



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

Gezondheidsrisico's van siliconen borstimplantaten

Evaluatie van een selectie van recente
literatuur

RIVM Briefrapport 080118001/2014

S.A.B. Hermsen | R.E. Geertsma | W.H. de Jong



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

Gezondheidsrisico's van siliconen borstimplantaten

Evaluatie van een selectie van recente literatuur

RIVM Briefrapport 080118001/2014

S.A.B. Hermsen | R.E. Geertsma | W.H. de Jong

Colofon

© RIVM 2014

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

S.A.B. Hermsen
R.E. Geertsma
W.H. de Jong

Contact:
Wim H. de Jong
Centrum voor Gezondheidsbescherming
wim.de.jong@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg, in het kader van het themadossier siliconen borstimplantaten

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Als siliconengel uit een borstimplantaat weglekt en in het lichaam terechtkomt, kunnen lokale ontstekingsreacties ontstaan. Het is echter wetenschappelijk niet aangetoond dat er een direct verband bestaat tussen de aanwezigheid van een siliconen borstimplantaat (SBI) en algemene gezondheidsklachten. Dit blijkt uit een beperkte studie van het RIVM waarin wetenschappelijke literatuur van de laatste tien jaar en tal van 'casusbeschrijvingen' zijn beoordeeld. Aanvullend onderzoek is nodig.

In de literatuur zijn aanwijzingen gevonden dat siliconen borstimplantaten tot het zogeheten ASIA-syndroom kunnen leiden. Dit recent gedefinieerde syndroom bundelt allerlei algemene gezondheidsklachten, van chronische vermoeidheid tot reumatische klachten. 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. Een wetenschappelijk onderbouwd verband kan echter nog niet aan deze aanwijzingen worden ontleend. Er is namelijk nog geen onderzoek uitgevoerd in controlegroepen, zoals onder vrouwen met dergelijke klachten zonder implantaten. Bovendien is niet precies bekend bij hoeveel vrouwen met een borstimplantaat deze specifieke klachten voorkomen. Dit zijn belangrijke gegevens die nodig zijn voor een wetenschappelijke bewijsvoering. Om de aanwijzingen te kunnen bevestigen, is grootschalig onderzoek nodig in grotere groepen vrouwen met en zonder siliconen borstimplantaat.

In de bestudeerde casusbeschrijvingen (*case reports*) zijn gevallen beschreven van vrouwen met een borstimplantaat die klachten hebben. Deze case reports vormen een signaal dat er een nadelig effect kan optreden na het plaatsen van een siliconen borstimplantaat. Ze vormen echter geen basis om een causaal verband tussen SBI en gezondheidsklachten aan te tonen. Ook hiervoor geldt dat er geen onderzoek in controlegroepen is uitgevoerd om de effecten te toetsen. Grootschalig onderzoek is ook hier nodig als bewijsvoering voor een relatie tussen de klachten en de aanwezigheid van een siliconen borstimplantaat.

In het algemeen wordt ongeveer tachtig procent van de borstimplantaten geplaatst voor cosmetische doeleinden, en ongeveer twintig procent voor borstreconstructie met een medische aanleiding.

Abstract

A literature review on the potential adverse health effects of silicone breast implants (SBI) has been performed by order and for the account of the Dutch Health Care Inspectorate. A selection of the literature of the last 10 years has been grouped into case reports and other scientific literature and was evaluated for a possible causal relationship between the presence of a SBI and systemic adverse effects.

The health complaints described in the case reports can be regarded as a signal of possible adverse effects of SBI. Due to the absence of data on the number of women with complaints compared to the number of all women with SBI, no causal relation with health effects can be demonstrated. Confirmation by epidemiological studies or randomized clinical trials is necessary to demonstrate a causal relationship. With regard to the other scientific literature, there are indications that SBI can lead to the autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA). However, the association is only observed in women with SBI and health complaints. A causal relationship could not be concluded, since no control group was included and the frequency with which ASIA is observed in the population is unknown.

Furthermore, the outcome was compared to an FDA report and two recent SCENIHR opinions on the potential health effects of SBI. The selected literature, the FDA report and both SCENIHR opinions indicate no clear causal relationship between SBI and health effects. The release of silicones from SBI may give rise to local inflammatory reactions.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave – 7

Samenvatting – 9

1 Inleiding en vraagstelling – 11

2 Methode – 13

3 FDA rapportage en SCENIHR Opinies SBI – 15

4 Resultaten en discussie – 17

4.1 Case reports – 17

4.2 Conclusies case reports – 18

4.3 Overige artikelen – 18

4.4 Conclusies overige artikelen – 20

5 Algemene conclusies – 21

6 Referenties – 23

Annex I Tabellen met literatuurresultaten – 25

Annex II Literatuurlijst zoals aangeleverd door SVS – 33

Samenvatting

Er is een beperkt literatuuronderzoek verricht naar een mogelijke relatie tussen het aanwezig zijn van een siliconen borstimplantaat (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 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 er 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 ("autoimmune syndrome induced by adjuvants"). 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.

1 Inleiding en vraagstelling

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) heeft in 2013 een handhavingsverzoek ontvangen van het Steunpunt voor Vrouwen met Siliconen implantaties (SVS). SVS verzocht IGZ handhavend op te treden tegen siliconen borstimplantaten (SBI), specifiek werd een verbod geëist op alle SBI totdat de absolute veiligheid is vastgesteld door middel van onafhankelijk onderzoek. SVS is ervan overtuigd dat veel lichamelijke klachten gerelateerd zijn aan het hebben van SBI, dit standpunt hebben zij onderbouwd met 200 wetenschappelijke artikelen. De IGZ heeft deze artikelen geanalyseerd en zag op basis van het resultaat van deze analyse geen aanleiding haar standpunt ten aanzien van een verbod op alle SBI te herzien.

