



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Vervolgonderzoek Siliconen Borstimplantaten: Vragen en Scenario's

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Aanleiding

In oktober 2017 is het rapport 'Gezondheidsklachten bij vrouwen met een siliconen borstimplantaat, Een inventarisatie' openbaar geworden. N.a.v. de uitkomsten van die inventarisatie heeft VWS-GMT het RIVM gevraagd nader onderzoek uit te voeren naar een mogelijke causaliteit tussen het hebben van een siliconen borstimplantaat (SBI) en de optredende gezondheidsklachten.

Leeswijzer

In bijgaande notitie worden eerst de belangrijkste bevindingen van de inventarisatie benoemd. De aanbevelingen gedaan door het expert panel dat betrokken is geweest bij het duiden van de bevindingen van de inventarisatie, worden herhaald en daarna worden de opties en scenario's voor vervolgonderzoek uiteen gezet. Hierbij wordt uitgegaan van verschillende onderzoeksvragen die geadresseerd kunnen worden. De scenario's zijn tot stand gekomen na gesprekken met RIVM experts en externe deskundigen Carl Moons en Prabath Nanayakkara. Er wordt onderscheid gemaakt tussen vervolgonderzoek met beschikbare gegevens en vervolgonderzoek waarvoor nieuwe gegevens nodig zijn.

Vervolg

De mogelijke onderzoekscenario's zijn besproken met VWS en IGJ om helder te krijgen welke vraag voor hen het belangrijkste is en welk scenario haalbaar. Daarna heeft er een discussie plaats gevonden met zowel externe als RIVM experts om de vragen en scenario's te prioriteren zodat er een keuze gemaakt kan worden voor vervolgonderzoek. De uitkomsten van de discussie in het expertpanel (d.d. 5 maart 2018, voor samenstelling van het panel zie bijlage II) zijn verwerkt in de tekst.

Belangrijkste bevindingen uit de inventarisatie van 2017

Bron: RIVM rapport okt 2017.

Respondenten

- In totaal hebben 991 vrouwen de anonieme "online" vragenlijst volledig ingevuld. Er zijn 976 vragenlijsten geanalyseerd. Hiervan gaven 695 aan lokale en/of systemische klachten te hebben ontwikkeld na één of meerdere implantaties, en 281 respondenten gaven aan geen klachten te hebben ontwikkeld na de implantatie(s).
- De gemiddelde leeftijd van de respondenten bij het invullen van de vragenlijst was 47 jaar (range 21-83 jaar).
- Bij de totale groep respondenten zijn de eerste implantaten tussen de jaren 1971 en 2017 geplaatst, met de meeste implantaties in het jaar 2010. Uitsplitsing hiervan in twee groepen, één met en één zonder klachten na implantatie, geeft een vergelijkbaar beeld voor beide groepen.
- Van de 976 vrouwen hadden er 745 een borstimplantaat voor cosmetische borstvergroting. Daarnaast hebben 231 vrouwen een borstreconstructie gehad: 164 na verwijdering van de borst(en)

vanwege borstkanker en 67 na preventieve verwijdering van de borsten vanwege erfelijke kans op borstkanker.

Klachten

- Ongeveer driekwart van de respondenten die klachten ontwikkelden na het plaatsen van implantaten bezocht hiervoor een arts.
- Respondenten met klachten hadden vaak meerdere typen klachten, zowel lokale als systemische.
- Pijn in de borst(en) en kapselvorming waren de meest gerapporteerde lokale klachten.
- Chronische vermoeidheid, gewrichts- en spierklachten waren de meest gerapporteerde systemische klachten.
- Er zijn geen duidelijke verschillen in patronen van vóórkomen van systemische klachten tussen respondenten die alleen systemische klachten rapporteerden en respondenten die zowel lokale als systemische klachten rapporteerden.
- Er lijken verschillen te zijn in lokale klachten in de borst tussen respondenten met een verschillende reden van implantatie (cosmetisch of reconstructie na borstkanker of verwijdering van de borst(en) door kans op erfelijke borstkanker). Systemische klachten verschilden niet duidelijk tussen deze drie groepen respondenten.
- Sommige klachten lijken vaker voor te komen bij vrouwen met bepaalde kenmerken. Vrouwen met bepaalde chronische ziekten zoals allergieën rapporteren bijvoorbeeld vaker systemische klachten.
- Een deel van de respondenten gaf aan al klachten te hebben voordat zij borstimplantaten kregen. Deze klachten scoorden zij in de meeste gevallen als minder ernstig dan de klachten waarvan zij aangaven dat die na het krijgen van borstimplantaten ontstonden.
- Na explantatie van de laatste implantaten verbeterden de systemische klachten bij een deel (iets minder dan de helft) van de respondenten; bij een vergelijkbaar deel bleven de klachten gelijk, en in een klein deel verergerden de klachten.

Implantaatkenmerken

- Omdat een groot aantal respondenten niet wist wat voor soort implantaat ze hadden, is een vergelijking tussen vrouwen met en zonder klachten na het krijgen van borstimplantaten met betrekking tot de implantaatkenmerken onzeker. Wanneer de gegevens van enkele kenmerken (vulling, volume en soort oppervlak) van de implantaten vergeleken worden bij de respondenten die wel wisten wat voor soort implantaat ze hadden, dan lijkt er geen verschil te zijn tussen respondenten met en zonder klachten.
- Bij respondenten met klachten is een hoger percentage van de implantaten gescheurd dan bij respondenten zonder klachten.
- Binnen de groep van respondenten met klachten geven de resultaten geen aanwijzing dat implantaten die gescheurd zijn tot meer klachten leiden dan niet gescheurde implantaten, met uitzondering van kapselvorming.

Aanbevelingen van het expertpanel 2017

Bron: RIVM rapport, okt 2017

Zoals ook bij de start van de inventarisatie is aangegeven, staat de aard van de inventarisatie geen uitspraken toe over een mogelijke relatie tussen klachten en het hebben van implantaten. Deze inventarisatie kan alleen informatie geven over de verschillende soorten klachten die voorkomen bij vrouwen met een borstimplantaat. Wel blijkt uit deze inventarisatie opnieuw dat er een groep vrouwen is met een siliconen borstimplantaat die diverse soorten gezondheidsklachten ervaren, zowel lokaal als systemisch. Echter, veel van de gerapporteerde systemische klachten zijn specifiek en komen ook voor in de algemene populatie. Deze inventarisatie geeft een zo compleet mogelijk overzicht van de diverse soorten lokale en systemische klachten die vrouwen met borstimplantaten rapporteren. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen de situatie voor implantatie, na implantatie en na definitieve explantatie. Ook zijn hierbij eigenschappen van de implantaten in kaart gebracht. De duiding van mogelijke patronen in het optreden van klachten is complex, aangezien allerlei factoren een rol kunnen spelen bij het optreden van mogelijke verschillen tussen groepen respondenten.

