahl von Frauen diese Klinik aufgesucht hat. Daraus können wir schließen, dass die Prävalenz ungeklärter systemischer Symptome bei Frauen mit Silikon-Brustimplantaten wahrscheinlich gering ist.

Obwohl die Sicherheit dieser Implantate seit Jahrzehnten in Frage gestellt wird, wurde sie nicht ausreichend untersucht. Seit dem PIP-Debakel wurde häufig die Bedeutung großer prospektiver Registrierungsstudien und der Überwachung nach dem Inverkehrbringen von Medizinprodukten betont.^{39,40} Solange solche Studien fehlen, können Beobachtungs- und retrospektive Studien wertvolle Informationen liefern. Wir sind uns bewusst, dass die vorliegende Studie mehrere Einschränkungen aufweist, glauben jedoch, dass unsere vorläufigen Ergebnisse Ärzten wie Allgemeinärzten, plastischen Chirurgen und Internisten dabei helfen können, dieses Muster systemischer Symptome bei Frauen mit Silikon-Brustimplantaten und ungeklärten Symptomen zu erkennen. Obwohl die Prävalenz dieses Musters gering zu sein scheint, ist es von großer Bedeutung, diese Symptome zu erkennen und eine Explantation in Betracht zu ziehen, da die ungeklärten Symptome bei Frauen mit Silikon-Brustimplantaten zu unnötigem Gesundheitsaufwand führen können.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

In der vorliegenden deskriptiven Kohortenstudie in den Niederlanden wurden die ungeklärten systemischen Symptome bei 80 Frauen mit Silikon-Brustimplantaten untersucht. Es wurde über ein klares Symptommuster berichtet, darunter Müdigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Morgensteifheit, Nachtschweiß sowie kognitive und dermatologische Beschwerden. Das beobachtete Symptommuster war mit ASIA vereinbar. Die meisten Frauen (75 %) mit Silikon-Brustimplantaten und ungeklärten systemischen Symptomen hatten bereits bestehende Allergien, was darauf hindeutet, dass eine Unverträglichkeit gegenüber Silikon oder anderen Substanzen in den Implantaten diese Symptome verursachen könnte. Bei diesen anfälligen Frauen kann die Explantation der Implantate die Symptome lindern. Obwohl die Prävalenz dieses Musters gering zu sein scheint, ist es von großer Bedeutung, diese Symptome zu erkennen und eine Explantation der Silikonimplantate und eine Kapsulektomie in Betracht zu ziehen. Daher besteht die Hauptbotschaft dieses Artikels darin, dieses Muster bei anfälligen Frauen mit Silikon-Brustimplantaten zu erkennen und zu behandeln. Insbesondere wenn alternative Erklärungen nicht verfügbar sind, sollte der wahrscheinliche Zusammenhang zwischen Silikonimplantaten und ihren Beschwerden ernst genommen werden.