Het is bekend dat aan het gebruik van SBI risico's zijn verbonden (scheuren, lekken, kapselvorming), maar deze risico's zijn niet hoger dan hetgeen aanvaardbaar is gelet op de op dit moment bestaande kennis en technologie rondom borstimplantaten. Daarnaast blijkt uit recent wetenschappelijk onderzoek geen causale relatie tussen SBI en het optreden van ziekten. Desondanks heeft de IGZ besloten om, aanvullend op eigen onderzoek, de wetenschappelijke artikelen te laten analyseren door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Reden hiervoor is de maatschappelijke aandacht voor de SBI sinds het PIP-schandaal in 2010. Ook hoopt de IGZ hiermee inzichtelijk te maken hoe deze onderzoeken zich verhouden tot andere wetenschappelijke inzichten die de afgelopen jaren zijn verkregen, zoals een recente rapportage van de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten (FDA 2011) en de recente opinies van het Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) van de Europese Commissie, dat grootschalig onderzoek heeft gedaan naar de veiligheid van SBI (SCENIHR 2012, 2014).

Om op de hoogte te zijn van de laatste stand van zaken omtrent de mogelijke effecten van SBI is het RIVM gevraagd om een selectie van de door de SVS meegestuurde wetenschappelijke artikelen te analyseren. De vraag betreft alleen artikelen die de laatste 10 jaar gepubliceerd zijn. De hoofdvraag die hierbij werd gesteld is te beschrijven in welke mate er een causaal verband wordt aangetoond tussen de verschillende gezondheidsrisico's en SBI. Hierbij werden de volgende deelvragen gesteld:

1. Welke variatie aan wetenschappelijke studies is aanwezig? (Systematic Reviews/Meta Analyses, Randomized Controlled Trials, Cohort studies, Case controle studies, Case series, Case reports, Dierproeven e.d.)
2. Beargumenteer waarom andere wetenschappelijke onderzoeksartikelen die de Stichting voor Vrouwen met Siliconenimplantaten heeft aangeleverd geëxcludeerd zijn.
3. Wat is de waarde van het bewijs uit deze wetenschappelijke artikelen?
4. In welke mate zijn de conclusies van de onderzoeken representatief?
5. Hoe verhouden de gegevens zoals aanwezig in de door de SVS aangeleverde referenties zich tot andere wetenschappelijke inzichten die in recente jaren zijn verkregen?

Een siliconen borst implantaat (SBI) bestaat uit een siliconen omhulsel (een siliconen elastomeer, de zogenaamde "shell") en een siliconen gel als vulling. Er

zijn ook borstimplantaten waarbij de vulling uit een waterige oplossing of uit een zogenaamde hydrogel bestaat.

In het algemeen wordt ongeveer tachtig procent van de borstimplantaten geplaatst voor cosmetische doeleinden, en ongeveer twintig procent voor borstreconstructie op basis van een medische indicatie.

2 Methode

De wetenschappelijke inzichten die in recente jaren zijn verkregen zijn recent beschreven in een rapportage van de FDA (FDA 2011) en twee wetenschappelijke opinies van de Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR, DG SANCO, European Commission, Brussel). Dit betreffen de opinies 'The safety of Poly Implant Prothese (PIP) silicone breast implants' van zowel 2012 als de update van 2014 (SCENIHR, 2014; SCENIHR, 2012). Als basis om deelvraag 5 te beantwoorden is daarom een samenvatting van de FDA rapportage en de SCENIHR opinies opgenomen in de rapportage. Tevens zijn er een aantal recent gepubliceerde artikelen, waaronder een zeer recente studie uit Nederland, verschenen na de publicatie van de laatste SCENIHR Opinie, meegenomen in de analyse.

De wetenschappelijke artikelen aangeleverd door de IGZ en afkomstig van de SVS, te weten 95 artikelen gepubliceerd van 2003 tot en met 2013, zijn onderverdeeld in de verschillende soorten wetenschappelijke studies, zoals genoemd in deelvraag 1. Van een referentie was onvoldoende informatie beschikbaar en deze kon daarom niet opgezocht worden. Dubbele referenties (n=18) zijn verwijderd, waarna 76 artikelen overbleven. Vijf referenties zijn commentaren en een referentie is een FDA verklaring, zodat uiteindelijk 70 referenties overbleven voor evaluatie. Van een aantal (n=3) artikelen was alleen het abstract in het Engels geschreven. Deze artikelen zijn geanalyseerd op basis van de beperkte informatie in het abstract en tabellen/figuren in de publicatie. De artikelen (n=70) zijn beoordeeld op hun methoden en resultaten en de wetenschappelijke waarde van de conclusies. Hierbij is gekeken of er sprake is van mogelijke gezondheidsrisico's.

Het resultaat van de analyse van de aangeleverde artikelen is tenslotte vergeleken met de recente wetenschappelijke inzichten zoals beschreven in de FDA rapportage en de SCENIHR opinies over mogelijke gezondheidsrisico's van SBI.