De uitkomsten van deze inventarisatie kunnen mede richting geven aan wetenschappelijk vervolgonderzoek naar de mogelijke gezondheidseffecten bij vrouwen met siliconen borstimplantaten. Richtingen van vervolgonderzoek die naar voren zijn gekomen op basis van de resultaten van deze inventarisatie en de duiding ervan met behulp van het expertpanel zijn:

1. Onderzoek naar intrinsieke biologische eigenschappen van vrouwen (zoals bijvoorbeeld de aanwezigheid van een allergie of atopische constitutie), waardoor zij sterker of anders zouden kunnen reageren op implantaten.
2. Onderzoek naar het beloop van klachten na definitieve verwijdering van de implantaten in relatie tot specifieke kenmerken van de vrouwen.
3. Case-controle-onderzoek waar vrouwen met veel klachten die ernstig ziek zijn (extreme casussen) vergeleken worden met gematchte controles. Het voordeel van deze opzet is dat de steekproefgrootte niet heel groot hoeft te zijn.

In vervolgonderzoek kan het van belang zijn om de diagnose van klachten die ontstaan na implantatie van borstimplantaten nader te specificeren, waarbij ook zoveel mogelijk andere potentiële factoren in kaart gebracht worden die een rol zouden kunnen spelen bij dergelijke klachten.

Reacties op het rapport

Nadat het klachtenrapport op 5 oktober 2017 openbaar werd was er veel media aandacht.

De minister heeft vervolgens aan de Tweede Kamer gemeld dat het RIVM nu vervolgonderzoek gaat doen.

Ook al is het belangrijk om te weten of er een causaal verband is tussen het hebben van borstimplantaten en het krijgen van gezondheidsklachten, die kennis zal naar verwachting een beperkte impact hebben op het voorkomen van klachten. Wellicht zou het patiënten ervan weerhouden om een SBI te nemen. Als er aanwijzingen zijn dat bepaalde typen implantaten vaker klachten veroorzaken of dat vrouwen met bepaalde persoonskenmerken vaker klachten krijgen, zal de uitkomst meer impact hebben op het voorkomen van klachten. Dit wordt meegewogen in de uitwerking van de scenario's.

Ook zonder vaststelling van een causaal verband is het duidelijk dat een (klein) deel van de vrouwen met borstimplantaten ernstige gezondheidsklachten ervaart. Deze klachten zijn bij een aantal vrouwen zo ernstig dat ze hun normale leven beperken. Het laten verwijderen van borstimplantaten geeft bij een deel van die patiënten verbetering van klachten. Al is de groep vrouwen met deze ernstige klachten beperkt, het is belangrijk dat iedere vrouw die borstimplantaten overweegt voldoende informatie krijgt om een goede afweging te maken van de mogelijke risico's.

Siliconen borstimplantaten en ALCL

Recent is er veel onderzoek gedaan naar het ontstaan van ALCL, een vorm van non-Hodgkin lymfoom, en het hebben van een SBI. De incidentie van ALCL in de populatie is zeer laag maar de verhoging van het risico door borstimplantaten is aanzienlijk. Op 5 januari 2018 is er in JAMA Oncology een retrospectieve studie gepubliceerd vanuit het VUMC waarin aangegeven wordt dat er een duidelijke relatie is tussen het hebben van een siliconen borstimplantaat en het hebben van ALCL. Deze studie omvat ALCL diagnoses in Nederland over de jaren 1990-2016. Er wordt gespeculeerd over bepaalde typen implantaten die vaker gevonden worden in vrouwen met ALCL dan andere typen. Aanvullende gegevens zijn nodig om inzicht te krijgen in de relatie tussen type implantaat en het ontstaan van ALCL. Omdat de incidentie van ALCL, ook in vrouwen met borstimplantaten, zeer laag is wordt dit ziektebeeld niet meegenomen in de hier beschreven scenario's. Vragen over ALCL worden in andere initiatieven van VWS en IGJ opgepakt.

Selectie van de vraagstelling

Vervolgonderzoek is gericht op twee groepen (1) patiënten/cliënten die een implantaat overwegen, en (2) patiënten/cliënten die al een implantaat dragen. Beide groepen hebben baat bij het beter informeren over mogelijke effecten op gezondheid.

Voor vervolgonderzoek staat de vraag die beantwoord moet worden centraal.

Er zijn een aantal opties:

1. Is er een associatie tussen het hebben van SBI en het ontstaan van gezondheidsklachten?
2. Is er een causaal verband tussen het hebben van SBI en het ontstaan van gezondheidsklachten?
3. Hoe vaak komen gezondheidsklachten voor bij vrouwen met SBI in vergelijking met vrouwen zonder SBI?
4. Geven bepaalde typen borstimplantaten vaker gezondheidsklachten dan andere typen?
5. Zijn vrouwen met bepaalde persoonskenmerken/biologische kenmerken gevoeliger voor het krijgen van gezondheidsklachten na het plaatsen van SBI?

Voor elk van de genoemde opties wordt genoemd welke van zes scenario's die gemaakt waren om de discussie te voeren kunnen bijdragen aan het beantwoorden van de vraag. De scenario's zijn nader beschreven in bijlage I.

- I. Analyse van bestaande geaggregeerde data of bestaande individuele data.
- II. Gebruik (gegevens) implantatenregister voor retrospectief of prospectief onderzoek.
- III. Gebruik (gegevens) meldingen meldpunt Bijwerkingen Implantaten voor retrospectief of prospectief onderzoek
- IV. Het combineren van bestaande data (bv bestaande cohorten) met nieuw te verzamelen data.
- V. Nieuw groot prospectief onderzoek in vrouwen die SBI krijgen en een relevante controlegroep.
- VI. Cohortstudies in vrouwen die overgaan tot explanteren van SBI.

1. Is er een associatie tussen het hebben van SBI en het ontstaan van gezondheidsklachten?

Beantwoording van deze vraag kan leiden tot het verder verbeteren van de voorlichting aan vrouwen die een SBI overwegen maar zal niet leiden tot het verlagen van de kans op klachten na het plaatsen van SBI voor een individu.

Scenario's die kunnen bijdragen aan het beantwoorden van deze vraag:

- I. Analyse van bestaande geaggregeerde data of bestaande individuele data.

- IV. Het combineren van bestaande data (bv bestaande cohorten) met nieuw te verzamelen data.

2. Is er een causaal verband tussen het hebben van SBI en het ontstaan van gezondheidsklachten?

Beantwoording van deze vraag kan leiden tot het verder verbeteren van voorlichting aan vrouwen die een SBI overwegen maar zal niet leiden tot het verlagen van de kans op klachten na het plaatsen van SBI.

Scenario's die kunnen bijdragen aan het beantwoorden van deze vraag:

- I. Analyse van bestaande geaggregeerde data of bestaande individuele data.
- IV. Het combineren van bestaande data (bv bestaande cohorten) met nieuw te verzamelen data.
- V. Nieuw groot prospectief onderzoek in vrouwen die SBI krijgen en een relevante controlegroep.
- VI. Cohortstudies in vrouwen die overgaan tot explanteren van SBI.