KAPITEL 3

VERWEISE

1. Verwaltung. USFaD. Die FDA genehmigt nach eingehender Prüfung mit Silikongel gefüllte Brustimplantate. 2006; <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/2006/ucm108790.htm>. Abgerufen am 20.12.2013.
2. Kessler DA. Die Grundlage der Entscheidung der FDA zu Brustimplantaten. *Das New England Journal of Medicine*. 18. Juni 1992;326(25):1713-1715.
3. Chirurgie ASoP. Statistikbericht zur plastischen Chirurgie 2011. 2011; <http://www.plasticsurgery.org/Documents/news-resources/statistics/2011-Statistics/2011-cosmetic-procedures-trends-statistics.pdf>. Abgerufen am 20.12.2013
4. Macadam SA, Ho AL, Cook EF, Jr., Lennox PA, Pusic AL. Patientenzufriedenheit und Gesundheit Lebensqualität nach Brustrekonstruktion: Patientenberichtete Ergebnisse bei Trägern von Kochsalzlösung und Silikonimplantaten. *Plastische und rekonstruktive Chirurgie*. März 2010;125(3):761-771.
5. Brown SL, Silverman BG, Berg WA. Bruch von Silikongel-Brustimplantaten: Ursachen, Folgen und Diagnose. *Lancette*. 22. November 1997;350(9090):1531-1537.
6. Bridges AJ, Vasey FB. Brustimplantate aus Silikon. Anamnese, Sicherheit und mögliche Komplikationen. *Archiv der Inneren Medizin*. 13. Dezember 1993;153(23):2638-2644.
7. Silverman BG, Brown SL, Bright RA, Kaczmarek RG, Arrowsmith-Lowe JB, Kessler DA. Gemeldete Komplikationen bei Silikongel-Brustimplantaten: eine epidemiologische Überprüfung. *Annalen der Inneren Medizin*. 15. April 1996;124(8):744-756.
8. de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastisches großzelliges Lymphom bei Frauen mit Brustimplantaten. *JAMA: die Zeitschrift der American Medical Association*. 5. November 2008;300(17):2030-2035.
9. Sanchez-Guerrero J, Colditz GA, Karlson EW, Hunter DJ, Speizer FE, Liang MH. Silikon-Brustimplantate und das Risiko von Bindegewebskrankungen und -symptomen. *Das New England Journal of Medicine*. 22. Juni 1995;332(25):1666-1670.
10. Vasey FB, Zarabadi SA, Seleznick M, Ricca L. Wo Rauch ist, ist auch Feuer: Die Kontroverse um Silikon-Brustimplantate flackert weiter: eine neue Krankheit, die es sein muss definiert. *Das Journal der Rheumatologie*. Okt. 2003;30(10):2092-2094.
11. Holmich LR, Lipworth L, McLaughlin JK, Friis S. Brustimplantatruptur und Bindegewebskrankung: eine Überprüfung der Literatur. *Plastische und rekonstruktive Chirurgie*. Dez. 2007;120(7 Suppl 1):62S-69S.
12. McLaughlin JK, Lipworth L, Murphy DK, Walker PS. Die Sicherheit von mit Silikongel gefüllten Brustimplantaten: eine Überprüfung der epidemiologischen Beweise. *Annalen der plastischen Chirurgie*. November 2007;59(5):569-580.
13. Lappe MA. Silikonreaktive Störung: eine neue Autoimmunerkrankung, die durch Immunstimulation und Superantigene verursacht wird. *Medizinische Hypothesen*. Okt. 1993;41(4):348-352.
14. Englert H., Joyner E., Thompson M. et al. Augmentationsmammoplastik und „Silikonose“. *Zeitschrift für Innere Medizin*. Dez. 2004;34(12):668-676.
15. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - durch Adjuvantien induziertes Autoimmun-/Entzündungssyndrom. *Zeitschrift für Autoimmunität*. Februar 2011;36(1):4-8.
16. Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silikonimplantat-Inkompatibilitätssyndrom (SIIS): Eine häufige Ursache für ASIA (Shoenfeld-Syndrom). *Immunologische Forschung*. 11. April 2013.
17. Jara LJ, Medina G, Gomez-Banuelos E, Saavedra MA, Vera-Lastra O. Still-Krankheit, Lupus-ähnliches Syndrom und Silikon-Brustimplantate. Ein Fall von „ASIA“ (Shoenfeld-Syndrom). *Lupus*. Februar 2012;21(2):140-145.
18. Toubi E. ASIA – Durch Adjuvantien induzierte Autoimmunsyndrome: Selten, aber erwägenswert. *Zeitschrift der Israel Medical Association*. Februar 2012;14(2):121-124.
19. Majiers MC, Niessen FB. Prävalenz von Brüchen bei Poly-Implantat-Prothesen-Silikon-Brustimplantaten, die 2010 vom europäischen Markt zurückgerufen wurden. *Plastisch und rekonstruktiv Operation*. Juni 2012;129(6):1372-1378.