3 FDA rapportage en SCENIHR Opinions SBI

De FDA heeft in totaal vijf SBI producten goedgekeurd voor gebruik in de Verenigde Staten waarvan twee reeds in november 2006 (FDA 2014). Bij de goedkeuring van deze eerste twee SBI producten in 2006 zijn er eisen gesteld aan vervolgonderzoek van patiënten waarbij de SBI geïmplant werd. In 2011 heeft de FDA een rapport gepubliceerd over de ervaringen met deze twee SBI producten inclusief een voorlopige analyse van de bijwerkingen zoals deze waargenomen werden in het "post-marketing surveillance (PMS)" onderzoek (FDA 2011). De meest voorkomende waargenomen bijwerkingen zijn onder andere kapselcontractie en een ruptuur van het implantaat. Bij de primaire SBI implantaten was het gemiddelde cumulatieve percentage SBI rupturen na 10 jaar, 10.1% en 13.6% bij de twee SBI producten. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een relatie tussen het aanwezig zijn van een SBI en bindweefselziekten (FDA 2011). De door de fabrikanten uitgevoerde studies na implantatie geven aan, dat naarmate het implantaat langer aanwezig is, de kans op complicaties en bijwerkingen groter is. De FDA concludeert dat er, met uitzondering van het voorkomen van het "Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL)", er geen nieuwe complicaties of bijwerkingen zijn geïdentificeerd bij het gebruik van SBI ten opzichte van de kennis die aanwezig was ten tijde van de goedkeuring in 2006 (FDA 2011). Vrouwen met een SBI hebben een zeer geringe verhoogde kans op ALCL. In een door de FDA uitgevoerd aanvullend literatuuronderzoek werd bevestigd dat er geen aanwijzingen zijn voor een relatie van SBI met bindweefselziekten, tumoren in de borst of voortplantingsproblemen. De FDA geeft wel aan dat de interpretatie van het onderzoek beperkingen heeft door de geringe aantallen in de diverse deelstudies van het PMS-onderzoek. Gebaseerd op de beschikbare gegevens concludeert de FDA dat SBI een behoorlijke mate van veiligheid en effectiviteit hebben wanneer ze gebruikt worden volgens de instructies van de fabrikant (FDA 2011). Ondanks mogelijke bijwerkingen en het frequent voorkomen van lokale complicaties is er voldoende inzicht in de risico's en de voordelen van een SBI om vrouwen een gewogen besluit te laten nemen over het al dan niet laten implanteren van een SBI (FDA 2011).

Naar aanleiding van de PIP affaire heeft SCENIHR twee Opinions gepubliceerd over mogelijk schadelijke effecten van SBI (SCENIHR 2012, 2014). De fabrikant Poly Implant Protheses (PIP) heeft bij de fabricage van de SBI gebruikt gemaakt van zogenaamde "non-medical grade" siliconen gel om de implantaten te vullen. Aan SCENIHR is de vraag gesteld of deze PIP implantaten een hoger risico vormen voor de gezondheid van vrouwen vergeleken met SBI van andere fabrikanten.

In de SCENIHR Opinie van 2012 is een overzicht opgenomen over mogelijke effecten van SBI. Bij alle SBI, ongeacht de fabrikant, kunnen rupturen optreden. Bij 10% tot 15% van de implantaten gebeurt dit binnen 10 jaar na implantatie. In 17%-36% van de gevallen worden lokale complicaties gerapporteerd. Kapselcontractie is een van de meest gerapporteerde redenen voor additionele chirurgie met een frequentie van ongeveer 2% tot 3%. Er zijn geen systemische effecten van SBI aangetoond wat betreft het voorkomen van lymfomen, borst- en andere vormen van tumoren, bindweefselziekten, effecten op nakomelingen, en het immuunsysteem. Voor een zeer zeldzaam voorkomende tumor, het

“anaplastic large cell lymphoma” (ALCL), is er mogelijk een relatie met de aanwezigheid van een SBI. Er bestaan meerdere risicofactoren voor het falen van een SBI, zoals de fysische en chemische samenstelling en eigenschappen, de implantatieprocedure, de tijd sinds implantatie, en persoon-specifieke factoren (optreden van trauma).

De SCENIHR Opinie van 2014 geeft meer informatie over de PIP SBI waarin een “non-medical grade” siliconen als vulling werd gebruikt. Bij een aantal productieprocessen werd een duidelijk inferieur implantaat gefabriceerd. De kans op ruptuur van een PIP implantaat is 25% tot 30% binnen 10 jaar hetgeen hoger is dan bij een SBI van andere fabrikanten. Ook treedt bij PIP implantaten de ruptuur vaak eerder op na implantatie. PIP implantaten bevatten een hoger gehalte aan zogenaamde cyclische siloxanen dan SBI van andere fabrikanten. Deze cyclische siloxanen zijn ook aanwezig in vrouwen zonder SBI door het brede gebruik van siloxanen in persoonlijke verzorgingsproducten (onder andere cosmetica) en allerlei huishoudelijke producten (onder andere schoonmaakmiddelen). Deze siloxanen zijn niet toxisch en niet irriterend in standaard testen. SCENIHR concludeert dat er op dit moment geen duidelijke medische, toxicologische of andere gegevens zijn die verwijdering van een intact PIP implantaat rechtvaardigen. Bij een ruptuur wordt geadviseerd om tot verwijdering van het PIP implantaat over te gaan. Echter ook de onzekerheid over een mogelijke ruptuur van een PIP implantaat kan op zich al voldoende aanleiding zijn om tot verwijdering over te gaan. Deze beslissing moet gebaseerd zijn op een individuele beoordeling en overleg tussen de behandelende arts en de patiënt.

Bij alle SBI implantaten wordt bij een ruptuur geadviseerd om het implantaat te verwijderen (SCENIHR 2014, Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie 2014).

4 Resultaten en discussie

Van de door de IGZ aangeleverde selectie van wetenschappelijke artikelen zijn 70 referenties (artikelen) verder geanalyseerd en in Tabel 1, 2 en 3 (ANNEX I) opgenomen. Het betreft 44 case reports en 26 overige artikelen. De overige 26 artikelen zijn verder onder te verdelen in reviews, prospectieve klinische studies, retrospectieve cohort studies, case control studies, en overige/opiniestukken.