3. Hoe vaak komen gezondheidsklachten voor bij vrouwen met SBI in vergelijking met vrouwen zonder SBI?

Beantwoording van deze vraag kan leiden tot het verder verbeteren van voorlichting aan vrouwen die een SBI overwegen maar zal niet leiden tot het verlagen van de kans op klachten na het plaatsen van SBI. Inzicht in deze vraag zou het wel mogelijk maken om de ziektelast van klachten van SBI op populatieniveau in kaart te brengen.

Scenario's die kunnen bijdragen aan het beantwoorden van deze vraag:

- I. Analyse van bestaande geaggregeerde data of bestaande individuele data.
- IV. Het combineren van bestaande data (bv bestaande cohorten) met nieuw te verzamelen data.
- V. Nieuw groot prospectief onderzoek in vrouwen die SBI krijgen en een relevante controlegroep.

4. Geven bepaalde typen borstimplantaten vaker gezondheidsklachten dan andere typen?

Afhankelijk van de uitkomsten zou beantwoording van deze vraag mogelijk wel een bijdrage kunnen hebben in het verlagen van de kans op het ontstaan van klachten.

Er zijn echter enkele kanttekeningen te maken bij de haalbaarheid van de beantwoording van deze vraag. Ten eerste leert ervaring met het klachtenonderzoek dat veel vrouwen die klachten meldden niet wisten wel type implantaat ze droegen. Dit bemoeilijkt een retrospectieve opzet. Ten tweede zijn er in de loop van de tijd ontwikkelingen geweest in de kenmerken en samenstelling van siliconen borstimplantaten. Lokale klachten die ontstaan kort na het plaatsen van implantaten kunnen het gevolg zijn van de ingreep of van een reactie van het lichaam op het implantaat. Om lokale klachten te verminderen zijn er andere typen implantaten ontwikkeld. Polyurethaan gecoate implantaten en

implantaten met een bewerkt (getextureerd) oppervlak zouden namelijk minder lokale klachten geven. Het aandeel van verschillende typen implantaten is dus aan verandering onderhevig en deze trend zal naar verwachting doorgaan waardoor het heel moeilijk is om voldoende gegevens te verzamelen over patiënten met een zelfde type implantaat. Deze verwachting wordt onderschreven door het feit dat in veel epidemiologische studies het type implantaat van de patiënt niet nader gedefinieerd is.. Wellicht kan toekomstig onderzoek van SCHEER aan ALCL hier wel meer inzicht in geven.

Scenario's die kunnen bijdragen aan het beantwoorden van deze vraag:

- I. Analyse van bestaande geaggregeerde data of bestaande individuele data.
- II. Gebruik (gegevens) implantatenregister voor retrospectief of prospectief onderzoek.
- III. Gebruik (gegevens) meldingen meldpunt Bijwerkingen Implantaten voor retrospectief of prospectief onderzoek
- IV. Het combineren van bestaande data (bv bestaande cohorten) met nieuw te verzamelen data.
- V. Nieuw groot prospectief onderzoek in vrouwen die SBI krijgen en een relevante controlegroep.

5. Zijn vrouwen met bepaalde persoonskenmerken/ biologische kenmerken gevoeliger voor het krijgen van gezondheidsklachten na het plaatsen van SBI?

Afhankelijk van de uitkomsten zou beantwoording van deze vraag mogelijk wel een bijdrage kunnen hebben in het verlagen van de kans op het ontstaan van klachten. Als beantwoording van deze vraag het mogelijk zou maken om vrouwen te identificeren die gevoeliger zijn voor ontwikkeling van bepaalde gezondheidsklachten is het uiteraard nog steeds de keuze van de vrouwen zelf of ze SBI nemen. Daarmee is een bijdrage aan het verminderen van de kans op klachten dus wel onzeker.

Scenario's die kunnen bijdragen aan het beantwoorden van deze vraag:

- I. Analyse van bestaande geaggregeerde data of bestaande individuele data.
- II. Gebruik (gegevens) implantatenregister voor retrospectief of prospectief onderzoek.
- III. Gebruik (gegevens) meldingen meldpunt Bijwerkingen Implantaten voor retrospectief of prospectief onderzoek.
- IV. Het combineren van bestaande data (bv bestaande cohorten) met nieuw te verzamelen data.
- V. Nieuw groot prospectief onderzoek in vrouwen die SBI krijgen en een relevante controlegroep.

Prioritering van vragen tijdens de bijeenkomst met het expert panel (d.d. 5 maart 2018)

Vraag 1. Is er een associatie tussen het hebben van SBI en het ontstaan van gezondheidsklachten?

Het expertpanel was van mening dat het in de eerste plaats belangrijk is om vast te stellen of er een associatie is tussen het hebben van SBI en het ontwikkelen van gezondheidsklachten. Beantwoording van deze vraag (vraag 1) is in hun ogen de kern.

Overwegingen die hierbij in ogenschouw genomen moeten worden zijn de volgende:

- In het RIVM-rapport uit 2017 werd de recente literatuur aangehaald: Een meta-analyse liet in het jaar 2000 geen bewijs zien voor een associatie tussen borstimplantaten en een significant verhoogd risico op individuele bindweefselziekten zoals reuma, lupus, sclerodermie en Sjögren (Janowsky et al. 2000). Een recentere systematische review van de literatuur concludeert dat het beschikbare bewijs geen uitsluitel geeft over het bestaan dan wel ontbreken van een associatie tussen siliconen borstimplantaten en gezondheidseffecten op de lange termijn (Balk et al., 2016).
- N.a.v. de eis van de FDA dat fabrikanten van siliconen borstimplantaten alle patiënten met een SBI moeten volgen om de veiligheid van hun producten te monitoren zijn er veel nieuwe studies gepubliceerd in de internationale literatuur. Ook in deze studies zijn er geen associaties tussen het hebben van borstimplantaten en het ontwikkelen van ziektes. Daarnaast zijn op de Amerikaanse markt (gedeeltelijk) andere producenten beschikbaar dan op de Nederlandse of Europese markt.
- De uitzondering is ALCL. Er is namelijk een hele sterke associatie tussen het dragen van SBI en het ontwikkelen van ALCL. ALCL is een zeer zeldzame ziekte waardoor de impact op de hele populatie vrouwen met SBI klein wordt geacht.
- Associatie tussen het ontwikkelen van gezondheidsklachten en het dragen van SBI is veel minder goed onderzocht. De meeste epidemiologische studies zijn gericht op ziekten en niet op gezondheidsklachten.

Vraag 2. Is er een causaal verband tussen het hebben van SBI en het ontstaan van gezondheidsklachten?