Kapitel 3

20. ANSM (Nationale Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten), später AFSSPS (Französische Agentur für die Sicherheit von Gesundheitsprodukten). Pressemitteilung: Silikongefüllte Brustimplantate, hergestellt von Poly Implant Protheses (PIP). 2010; http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ff8f7014c6ee1b-6674c8fb7dd2835840.pdf. Zugriff am 13.01.2014.
21. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Metaanalysen zum Zusammenhang zwischen Silikon-Brustimplantaten und dem Risiko von Bindegeweberkrankungen. *Das New England Journal of Medicine*. 16. März 2000;342(11):781-790.
22. Fryzek JP, Signorello LB, Hakelius L, et al. Selbstberichtete Symptome bei Frauen nach kosmetischer Brustimplantation und Brustverkleinerung. *Plastische und rekonstruktive Chirurgie*. Januar 2001;107(1):206-213.
23. Hennekens CH, Lee IM, Cook NR, et al. Selbstberichtete Brustimplantate und Bindegeweberkrankungen bei weiblichen Gesundheitsfachkräften. Eine retrospektive Kohortenstudie. *JAMA: die Zeitschrift der American Medical Association*. 28. Februar 1996;275(8):616-621.
24. Vermeulen RC, Scholte HR. Bruch von Silikongel-Brustimplantaten und Symptome von Schmerzen und Müdigkeit. *Das Journal der Rheumatologie*. Okt. 2003;30(10):2263-2267.
25. Prantl L, Angele P, Schreml S, Ulrich D, Poppl N, Eisenmann-Klein M. Bestimmung von Serumfibrinogenindizes bei Patienten mit Kapselkontraktur nach Augmentation mit glatten Silikonimplantaten. *Plastische und rekonstruktive Chirurgie*. Juli 2006;118(1):224-229.
26. Wolfram D, Oberreiter B, Mayerl C, et al. Veränderte systemische serologische Parameter bei Patientinnen mit Silikon-Brustimplantaten. *Briefe zur Immunologie*. 15. Juni 2008;118(1):96-100.
27. Young VL, Nemecek JR, Schwartz BD, Phelan DL, Schorr MW. HLA-Typisierung bei Frauen mit Brustimplantaten. *Plastic and Reconstructive* 1995;96(7):1497-1519; *Operation*. Dez Diskussion 1520.
28. Bassetto F, Scarpa C, Vindigni V, Doria A. Die periprothetische Kapsel und Bindegeweberkrankungen: ein Teil im Puzzle des Autoimmun-/autoinflammatorischen Syndroms durch Adjuvantien induziert. *Exp Biol Med (Maywood)*. 1. Okt. 2012;237(10):1117-1122.
29. Copeland M, Kressel A, Spiera H, Hermann G, Bleiweiss J. Systemische entzündliche Erkrankung im Zusammenhang mit fibrösen Brustkapseln nach Entfernung von Silikonimplantaten. *Plastische und rekonstruktive Chirurgie*. Nov. 1993;92(6):1179-1181.
30. Whorton D, Wong O. Sklerodermie und Silikon-Brustimplantate. *Die westliche Zeitschrift für Medizin*. September 1997;167(3):159-165.
31. Kunda LD, Stidham KR, Inserra MM, Roland PS, Franklin D, Roberson JB, Jr. Silikonallergie: Eine neue Ursache für die Extrusion von Cochlea-Implantaten und deren Behandlung. *Otologie und Neurologie: offizielle Veröffentlichung der American Otological Society, der American Neurology Society [und] der European Academy of Otolaryngology and Neurology*. Dez. 2006;27(8):1078-1082.
32. Oprea ML, Schnoring H, Sachweh JS, Ott H, Biertz J, Vazquez-Jimenez JF. Allergie gegen Herzschrittmacher-Silikonverbindungen: Erkennung und chirurgische Behandlung. *Die Annalen der Thoraxchirurgie*. April 2009;87(4):1275-1277.
33. Rubio A, Ponvert C, Goulet O, Scheinmann P, de Blic Allergische und nichtallergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Silikon: ein Bericht über einen Fall. *Allergie*. Okt. 2009;64(10):1555.
34. Hajdu SD, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Silikon und Autoimmunität. *Europäische Zeitschrift für klinische Forschung*. Feb. 2011;41(2):203-211.
35. Bekericioglu M, Onat AM, Tercan M, et al. Der Zusammenhang zwischen Silikonimplantaten und sowohl Antikörpern als auch Autoimmunerkrankungen Krankheiten. *Klinische Rheumatologie*. Februar 2008;27(2):147-150.
36. Rohrich RJ, Rathakrishnan R, Robinson JB, Jr., Griffin JR. Prädiktive Faktoren für die Lebensqualität nach Silikonimplantat-Erklärung. *Plastische und rekonstruktive Chirurgie*. Okt. 1999;104(5):1334-1337.
37. Vasey FB, Havige DL, Bocanegra TS, et al. Klinische Befunde bei symptomatischen Frauen mit Silikon-Brustimplantaten. *Seminare zur Arthritis und Rheuma*. Aug. 1994;24(1 Suppl 1):22-28.
38. Thomas WO, 3., Harper LL, Wong SW, et al. Explantation von Silikon-Brustimplantaten. *Bin Surg*. Mai 1997;63(5):421-429.

39. Keogh SB, Gesundheitsministerium, Medizinische
Direktion des NHS. *Poly Implant Prothese (PIP)*
Brustimplantate: Abschlussbericht der
Expertengruppe 18.06.12 2012.
40. Heneghan C. Die Saga der Poly Implant
Prothese-Implantate. *BMJ.*
2012;344:e306.