4.1 Case reports

De effecten die in de case reports gevonden zijn, zijn globaal onder te verdelen in lokale reacties en systemische effecten. In dit geval wordt onder een lokaal effect een ontstekingsreactie verstaan die veroorzaakt wordt door siliconen. Hierbij dient opgemerkt te worden dat het plaatsen van een implantaat altijd in meer of mindere mate een ontstekingsreactie tot gevolg heeft, onder andere door het verstoren van de weefselstructuur tijdens de plaatsing van het implantaat. De ernst van deze ontstekingsreactie bepaalt of er sprake is van een (al dan niet ernstige) bijwerking. Een lokale ontstekingsreactie kan ook ontstaan bij het vrijkomen van de siliconengel door lekkage of een ruptuur van het implantaat. Daarnaast kunnen de vrijgekomen siliconen zich verplaatsen in het lichaam. Door die plaatselijke ontsteking kan een granuloom ofwel zogenaamd siliconoom ontstaan. Verder kunnen ook op afstand, dit wil zeggen niet op de implantatieplaats, ontstekingen in de vorm van "siliconen bulten" gevormd worden na migratie van de siliconengel. Bij de case reports zijn er meerdere studies waarbij een ruptuur, lekkage of injectie van vloeibare siliconen beschreven wordt, die tot dit soort lokale effecten heeft geleid. Ook zijn er in de case reports andere ontstekingen vermeld, zoals een longontsteking, of vaatwandontsteking in de thoraxwand na een SBI implantatie.

De ruptuur van een implantaat is een ernstige complicatie, waarbij er lokaal veel siliconengel vrij kan komen. Dit kan aanleiding geven tot migratie van siliconen. Het ontstaan van rupturen is mede afhankelijk van de leeftijd van het implantaat (FDA 2011, SCENIHR, 2014; SCENIHR, 2012). Andere factoren die meespelen bij het optreden van een ruptuur zijn onder andere de wijze van implanteren, trauma, en lifestyle en sportactiviteiten. De case reports die hier genoemd zijn laten de mogelijke effecten van al dan niet gemigreerde siliconen zien, maar omdat in de case reports de informatie wat betreft de frequentie van rupturen ontbreekt, kan op basis van deze case reports niet vastgesteld worden of het een veelvoorkomende complicatie is. In de FDA rapportage (FDA 2011) en de SCENIHR Opinions (SCENIHR 2012, 2014) is aangegeven dat in het algemeen een ruptuur optreedt bij 10-15% van de SBI binnen 10 jaar. Uitgezonderd de lokale ontstekingsreacties is nog onbekend of dit een gezondheidsrisico vormt. Ook indien een implantaat scheurt, en er relatief veel siliconengel vrij kan komen, dan nog is het niet eenduidig vastgesteld dat dit een effect heeft op de algemene gezondheid. Audino and Maharaj (2011) geven aan dat een case report op zichzelf wel bewijsvoering kan geven voor mogelijke oorzaken van een bijwerking bij een individuele patient. Hiervoor is echter een zeer zorgvuldige documentatie nodig om het optreden van toeval uit te sluiten.

Ook andere symptomen zoals kortademigheid, longontsteking, bloedingen en vaatwandontsteking zijn beschreven in vier case reports. Drie case reports beschrijven een andere specifieke vorm van granulomen, namelijk sarcoidose.

Bij deze ziekte kunnen overal in het lichaam spontaan granulomen ontstaan, waarbij meestal de longen zijn aangedaan.

In de aangeleverde literatuur (zie Annex II) is ook een aantal artikelen te vinden dat niet de mogelijke effecten van SBI, maar van injecties met cosmetische vullers bespreken (n=4). De relevantie van deze artikelen voor mogelijke bijwerkingen van SBI is niet eenduidig vast te stellen. Alleen bij het gebruik van siliconen als vuller kan er tot op zekere hoogte een vergelijking gemaakt worden met SBI hoewel de toegediende hoeveelheid in het algemeen veel minder is. Deze vullers worden daarbij echter als vloeistof toegediend met een grote kans op migratie terwijl de siliconengel bij een SBI in een omhulsel zit en dus niet zomaar kan migreren. Tanaka et al. (2008) en Takenaka et al. (2009) bespreken beide twee vrouwen die siliconen injecties in de borsten hebben laten plaatsen en waarbij siliconoma's zijn vastgesteld. Op latere leeftijd zijn carcinoma's waargenomen, waarbij een causale relatie met de siliconeninjecties niet is aangetoond zoals de auteurs zelf aangeven. Schmid et al. (2005) bespreekt een case waarbij, na injectie met siliconen in de borst, een siliconen embolie in de long is ontstaan.

Injecties met vloeibare siliconen in de heupen en/of billen worden beschreven door Gurvits (2006), Parikh et al. (2008) en Khan and Sim (2010). In de gevallen van Gurvits en Parikh et al. werden de patiënten opgenomen met pijn op de borst en werd pneumonitis gediagnosticeerd. De patiënt in het rapport van Kahn and Sim werd gediagnosticeerd met nierfalen. Een case report beschrijft de injectie in beide borsten met vloeibare polyacrylamide hydrogel (Peters & Fornasier, 2009). Na een jaar ontstonden voelbare bulten in de borsten. Het artikel van Vera-Lastra et al. (2012) combineert de data van 50 verschillende cases die geïnjecteerd zijn met olie-achtige substanties. Van deze 50 cases zijn er 3 waarbij vloeibare siliconen is gebruikt, al dan niet in combinatie met een ander vulmateriaal.

4.2 Conclusies case reports

De case reports die zijn geselecteerd geven aan dat er bij de ontvanger van een SBI effecten optreden. Als zodanig moeten deze case reports gezien worden als een signaal dat er misschien een nadelig effect kan optreden na het plaatsen van een SBI. Een kenmerk en tegelijk ook een beperking van case reports is dat er geen gegevens zijn over de aantallen vrouwen met klachten ten opzichte van de gehele groep vrouwen met een implantaat. De frequentie (aantal klachten ten opzichte van de totale populatie van vrouwen met een implantaat) is dus onbekend. Ook wordt er in case reports over het algemeen geen vergelijking gemaakt met controles zonder een SBI implantaat. De bevindingen bij één of enkele patiënten in een case report zijn niet generaliseerbaar, en kunnen dan ook geen bewijs vormen dat een product in het algemeen leidt tot gezondheidsproblemen. Op basis van case-reports kan er dan ook geen causaal verband tussen SBI en gezondheidsklachten worden aangetoond. Bevestiging middels epidemiologische en/of prospectief gerandomiseerde klinische studies is hiervoor noodzakelijk.