Het expertpanel was van mening dat het erg moeilijk zou zijn om vast te stellen of er een causaal verband is tussen gezondheidsklachten of ziekten en het dragen van SBI. De uitzondering is weer ALCL, waarbij is het relatieve risico zo groot (>400) is dat causaliteit aannemelijk is. De ervaren gezondheidseffecten van vrouwen met SBI beslaan echter een heel breed spectrum aan klachten die ook in de algemene populatie voorkomen, waardoor causaliteit naar verwachting niet aan te tonen zal zijn.

Vraag 3. Hoe vaak komen gezondheidsklachten voor bij vrouwen met SBI in vergelijking met vrouwen zonder SBI?

De algemene mening van het panel was dat wanneer vraag 1 adequaat beantwoord wordt, deze vraag vanzelf ook beantwoord zou worden. Onderzoek naar de frequentie als losstaande vraag, wordt niet nuttig gevonden.

Vraag 4. Geven bepaalde typen borstimplantaten vaker gezondheidsklachten dan andere typen?

Deze vraag werd door het panel als relevant gezien, echter, de algemene mening was dat er op dit moment niet voldoende gegevens beschikbaar zijn om deze vraag te onderzoeken omdat, 1) vrouwen vaak zelf niet weten welk type implantaat zij hebben, 2) er een disbalans in de markt is omdat er één producent is met een groot aandeel, 3) er soms van type implantaat wordt gewisseld door vrouwen, 4) de markt van SBI erg in ontwikkeling is en er regelmatig nieuwe typen implantaten op de markt komen. De moderne implantaten bevatten bijvoorbeeld geen siliconenolie meer maar siliconengel die zich minder gemakkelijk zal verspreiden door het lichaam na het scheuren van implantaten.

Overwegingen:

- Ook bij implantaten met highly cohesive siliconengel is het aannemelijk dat kleine hoeveelheden siliconen of andere stoffen uit het implantaat lekken en elders in het lichaam terecht kunnen komen en een reactie kunnen veroorzaken.
- Siliconen worden vaak als inert gezien maar kunnen wellicht toch toxische effecten veroorzaken.
- In oudere studies zijn ook vrouwen onderzocht die implantaten met vloeibare siliconen zouden kunnen hebben die zich door het lichaam kunnen verspreiden, zeker na een ruptuur van het implantaat.

Het belang van het verzamelen van informatie over typen implantaten zodat er in de toekomst mogelijk wel een relatie onderzocht kan worden tussen type implantaat en klachten, werd weliswaar benadrukt maar de methodologische problemen worden als groot ingeschat.

Vraag 5. Zijn vrouwen met bepaalde persoonskenmerken/ biologische kenmerken gevoeliger voor het krijgen van gezondheidsklachten na het plaatsen van SBI?

Deze vraag werd door het panel als zeer relevant gezien en bijbehorende scenario's zouden ook kunnen leiden tot het verkrijgen in meer inzicht in de relatie tussen persoonskenmerken/biologische kenmerken en het ontstaan van klachten na plaatsing van een SBI.

Overwegingen:

- Er werd opgemerkt dat er wellicht een scenario mist dat informatie kan geven die bij kan dragen aan de beantwoording van deze vraag namelijk aandacht voor kleine case studies in patiënten met zeer ernstige klachten. Voorwaarde is wel dat er een geschikte controlegroep beschikbaar is.

- Klachten van vrouwen zijn zeer divers en het werd aanbevolen om klachten verder uit te splitsen. Te denken valt aan een uitsplitsing op basis van tijdstip van ontstaan na de ingreep (kort exclusief complicatie van de ingreep - middellang, - lang), of een uitsplitsing op type klacht (bv inflammatoir – neurologisch).

Het panel kwam tot de volgende prioritering van vragen.

Vraag 1. Is er een associatie tussen het hebben van SBI en het ontstaan van gezondheidsklachten? Vraag 3, Hoe vaak komen gezondheidsklachten voor bij vrouwen met SBI in vergelijking met vrouwen zonder SBI? wordt hiermee automatisch ook beantwoord.

Vraag 5. Zijn vrouwen met bepaalde persoonskenmerken/biologische kenmerken gevoeliger voor het krijgen van gezondheidsklachten na het plaatsen van SBI?

Prioritering en verfijning van scenario's

De scenario's die gemaakt waren om de discussie te voeren zijn nader beschreven in bijlage I.

- I. Analyse van bestaande geaggregeerde data of bestaande individuele data.
- II. Gebruik (gegevens) implantatenregister voor retrospectief of prospectief onderzoek.
- III. Gebruik (gegevens) meldingen meldpunt Bijwerkingen Implantaten voor retrospectief of prospectief onderzoek
- IV. Het combineren van bestaande data (bv bestaande cohorten) met nieuw te verzamelen data.
- V. Nieuw groot prospectief onderzoek in vrouwen die SBI krijgen en een relevante controlegroep.
- VI. Cohortstudies in vrouwen die overgaan tot explanteren van SBI.

Hier worden alleen die (onderdelen van) de scenario's genoemd die zouden kunnen leiden tot beantwoording van vraag 1 en 5 (met vraag 3 als bijvangst)

Beantwoording van vraag 1. "Is er een associatie tussen het hebben van SBI en het ontstaan van gezondheidsklachten?"
Vraag 3, "Hoe vaak komen gezondheidsklachten voor bij vrouwen met SBI in vergelijking met vrouwen zonder SBI?" wordt hiermee automatisch ook beantwoord.

Eventueel ook beantwoording van vraag 5. Zijn vrouwen met bepaalde persoonskenmerken/biologische kenmerken gevoeliger voor het krijgen van gezondheidsklachten na het plaatsen van SBI?

Scenario I. Analyse van bestaande geaggregeerde data of bestaande individuele data.

Er was geen consensus in het panel of dit een zinvolle benadering zou zijn. Een deel van het panel dacht dat deze datasets niet de geschikte data bevatten, nl ziekten i.p.v. klachten, om analyses mee te doen. In het panel wordt genoemd dat het alvorens het te hebben over vraagstellingen en scenario's belangrijk is eerst goed te definiëren welke uitkomsten en determinanten er onderzocht moeten worden. Daarna pas volgt de keuze voor een onderzoeksdesign, en kan bekeken worden welke data(base) daarvoor nodig is. Ook kan dan bepaald worden of er prospectief of retrospectief onderzoek wordt gedaan.

Overwegingen:

- Er zou nagegaan kunnen worden of de achterliggende datasets van de gepubliceerde studies die alleen rapporteren over ziektes wel data over klachten bevatten.
- Klachten zijn, als ze al beschikbaar zijn, veelal zelf gerapporteerd waarbij recall bias een rol speelt.

- Het ASIA syndroom, een verzameling van klachten, speelt in Nederland wel maar internationaal is daar veel discussie over waarmee vergelijkbaarheid van data (mits beschikbaar) ingewikkeld is.
- Het samenvoegen van allerlei verschillende datasets zonder duidelijke eindpunten – in de hier beschreven context: zonder uniform gecodeerde diagnoses – is methodologisch een uitdaging. De uiteindelijke zeggingskracht van de gegevens kan klein zijn.