4.3 Overige artikelen

Binnen de selectie van artikelen zijn er een case control studie en een opiniestuk die andere lokale effecten bespreken. Daarbij gaat het om de migratie van siliconen naar de lymfeklieren. Ook hier ontbreekt de epidemiologische informatie over de incidentie van deze effecten en is er geen causaal verband aangetoond tussen de effecten en het hebben van implantaten.

Van de artikelen die geen duidelijke case reports zijn, zijn in het merendeel de systemische effecten en immuunreacties onderzocht bij vrouwen met een SBI. De artikelen bestaan uit Editorials/Comments (n=5), reviews (n=11), research papers (n=8), retrospectieve cohorten (n=1), case-control studies (n=5), en een prospectieve trial (n=1).

Een effect dat naar voren kwam in de selectie van artikelen is "connective tissue disease" (CTD), oftewel bindweefselziekte. Een vorm hiervan, systemische sclerose, is een van de meest gerapporteerde effecten in deze artikelen. Verschillende soorten studies zijn hierover uitgevoerd. Er is bijvoorbeeld gekeken naar serum-eiwitten in vrouwen met implantaten met en zonder CTD. Daar is geen verschil in gevonden (Csako *et al.*, 2007). Een ander artikel bespreekt maar vier cases, waardoor de mogelijkheid om er conclusies aan te verbinden afneemt (Levy *et al.*, 2009). Eén studie laat wel lokale immuunreacties zien in de kapsels bij SBI, maar een systemische reactie is niet aangetoond (Bekerecioglu *et al.*, 2008). Deze studies geven geen bewijs dat CTD een gezondheidsrisico van SBI is.

Een ziekte die in verband wordt gebracht met SBI is anaplastisch groot T-cel lymfoom (ALCL). Dit is een zeer zeldzame vorm van kanker, waarbij de incidentie verhoogd lijkt te zijn bij vrouwen met SBI. Een verhoogd risico op deze vorm van kanker door SBI lijkt daardoor aanwezig, maar een sluitend bewijs is er nog niet gevonden, mede doordat de incidentie, ook al is deze verhoogd, nog zeer laag is. Dit wordt onderschreven door de SCENIHR opinie (SCENIHR 2014).

Een aantal reviews beschrijven het auto-immuun syndroom geïnduceerd door adjuvantia (ASIA, autoimmune syndrome induced by adjuvants). Bij dit syndroom wordt verondersteld dat een chronische prikkeling door een adjuverende stimulus, zoals siliconen, een auto-immuun reactie kan veroorzaken. Klachten zijn onder andere chronische vermoeidheid en reumatische klachten. De groepering van deze klachten heeft geleid tot het voorstel om het ASIA te noemen. De artikelen die aangeleverd zijn over ASIA betreffen voornamelijk reviews, die gebruik maken van case reports. Het artikel van Vera-Lastra *et al.*, (2012) is voornamelijk gebaseerd op verschillende soorten injectievloeistoffen, zoals minerale olie en guayacol. Siliconen worden in dit artikel slechts kort genoemd. De relevantie van dit artikel voor een mogelijke relatie tussen SBI en ASIA is zeer gering. De reviews, waarin voornamelijk case reports besproken worden, maken gebruik van incidentele rapportages. Een sluitend bewijs dat ASIA veroorzaakt kan worden door siliconen implantaten is niet gegeven omdat in de artikelen geen vergelijking gemaakt wordt met controles zonder een SBI.

Recent is er een overzichtsartikel verschenen over ASIA (Perricone *et al.*, 2013). In dit artikel wordt aangegeven dat een samenspel tussen genetische gevoeligheid en omgevingsfactoren (blootstelling aan stoffen die een adjuverend effect kunnen hebben bij chronische blootstelling), kan leiden tot adjuvant geïnduceerde autoimmuniteit. Stoffen die in dit artikel genoemd worden zijn: siliconen, tetramethylpentadecane, pristane, en aluminium en andere adjuvantia. Recentelijk zijn twee artikelen gepubliceerd (Cohen Tervaert & Kappel, 2013; Maijers *et al.*, 2013) die aangeven dat vrouwen met SBI en klachten een aantal symptomen vertonen die passen bij ASIA. In de studie van Maijers *et al.* (2013), uitgevoerd door het VUmc te Amsterdam, zijn vrouwen met een SBI en onverklaarbare algemene gezondheidsklachten onderzocht. Andere oorzaken

voor de ASIA gerelateerde symptomen zijn zoveel mogelijk uitgesloten. In deze geselecteerde groep vrouwen met een SBI lijkt er dus een relatie te bestaan tussen het hebben van klachten en het SBI. Op basis van het aantal patiënten dat zich gemeld heeft in een jaar (n=80) en de goede bereikbaarheid van de kliniek, wordt verondersteld dat de prevalentie van ASIA bij vrouwen met een SBI laag is. In deze studie (Maijers *et al.*, 2013) bleek dat bij de meeste onderzochte vrouwen met een siliconen implantaat en klachten passend bij ASIA, er sprake was van reeds bestaande allergieën. Cohen-Tervaert en Kappel (2013) onderzochten 32 vrouwen met een SBI en klachten. Alle 32 patiënten vertoonden kenmerken van het ASIA syndroom zoals aangegeven door Shoenfeld en Agmon-Levin (2011). Bij 17 van de 32 patiënten werd een auto-immuunziekte waargenomen en bij 15 een verminderde werking van het immuunsysteem. In beide studies zijn vrouwen onderzocht met een SBI en symptomen van ASIA. Een duidelijk causaal verband tussen SBI en ASIA kon niet bewezen worden, aangezien alleen vrouwen met SBI en klachten onderzocht zijn en de groepen niet vergeleken zijn met controlegroepen (zoals vrouwen zonder SBI en dezelfde klachten).