Scenario II. Gebruik (gegevens) implantatenregister voor retrospectief of prospectief onderzoek. Scenario IV Het combineren van bestaande data (bv bestaande cohorten) met nieuw te verzamelen data.

Er was brede consensus dat het nuttig zou zijn een combinatie te maken tussen gegevens van het register van de NVPC en de NIVEL gegevens (zie ook p16).

De NVPC registreert SBI sinds 2015 en dekt nu ongeveer 65% van de vrouwen met SBI in Nederland. Deze database bevat naast patiënt- en implantaatgegevens, data over plaatsing en (redenen van) explantatie. De NIVEL database bevat complete data vanaf 2006. Wat deze database zeer bruikbaar maakt, is dat er longitudinale gegevens in staan zodat je de gezondheidsstatus voor en na het plaatsen van het implantaat kunt gebruiken. Verder zit er geen bias in de database. Een groot deel van de patiënten in Nederland bezoekt hun huisarts 1 x per jaar en 90% van patiënten komt 1 x per 3 jaar naar zijn huisarts. Dit betekent dat de database de Nederlandse bevolking goed dekt. Daarnaast bevat de database niet alleen diagnoses van ziektes maar ook gezondheidsklachten, een gegeven dat in andere datasets minder goed beschikbaar is.

Overwegingen:

- Er moet uitgezocht worden of er koppelingen tussen de verschillende datasets gemaakt kunnen worden.
- Er kan ook overwogen worden om vragenlijsten aan grote huisartsenpraktijken aangesloten bij NIVEL te versturen. Dit zou uitkomst kunnen bieden als gegevens niet gekoppeld kunnen worden.
- Er kan op dit moment alleen gekeken worden naar klachten die korte tijd na implantatie optreden. Voor lange termijn gezondheidsklachten zal nog gewacht moeten worden.
- Er kan een vergelijking gemaakt worden tussen vrouwen met een implantaat en klachten, vrouwen met een implantaat zonder klachten, en vrouwen met klachten en zonder implantaat. Deze benadering kan daarmee niet alleen antwoord geven op vraag 1 (en 3) maar ook op vraag 5.

Scenario II. Gebruik (gegevens) implantatenregister voor retrospectief of prospectief onderzoek.

De NVPC doet zelf al kleine onderzoeken op basis van gegevens in het register. Gegevens over redenen waarom patiënten overgaan tot explantatie komen jaarlijks beschikbaar. Deze gegevens zullen op termijn inzicht geven in het aandeel van vrouwen, dat overgaat tot explantatie.

Overwegingen:

- Verzamelen van additionele data over gezondheid en klachten voor en na het plaatsen van een implantaat biedt de mogelijkheid om in de toekomst gerichte case-controle studies uit te voeren.
- Wellicht zou er een uitvraag naar gezondheid gedaan kunnen worden bij patiënten die een implantaat krijgen.
- Als er vragenlijsten gemaakt worden, kan er voor het opstellen van bruikbare vragenlijsten gekeken worden naar vragenlijsten die gebruikt worden in de studie vermoeidheid na kanker.

Scenario IV. Het combineren van bestaande data (bv bestaande cohorten) met nieuw te verzamelen data

Naast gebruik van NIVEL gegevens is er ook gekeken naar het deelscenario om in LifeLines te kijken. De populatie van LifeLines woont in Groningen, Friesland en Drenthe. Het panel wist niet goed of deze populatie representatief is voor de rest van Nederland. Daarnaast is het bekend uit de borstkankerscreening dat er in deze regio minder mensen een SBI hebben. Er is tot nu toe bijvoorbeeld nog geen ALCL geconstateerd in deze regio. Een bijdrage aan de beantwoording van vraag 5 is waarschijnlijk minder.

Een huisartsenregistratie als die van het NIVEL loopt constant door waardoor er meer gegevens voor handen zijn en die representatief is voor de gehele NL bevolking.

Beantwoording van vraag 5. Zijn vrouwen met bepaalde persoonskenmerken/biologische kenmerken gevoeliger voor het krijgen van gezondheidsklachten na het plaatsen van SBI?

Scenario VI. Cohortstudies in vrouwen die overgaan tot explanteren van SBI.

Er was consensus in het panel dat dit scenario interessant is maar vooral als exploratief/descriptief moet worden aangemerkt. Daarnaast zegt het iets over de subgroep van vrouwen met ernstige klachten.

Overwegingen:

- Het percentage van vrouwen bij wie de klachten verbeteren na explantatie van SBI varieert per onderzoek.
- Een vorm van bias wordt gevormd door vergoedingen van explantatie en het laten plaatsen van nieuwe implantaten. Een deel van de vrouwen heeft de middelen niet voor explantatie. Daarnaast worden er bij explantatie vaak weer nieuwe implantaten geplaatst. Definitieve explantatie is een voorwaarde voor het vervolgonderzoek zoals hier beschreven.
- Er kan een vergelijking gemaakt worden tussen vrouwen die definitief explanteren en vrouwen die implantaten laten vervangen.
- De patiënt met klachten wil graag weten hoe groot de kans is dat klachten verbeteren als zij de implantaten weg laat halen. Wellicht kan het volgen van vrouwen die overgaan tot explantatie hier informatie over opleveren. Dit biedt mogelijk aanknopingspunten voor betere voorlichting.

- Omdat het onderzoek vooral exploratief zal zijn, is het belangrijk om vooraf de onderzoeksvraag heel helder af te bakenen.

Additioneel scenario: kleine case-controle studies in vrouwen met ernstige klachten.

- Bij het VUMC is een goed gedefinieerde groep vrouwen met ernstige klachten in beeld. Klachten van deze vrouwen beslaan een breed spectrum. Opsplitsing in moment van ontstaan of in type klacht is wenselijk (zie boven).
- Kleine case studies in vrouwen met ernstige en minder ernstige klachten of geen klachten is een manier om er achter te komen of er specifieke kenmerken aanwezig zijn bij vrouwen die ernstige klachten ervaren.
- Ook dit onderzoek is exploratief en kan weliswaar onze kennis vergroten maar vraag 5 nooit volledig beantwoorden.
- Er zijn aanwijzingen dat vrouwen met een allergische constitutie vaker klachten ontwikkelen dan vrouwen zonder deze constitutie. Allergie komt vaak voor in de algehele populatie waardoor er met kleine groepen patiënten al verschillen gevonden kunnen worden. Voor klachten die minder vaak voorkomen in de populatie zal het vinden van associaties moeilijker zijn.
- Vrouwen die korte tijd na implantatie klachten krijgen (exclusief complicaties van de ingreep) hebben vaak een vergelijkbaar klinisch verhaal. Dit wijst mogelijk op een algemeen onderliggend mechanisme dat nader onderzocht kan worden in kleine case-controle studies.
- Het is ook gewenst om een biomaker te identificeren die een directe associatie vertoont met de klachten. Deze biomarker kan gebruikt worden om aan de ene kant klachten eerder te identificeren en implantaten eventueel te explanteren en aan de andere kant patiënten met een implantaat longitudinaal te monitoren.

Discussie en conclusies

De kracht van het verzamelen van data

De recente studie naar ALCL laat zien dat het volledig registreren van data in een register dat heel Nederland dekt van groot belang kan zijn voor het identificeren van ziektes. Een ziekte als ALCL die heel weinig voorkomt kon toch gevonden worden met behulp van registratie van data. Het panel was daarom van mening dat goede registratie door beroepsgroepen, al dan niet gekoppeld aan het implantatenregister, grote kansen biedt voor onderzoek naar gezondheidsproblemen die na implantatie kunnen optreden. Hierbij is het van belang dat niet alleen de gegevens die noodzakelijk zijn voor het medisch handelen, maar ook additionele informatie beschikbaar is. De kanttekening hierbij is dat privacy wetgeving in Nederland het moeilijk maakt om data te verzamelen voor wetenschappelijk.

Ook de uitgebreide registratie van gegevens waar NIVEL toegang toe heeft is een uitstekend voorbeeld van hoe registratie bij kan dragen tot het vinden van associaties tussen niet alleen (medische) interventies maar ook omgevingsfactoren zoals bv geluid of electromagnetische velden, en gezondheidsklachten.

Prioritering van vragen en scenario's voor vervolgonderzoek

Het panel kwam tot de volgende prioritering van vragen:

Vraag 1. Is er een associatie tussen het hebben van SBI en het ontstaan van gezondheidsklachten? Vraag 3, Hoe vaak komen gezondheidsklachten voor bij vrouwen met SBI in vergelijking met vrouwen zonder SBI? wordt hiermee automatisch ook beantwoord.

Vraag 5. Zijn vrouwen met bepaalde persoonskenmerken/biologische kenmerken gevoeliger voor het krijgen van gezondheidsklachten na het plaatsen van SBI?

Het panel kwam tot de volgende prioritering van scenario's:

1. Gebruik van de gegevens van NIVEL en koppeling van die gegevens aan de gegevens van de NVPC implantatenregistratie.
2. Registers waarin implantaten geregistreerd worden, aanvullen met gegevens die niet direct nodig zijn voor medisch handelen maar die in de toekomst gebruikt kunnen worden om gezondheidseffecten te monitoren.
3. Kleine case controle studies opzetten specifieke subgroepen. Te denken valt aan vrouwen die overgaan tot explantatie, vrouwen die op verschillende tijdstippen na het krijgen van SBI zeer ernstige klachten ontwikkelen, vrouwen die verschillende typen klachten hebben, etc..

Bijlagen I: Eerste uitwerking van scenario's voor vervolgonderzoek

Ad I. Analyse van bestaande geaggregeerde data of bestaande individuele data.

Deze analyse is noodzakelijk om te bezien of bestaande data al voldoende uitsluitsel geven over de gestelde vraag. Afhankelijk van de vraag zal er een determinant bepaald worden om te onderzoeken. Die determinant moet beschikbaar zijn. Determinanten waarvoor in 2001 en 2016 (Janowski et al., 2001, Balk et al., 2016, zie bijlage) meta-analyses zijn gedaan:

- Implantaat - geen implantaat.
- Fysiologisch zout gevuld implantaat - implantaat met siliconengel.

Andere relevante determinanten waarvoor geen geaggregeerde analyses gedaan zijn:

- Implantaat met textuur - glad implantaat
- Allergie en implantaat - allergie geen implantaat.
- Etc.

Vervolgens moeten de relevante eindpunten beschikbaar zijn. Eindpunten die zeker beschikbaar zijn en waarvoor in 2016 al een geaggregeerde analyse is uitgevoerd (studies tot 2015 zijn geïncludeerd):

- Cancer
- Rheumatoid conditions/Connective tissue disease/Autoimmune disease
- Mental health issues including suicide
- Reproductive issues
- Issues in offspring"

De geanalyseerde studies vergeleken vrouwen met een implantaat ofwel met een controlegroep zonder implantaat, een fysiologisch zout implantaat of een andere cosmetische operatie. De auteurs vinden de associaties met de verschillende eindpunten 'inconclusive' omdat er voor geen enkel eindpunt meerdere, vergelijkbare studies waren met consistente data.

Recente literatuur

N.a.v. de eis van de FDA dat fabrikanten van siliconen borstimplantaten alle patiënten met een SBI moeten vervolgen om de veiligheid van hun producten te monitoren zijn er veel nieuwe studies gepubliceerd in de internationale literatuur. Die studies kunnen geanalyseerd worden, bevindingen kunnen samengevat worden en hiaten in de studies met betrekking tot het ontstaan van klachten kunnen geïdentificeerd worden. De geraadpleegde experts gaven aan dat de analyse van bijbehorende individuele data zeker een optie zou zijn maar dat het zeer de vraag is of de relevante eindpunten wel voor handen zijn.

Experts geven aan dat het ziektebeeld van vrouwen met klachten en een SBI tweeledig lijkt te zijn bestaande uit ontstekingsklachten en

neurologische klachten. Er lijkt bij patiënten ook een relatie te zijn tussen lokale klachten en systemische klachten die in goede datasets verder geëxploreerd kan worden. Een deel van de patiënten ontwikkelt bovendien meteen klachten terwijl het bij een ander deel 10 jaar of meer kan duren tot er klachten zijn. Concluderend gaat het dus om een zeer heterogene patiëntengroep die moeilijk te definiëren is. Dit maakt epidemiologische analyses ingewikkelder en de kans op heldere associaties kleiner.

Een grote prospectieve studie uit 2017 waarin 55.000 vrouwen 5-8 jaar vervolgd zijn en waarin de vergelijking fysiologisch zout gevuld implantaat – implantaat met siliconegel werd gemaakt heeft zeer veel eindpunten geanalyseerd. Het betreft vrouwen met één type Natrelle silicone implantaat of een fysiologisch zout gevuld implantaat.

Eindpunten:

- Individuele kankers
- Individuele autoimmuunziekten (Reuma, MS, SLE etc)
- Chronisch vermoeidheidssyndroom
- Etc.

In deze studie werd ook onderscheid gemaakt tussen primaire operatie en een revisie operatie. De studie liet op geen enkel eindpunt een significante verhoging van het risico t.o.v. van fysiologisch zout gevulde implantaten zien. Een eerste observatie van deze zeer grote studie is ook dat het percentage uitval tijdens follow-up aanzienlijk is. Dit zou volgens experts een vertekend beeld kunnen geven. Daarnaast moet volgens experts opgemerkt worden dat niet alleen de siliconen vulling maar ook het siliconen omhulsel tot klachten zou kunnen leiden waarmee een vergelijking tussen siliconengel gevulde en fysiologisch zout gevulde implantaten wellicht niet voldoende is om conclusies te trekken over veiligheid van SBI.