4.4 Conclusies overige artikelen

Er zijn aanwijzingen dat SBI kunnen leiden tot het zogenaamde ASIA syndroom. 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. Bovendien is het onduidelijk wat de frequentie is bij de gehele populatie van vrouwen met een SBI. De vraag blijft of dit slechts bij een enkele patiënt voorkomt of bij een grote groep, hoewel Maijers et al. (2013) suggereren dat de prevalentie waarschijnlijk laag is. Wat betreft een aantal van de ziektebeelden, zoals chronische vermoeidheid, gewrichtspijn en CTD, is in eerdere grote epidemiologische studies geen verband aangetoond met het hebben van SBI.

5 Algemene conclusies

Veel van de aangeleverde studies zijn case reports die symptomen en/of klachten beschrijven bij vrouwen met een SBI. Als zodanig moeten deze case reports gezien worden als een signaal dat er misschien een nadelig effect kan optreden na het plaatsen van een SBI. Een beperking van case reports is dat er geen gegevens zijn over de aantallen vrouwen met klachten ten opzichte van de gehele groep vrouwen met een implantaat. De bevindingen en conclusies uit case reports zijn dan ook niet generaliseerbaar. Of systemische aandoeningen al dan niet veroorzaakt kunnen worden door een SBI moet verder onderzocht worden in (bij voorkeur) gerandomiseerde epidemiologische studies. De aangeleverde referenties, de rapportage van de FDA en de beide Opinions van SCENIHR tonen geen causaal verband aan tussen het hebben van een SBI en systemische ziekten. Het vrijkomen van de siliconengel uit een SBI kan aanleiding geven tot lokale ontstekingsreacties.

Antwoorden op de deelvragen zijn als volgt:

1. Welke variatie aan wetenschappelijke studies is aanwezig? (Systematic Reviews/Meta Analyses, Randomized Controlled Trials, Cohort studies, Case controle studies, Case series, Case reports, Dierproeven e.d.)
Alle aangeleverde referenties betreffen klinische studies en/of effecten van SBI bij patiënten. De geëvalueerde artikelen bestaan uit Case-reports (n=44), Editorials/Comments (n=5), reviews (n=11), research papers (n=8), retrospectieve cohorten (n=1), case-control studies (n=5), een prospectieve trial (n=1), en een epidemiologische studie (n=1).
2. Beargumenteer waarom andere wetenschappelijke onderzoeksartikelen die de Stichting voor Vrouwen met Siliconenimplantaten heeft aangeleverd geëxcludeerd zijn.
Er zijn 95 referenties aangeleverd gepubliceerd vanaf 2003 tot en met 2013. Van een referentie was niet genoeg informatie beschikbaar om deze te kunnen opzoeken. Dubbele referenties (n=18) zijn verwijderd. Er zijn 76 referentie geëvalueerd (zie Annex II). Zes referenties bleken geen wetenschappelijke informatie te bevatten. Drie referenties geven commentaar op andere publicaties (Boyles 2006, Momoh and Chung 2012, Dobson 2004), een referentie is een commentaar op een eerdere FDA hoorzitting gepubliceerd op de website "Publiccitizen" (Wolfe 2005), en een referentie betreft een rapportage van de FDA uit 2011 over de veiligheid van SBI (FDA 2011). In totaal bleven er 70 artikelen over voor verdere evaluatie. Drie van de "case-reports" (Dragu et al., 2009; Lahiri and Waters 2006; Taylor et al., 2012), en een van de overige artikelen (Flassbeck et al., 2003) werden al eerder door SCENIHR geëvalueerd. Sommige studies (n=3) konden niet volledig beoordeeld worden omdat alleen het abstract in het Engels geschreven was. Hiervan werden de gegevens in de abstract en de figuren/tabellen beoordeeld. In totaal zijn 70 referenties geëvalueerd.
3. Wat is de waarde van het bewijs uit deze wetenschappelijke artikelen?
Op basis van de aangeleverde artikelen kan geen conclusie getrokken worden over een causaal verband tussen het aanwezig zijn van een SBI en systemische klachten. Het verband tussen lokale klachten en een

ruptuur van een SBI is wel duidelijk aangetoond, met name in de beide opinies van SCENIHR en de rapportage van de FDA.

4. In welke mate zijn de conclusies van de onderzoeken representatief?
Op basis van de aangeleverde literatuur kan geen conclusie getrokken worden over nadelige effecten van SBI met uitzondering van de lokale reacties en rupturen van het SBI. De meeste studies zijn case reports die vooral een signaalfunctie hebben. Bij de overige artikelen gaat het veelal niet om prospectieve vergelijkende klinische studies, maar worden vaak specifieke wetenschappelijke vragen beantwoord (bijvoorbeeld eiwithechting aan SBI). In een aantal gevallen is er sprake van een (lokale) infectie, wat meer zegt over de lokale ziekenhuisomstandigheden en operatietechniek dan de kwaliteit van de SBI. Ook ontbreken bij deze overige artikelen vaak controlegroepen zodat er geen uitspraak gedaan kan worden over causaliteit.
5. Hoe verhoudt dit onderzoek zich tot andere wetenschappelijke inzichten die in recente jaren zijn verkregen?
De aangeleverde referenties geven geen nieuwe inzichten in een mogelijke causaliteit tussen een SBI en klachten in vergelijking met de recente wetenschappelijke inzichten.