De geanalyseerde eindpunten betreffen veelal ziektes en geen klachten. Er zijn geen meta-analyses voor de volgende klachten beschikbaar:

- Vermoeidheid
- Gewrichtsklachten
- Geheugenproblemen
- Neurologische klachten

Aangezien de FDA om deze gegevens gevraagd heeft is de verwachting dat zij een nog uitgebreidere set gegevens tot hun beschikking hebben. Of er in de recente studies klachten geanalyseerd zijn is nog onbekend maar onze vragen staan uit bij de FDA.

Ad II. Gebruik (gegevens) implantatenregister voor retrospectief of prospectief onderzoek.

Sinds 2015 worden alle vrouwen met een borstimplantaat geregistreerd in het implantatenregister van de NVPC. Indien de NVPC dit ondersteunt zouden vrouwen die tussen 2015 en 2018 geregistreerd zijn benaderd kunnen worden om een vragenlijst in te vullen om klachten te inventariseren. Determinanten die hiermee bestudeerd zouden kunnen worden zijn:

- Type implantaat
- Persoonskenmerken van vrouwen

Door herhaald invullen van vragenlijsten zou het ontstaan van klachten in de tijd gevolgd kunnen worden.

Haalbaarheid: in de eerste plaats zal er onderzocht moeten worden of deze opzet kan/toegestaan is en ondersteund wordt door de NVPC. Een beperking is dat de tijd die verstreken is na het krijgen van implantaten nog beperkt is waardoor er mogelijk nog jaren nodig zijn voordat dit relevante resultaten op gaat leveren. Klachten die kort na de ingreep optreden kunnen hiermee nader onderzocht worden maar klachten die veel later optreden nog niet. Om deze data voor de toekomst toch beschikbaar te maken zou het goed zijn als op korte termijn een nul-meeting kan plaatsvinden waarbij de mensen een vragenlijst invullen over de ervaren gezondheid voor/ten tijde van de plaatsing van het implantaat.

Ad III. Gebruik meldingen meldpunt Bijwerkingen Implantaten voor retrospectief en prospectief onderzoek.

Binnen het Meldpunt bijwerkingen implantaten zijn ook klachten binnen gekomen over borstimplantaten. De uitvraag van klachten binnen het Meldpunt gaat via open vragen. In de klachteninventarisatie werden gesloten vragen gesteld. Momenteel doet het Meldpunt een analyse om uit te zoeken of de methode van uitvragen invloed heeft op de gerapporteerde klachten. Er kan een formeel verzoek worden gedaan aan het Meldpunt om een inhoudelijke analyse van meldingen van klachten na plaatsing van SBI.

Er kan ook een verzoek worden gedaan aan het Meldpunt om nadere vragen te stellen aan de vrouwen die klachten melden.

Kanttekening hierbij is dat meldingen uit het meldpunt nooit antwoord kunnen geven op de vragen over associatie, causaliteit of frequentie van klachten.

Ad IV. Het combineren van bestaande data (bv bestaande cohorten) met nieuw te verzamelen data.

Er is gezocht naar een aselechte groep vrouwen waarvan de ervaren gezondheid en chronische ziekten bekend zijn zoals bijvoorbeeld aanwezig in de Lifelines studie, andere cohorten, en de CBS gezondheidsmonitor. Wanneer van deze groep vrouwen achterhaald kan worden of ze een implantaat hebben of niet kan de determinant 'het hebben van een implantaat' onderzocht worden. Eindpunten zijn dan chronische ziekten en ervaren gezondheid.

De gezondheidsmonitor van het CBS wordt elke vier jaar uitgevoerd door GGD-en in opdracht van gemeentes. De volgende ronde is in 2020. Er kunnen in principe vragen toegevoegd worden maar aangezien gemeentes de uitkomsten gebruiken voor het bepalen van hun lokale beleid is de kans dat een vraag over borstimplantaten daadwerkelijk toegevoegd gaat worden klein. Het aantal vragen dat gesteld kan worden is namelijk beperkt.

De LifeLines studie is een grote studie waarin naar schatting 89.000 volwassen vrouwen zitten. Uitgaande van 200.000 vrouwen in Nederland met borstimplantaten is dat 3% op een geschatte populatie van 6.4 miljoen volwassen vrouwen in Nederland. Dat zou betekenen dat maximaal 2670 vrouwen in LifeLines implantaten hebben. De studiepopulatie woont in het noorden van Nederland. Het is niet bekend of het aantal vrouwen met borstimplantaten homogeen verdeeld is in Nederland dus dit aantal is een absoluut maximum. Dit aantal is echter zo groot dat hier een retrospectieve analyse op uitgevoerd kan worden. (Vanuit het expert panel werd voor noord Nederland een factor 0.8 genoemd t.o.v. het landelijk gemiddelde. Daarmee zou het binnen LifeLines om 2136 vrouwen met SBI kunnen gaan.) Onderzoek over "vrouwenzaken" maakt ook deel uit van de LifeLines studie.

Binnen LifeLines is nog niet nagevraagd of deelnemers implantaten hebben. Deze suggestie is wel neergelegd bij het consortium maar of deze vraag in de uiteindelijke vragenlijst komt is nog niet duidelijk. Als dat wel zo is dan zouden we mee kunnen 'liften' op lopend onderzoek. Alternatief is om een verzoek in te dienen bij het consortium om een aparte vragenlijst rond te sturen aan de volwassen vrouwen. Deze strategie volgt het RIVM momenteel voor een ander project en dat werkt. Ervaring leert dat de tijd tussen het doen van een verzoek en de daadwerkelijke uitvraag ongeveer 1 jaar is.

De NIVEL database omvat gepseudonimiseerde longitudinale continue doorlopende zorggegevens van huisartsen en ander eerstelijns zorgverleners, resulterend in een dekking van $\pm 10\%$ van de Nederlandse bevolking met een representatieve vertegenwoordiging van verschillende woonregio's. De records omvatten onder meer ICD codes, diagnoses en symptomen. Deze database zou dus ziekte- en welzijnsinformatie op kunnen leveren voor en na een eventuele implantatie. Echter, implantaten zijn niet structureel gecodeerd en een koppeling met andere databases met dergelijke informatie zou gemaakt moeten worden om de NIVEL database als bron voor dit onderzoek in te zetten. Koppelingen met andere databases worden vanuit het NIVEL ondersteund en zouden dus gemaakt kunnen worden met bijvoorbeeld het implantatenregister, of de verzamelde registers van de plastisch chirurgen, als deze partijen dat ook ondersteunen. Het implantatenregister is echter pas in 2015 formeel ingesteld, en dat zou kunnen betekenen dat er op dit moment geen lange termijneffecten van implantaten onderzocht kunnen worden. Indien de vereniging van plastisch chirurgen over een retrospectieve database beschikt die aanzienlijk verder terug gaat, zou koppeling met hen uitkomst kunnen bieden.

Interdisciplinary Processing of Clinical Information (IPCI) is eveneens een longitudinale database van geanonimiseerde elektronische medische dossiers van Nederlandse huisartsen waarin op dit moment $\pm 1.500.000$ patiënten gevolgd worden, en geleidelijk is opgebouwd vanaf 1992. Echter, er zijn geen gestructureerde (gecodeerde) gegevens beschikbaar over borstimplantaten. De informatie die er over dit onderwerp is, betreft

vooral vrije tekst velden van de huisarts zelf of in de brieven van de specialist. Het IPCI register staat echter geen koppelingen toe met andere registers.

EPIC is een NL cohort waarin de ontwikkeling van kanker gevolgd wordt. Er is navraag gedaan bij Prof Petra Peeters. Zij gaf aan dat er in het verleden ooit een vraagstelling was over SBI maar dat dat onderzoek niet zo veel heeft opgeleverd. Omdat het cohort gericht is op kanker zijn vrouwen die om cosmetische redenen SBI nemen hier ook niet in vertegenwoordigd. Dit cohort lijkt daarmee minder geschikt voor de gestelde vragen.

Doetinchem cohort. Dit is een longitudinaal cohort van het RIVM waarin bij de start ongeveer 8000 deelnemers waren. Dit cohort is echter te klein om de gestelde vragen te beantwoorden.

ERGO studie Rotterdam. Dit is een studie onder 15.000 mensen van 40 jaar en ouder in de regio Rotterdam. Dit cohort lijkt daarmee te klein om de gestelde vragen te kunnen beantwoorden.

Ad V. Nieuw groot prospectief onderzoek in vrouwen die SBI krijgen en een relevante controlegroep.

Het opzetten van een groot prospectief onderzoek is alleen zinvol als er uitgesloten kan worden dat bestaande data niet voldoende zijn om de gestelde vragen te beantwoorden.

Voordelen: Een prospectief onderzoek kan een causaal verband aantonen, het kan de frequentie van klachten bepalen, als de studie groot genoeg is zouden ook vragen over implantaatype en type vrouw beantwoord kunnen worden.

Haalbaarheid: het gaat om een zeer groot, langdurig onderzoek waarvoor in Nederland mogelijk onvoldoende vrouwen een implantaat krijgen. Dat zou opgelost kunnen worden door Europese samenwerking te zoeken of door de inclusie over meerdere jaren te laten lopen waardoor de studie langer zou moeten lopen. Omdat de het waarschijnlijk is dat slechts een klein deel van de vrouwen klachten ontwikkelt, is het op voorhand al zeer onzeker of een dergelijke studie opzet tot heldere conclusies zal leiden op middellange termijn. Zie ook de discussie over relatie tussen type implantaat en klachten in vraag 4.

Ad VI. Cohortstudies in vrouwen die overgaan tot explanteren van SBI.

Nadere analyse van de bestaande dataset

In de bestaande dataset verkregen met de klachteninventarisatie kan een nadere analyse gedaan worden op vrouwen die hun borstimplantaten hebben laten verwijderen.

Onderwerpen die aansluiten bij aanbeveling 1 en 2 van het panel:

- In de deelnemers aan de klachteninventarisatie verdwijnen lokale klachten na definitieve verwijdering van implantaten. De groep waarbij implantaten verwijderd zijn bestaat uit 200 deelnemers. Die groep zou nader geanalyseerd kunnen worden. Bv kan in deze groep gekeken worden of er een verband is tussen het verdwijnen van lokale klachten en systemische klachten.

In de literatuur is beschreven dat in de groep vrouwen met ernstige klachten, vrouwen met een allergische constitutie oververtegenwoordigd zijn. In de groep vrouwen waarbij het implantaat definitief verwijderd is kan gekeken worden hoe het de subgroep vrouwen met allergische klachten vergaat.

Verzamelen nieuwe data (prospectieve opzet in een subgroep)

In aansluiting op de aanbeveling van het expert panel van de klachteninventarisatie en van de experts gesproken voor het maken van deze scenario's zou het wenselijk zijn om van alle vrouwen die in Nederland ernstige klachten ondervinden van borstimplantaten te vervolgen. Hiervoor zouden zoveel mogelijk gegevens over deze vrouwen verzameld moeten worden. Bovendien zouden vrouwen die overgaan tot explantatie van het SBI in de tijd gevolgd moeten worden.

Het vervolgen van vrouwen die overgaan tot explantatie is een mogelijke aanwijzing die kan wijzen op causaliteit bij die specifieke groep vrouwen. Het is mogelijk dat deze groep vrouwen wat betreft persoonskenmerken anders is dan de groep vrouwen die geen klachten ondervinden. Resultaten geven dus inzicht in deze specifieke groep en niet in de algemene groep. Wellicht is dit ook wenselijk.

Bijlage II Samenstelling van het expert panel

Experts:

Prof. dr. René van der Hulst:	Plastisch chirurg en hoogleraar plastische chirurgie bij het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC)
Dr. Joris IJzermans:	Expert op gebied van Somatisch Onverklaarde Lichamelijke Klachten (SOLK) en senior onderzoeker bij NIVEL
Prof. dr. Daphne de Jong:	Hoogleraar hematopathologie en patholoog bij het VUmc
Prof. dr. Carl Moons:	Hoogleraar klinische epidemiologie bij het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde
Prof. dr. Gerard Mulder:	Emeritus hoogleraar toxicologie aan de Universiteit Leiden
Dr. Prabath Nanayakkara:	Internist acute geneeskunde bij het VUmc
Prof. dr. Sabine Siesling (Schriftelijk*)	Hoogleraar 'Outcomes research and personalized cancer care', klinisch epidemioloog UTwente, en senior onderzoeker van het Integraal kankercentrum Nederland IKNL

RIVM:

Dr. Martijn Dollé:	Senior onderzoeker bij het centrum Gezondheidsbescherming RIVM
Dr. Riny Janssen:	Hoofd van de afdeling Productsamenstelling van het centrum Gezondheidsbescherming RIVM
Dr. Wim de Jong:	Senior onderzoeker bij het centrum Gezondheidsbescherming RIVM
Dr. Tessa van der Maaden:	Wetenschappelijk medewerker bij het centrum Gezondheidsbescherming RIVM
Prof. dr. Lieke Sanders (Schriftelijk*)	Chief science officer "Host Response" bij het RIVM en kinderarts en hoogleraar Pediatrische Immunologie en Infectieziekten aan het Wilhelmina Kinderziekenhuis/ Universitair Medisch Centrum Utrecht

Voorzitter:

Dr. Susan Janssen:	Hoofd van de afdeling Effecten Volksgezondheid van het centrum Gezondheidsbescherming RIVM
--------------------	--

* Prof. dr. Sabine Siesling en Prof. dr. Lieke Sanders waren niet aanwezig bij de bijeenkomst maar hebben schriftelijk input geleverd.