6 Referenties

- Cohen Tervaert JW, Kappel RM (2013). Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res* **56**(2-3): 293-298.
- Csako G, Costello R, Shamim EA, O'Hanlon TP, Tran A, Clauw DJ, Williams HJ, Miller FW (2007). Serum proteins and paraproteins in women with silicone implants and connective tissue disease: a case-control study. *Arthritis Res Ther* **9**(5): R95.
- FDA (2011) FDA update on the safety of silicone gel-filled breast implants. June 2011. Center for Devices and radiological Health, US Food and Drug Administration, Washington, USA.
<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/UCM260090.pdf>
- FDA (2014) Website: Silicone gel-filled breast implants.
http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm063871.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=silicone%20breast%20implants&utm_content=1
- Gurvits GE (2006). Silicone pneumonitis after a cosmetic augmentation procedure. *N Engl J Med* **354**(2): 211-212. Levy Y, Rotman-Pikielny P, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y (2009). Silicone breast implantation-induced scleroderma: description of four patients and a critical review of the literature. *Lupus* **18**(13): 1226-1232.
- Khan O, Sim JJ (2010). Silicone-induced granulomas and renal failure. *Dialysis & Transplantation* **39**(6): 254-259.
- Levy Y, Rotman-Pikielny P, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y (2009). Silicone breast implantation-induced scleroderma: description of four patients and a critical review of the literature. *Lupus* **18**(13): 1226-1232.
- Maijers MC, de Blok CJ, Niessen FB, van der Veldt AA, Ritt MJ, Winters HA, Kramer MH, Nanayakkara PW (2013). Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. *Neth J Med* **71**(10): 534-540.
- Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie, Folder "Borstvergroting", <http://www.nvpc.nl/patientdetail.php?id=63&word=>
(geraadpleegd op 28-05-2014)
- Parikh R, Karim K, Parikh N, Han P, Daoko J, Shamoan FE (2008). Case report and literature review: acute pneumonitis and alveolar hemorrhage after subcutaneous injection of liquid silicone. *Ann Clin Lab Sci* **38**(4): 380-385.
- Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y (2013). Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* **47**: 1-16.
- Peters W, Fornasier V (2009). Complications from injectable materials used for breast augmentation. *Can J Plast Surg* **17**(3): 89-96.
- SCENIHR (2014). Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks - Preliminary Opinion on the safety of Poly Implant Prothèse (PIP) Silicone Breast Implants (2014 update).
http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_043.pdf

- SCENIHR (2012). Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks - The Safety of PIP Silicone Breast Implants. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_034.pdf
- Schmid A, Tzur A, Leshko L, Krieger BP (2005). Silicone embolism syndrome: a case report, review of the literature, and comparison with fat embolism syndrome. *Chest* **127**(6): 2276-2281.
- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N (2011). 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* **36**(1): 4-8.
- Takenaka M, Tanaka M, Isobe M, Yamaguchi R, Kojiro M, Shirouzu K (2009). Angiosarcoma of the breast with silicone granuloma: a case report. *Kurume Med J* **56**(1-2): 33-37.
- Tanaka Y, Morishima I, Kikuchi K (2008). Invasive micropapillary carcinomas arising 42 years after augmentation mammoplasty: a case report and literature review. *World J Surg Oncol* **6**: 33.
- Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, Ramirez P, Gayosso-Rivera JA, Anduaga-Dominguez H, Lievana-Torres C, Jara LJ (2012). Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus* **21**(2): 128-135.

Annex I Tabellen met literatuurresultaten

Tabel 1 Case-reports

Auteur	Jaar	Studie ¹	N	Effecten ²	Causaal verband	Sterke punten	Zwakke punten	Bijzonderheden
Agmon-Levin	2008	CR	1	Siliconen lek (chron. vermoeidheid/ASIA)	-	-	N=1	
Asherson	2004	CR	1	Sjogren Syndrome, SLE antistoffen	-	-	N=1	Geen SBI, siliconen pols implantaat
Audino	2011	CR, Rev	?	Gevoeligheid voor gezondheidsproblemen (Prosthetic mammary sensitivity syndrome)	-	-	-	Gebrek aan bewijs in grote studies sluit causaal verband bij individu niet uit. Maar aantal is relatief gering.
Baack	2003	CR	1	Siliconen gel migratie door ruptuur	-	-	N=1	
Blasiak	2008	CR	1	Ziekte van Still (o.a. arthritis)	-	-	N=1	
Cantisani	2007	CR	1	Contact dermatitis tegen stoffen uit latex	-	-	N=1	Allergy tegen chemicaliën in latex
Cervera	2006	CR, Rev	1	Moeilijke detectie borsttumoren	-	-	N=2	Abstract, illegale injectie siliconen vloeistof
Chang	2003	CR	1	Sarcoïdosis	-	-	N=1	
Collins	2011	CR	1	Ruptuur van SBI	-	-	N=1	Borsttumor 9 jaar na verwijderen siliconen.
De Jong	2008	CR+Rev	2	ALCL	-	-	2+11	Suggestie van associatie SBI en ALCL
Descamps	2008	CR	2	Sarcoïdosis	-	-	N=2	1x dermale vuller onbekend, 1x hyaluronzuur als vuller Rol interferon therapie in sarcoidose
Dragu	2009	CR	6	Ruptuur SBI. Verplaatsing siliconen.	+		N=6	Ook siliconoma in de long.

¹ Studie type: CR, case report; RS, randomized study; ES, epidemiological study; Rev, review; ED, editorial; RP, research paper;

² ALCL, anaplastisch grootcel lymfoom; ASIA, auto-immuun syndroom geïnduceerd door adjuvantia

Auteur	Jaar	Studie ¹	N	Effecten ²	Causaal verband	Sterke punten	Zwakke punten	Bijzonderheden
Flassbeck	2003	CR	3	Siloxanen en platina aangetoond in kapsel en nabijgelegen weefsel	+	-	N=3+3	Geen klinische evaluatie.
Gandolfo	2006	CR, Rev	1	Fibromatose, desmoid tumor	?	-	N=1	Abstract, zeldzame borsttumor
Gil	2009	CR	1	Siliconen migratie (lymphadenopathy)	?	-	N=1	
Grubstein	2011	CR	4	Ruptuur (siliconoma/ lymphadenopathy)	?	-	N=4	
Gurvits	2006	CR	1	Siliconen embolie (pneumonitis)	-	-	N=1	Injecties met vloeibare siliconen
Hoppe	2011	CR	1	Ruptuur (scleroderma)	-	-	N=1	Implantaat met zoutoplossing als vuller
Ismael	2005	CR	1	Ruptuur (siliconoma)	-	-	N=1	
Iyoda	2005	CR	1	Microscopische polyangiitis, nierfalen	-	-	N=1	
Jara	2012	CR	1	ASIA	-	-	N=1	
Khan	2010	CR	1	Siliconoma bij heup en nierfalen	-	-	N=1	Injecties met vloeibare siliconen in heup
Kivity	2012	CR	1	ASIA	-	-	N=1	
Lahiri	2006	CR	1	Ruptuur (siliconoma)	-	-	N=1	
Levine	2005	CR	1	Ruptuur (siliconenthorax)	-	-	N=1	
Levy	2009	CR, Rev	4	CTD (systemische sclerose)	-	-	N=4	
Miyashita	2011	CR	1	Ruptuur en mogelijk sarcoidose	-	-	N=1	
Monstrey	2004	CR	13	Toename volume prothese (n=12) waarvan n=5 ruptuur, Lokale ontsteking Slecht siliconen omhulsel	+		Geen controle s, CR	Trilucent soja-olie implantaat
Montalto	2004	CR, Rev	1	Ziekte van Still (o.a. arthritis)	-	-	N=1	
Newman	2008	CR, Rev	1	ALCL	-	-	N=1	
Paredes-Vila	2010	CR	1	Ruptuur (pneumonitis)	-	-	N=1	
Parikh	2008	CR	1	Siliconen pneumonitis en bloeding	-	-	N=1	Injecties met vloeibare siliconen
Peters	2009	CR, Rev	1	Bulten in borst (polyacrylamide gel)	-	-	N=1	Injecties met polyacrylamide hydrogel
Ponyai	2005	CR	1	Sarcoïdosis	-	-	N=1	Abstract, Siliconen en polymethylmetacrylaat ingespoten in lip
Roden	2008	CR, Rev	4+5	ALCL	-		N=9	Cases implantaat saline n= 3, siliconen

Auteur	Jaar	Studie ¹	N	Effecten ²	Causaal verband	Sterke punten	Zwakke punten	Bijzonderheden
								n=1. Literatuur cases implantaat saline n=2, silicone n=3
Sagi	2009	CR	1	Ruptuur (migratie van siliconen)	-	-	N=1	
Schmid	2005	CR	1	Siliconen embolie	-	-	N=1	Injecties met vloeibare siliconen
Shoenfeld	2011b	CR, Rev	1	ASIA			N=1	Niet beperkt tot SBI
Takenaka	2009	CR	1	Angiosarcoma (siliconoma)	-	-	N=1	Injecties met vloeibare siliconen
Tanaka	2008	CR, Rev	1	Micropapillaire carcinoma	-	-	N=1	Injecties met vloeibare siliconen
Taylor	2012	CR	5	ALCL	?	-	N=5	ALCL bij SBI
Vera-Lastra	2012	CR	50	ASIA (o.a. rheumatische klachten) N=30 met auto-immuun-achtige symptomen	?			N=3 met siliconen. Grootste groep injecties met minerale olie
Viana	2008	CR	1	Thrombophlebitis in de borstwand	-	-	N=1	
Warrier	2008	CR	4	Complicaties reparatie orbitale fractuur met siliconen	-	-	N=4	

¹ Studie type: CR, case report; RS, randomized study; ES, epidemiological study; Rev, review; ED, editorial; RP, research paper;

² ALCL, anaplastisch grootcel lymfoom; ASIA, auto-immuun syndroom geïnduceerd door adjuvantia

Tabel 2 Overige artikelen

Auteur	Jaar	Studie ³	N	Effecten ⁴	Causaal verband	Sterke punten	Zwakke punten	Bijzonderheden
Backovic	2007a	RP	70	Aanhechting serum eiwitten aan polydimethylsiloxane elastomeren	-	-	-	Geen relatie met effect aangegeven. Gedeelte vrouwen had al fibrose. Studie naar rol eiwitten in fibrose
Backovic	2007b	RP	23	Identificatie van eiwitten die hechten aan siliconen ex vivo en in vitro	-	N=10 controles	-	Bij n=13 verwijdering SBI ivm fibrose, 9 SBI, 4 saline gevuld. Geen verschil saline en SBI implantaten
Bekerecioglu	2008	RP	15	Aanwezigheid van antistoffen tegen weefsel in het kapsel rond geïnjecteerde siliconen. Geen verschil antisisiconen antistoffen tussen patiënten en controles in serum.	?	N=15 controles	Alleen aantonen antistoffen. Geen informatie over siliconen antistoffen test systeem	Studie bij patiënten behandeld voor littekenweefsel met siliconen. Geen SBI.
Brunner	2006	PT	122 (112)	Bij gering aantal patiënten complicaties	-	PT	Geen controles zonder implantaat. Follow-up (max 12 mnd), maximaal 5 jaar bij enkele patiënten	Carboxy methyl cellulose hydrogel implantaat, n=10 geen follow-up
Csako	2007	CC/RC	148 N=74 contr ols	Serum eiwit onderzoek in vrouwen met siliconen implantaten (met en zonder CTD). Geen verschil in paraproteïnes	-	CC, n=74 controls vs n=74 SBI cases		Ander verschil in eiwitcompositie bloed onduidelijk

³ Studie type: CR, case report; RC, retrospectieve cohort study, RS, gerandomiseerde studie; ES, epidemiologische studie; Rev, review; ED, editorial; RP, research paper; PT, prospectieve clinical trial; RC, Retrospectief cohort; CC, case-control studie; CS, case studie; Disc, Discussie/opiniestuk

⁴ ALCL, anaplastisch grootcel lymfoom; ASIA, auto-immuun syndroom geïnduceerd door adjuvantia; GWS, Gulf War Syndrome; CTD, connective tissue disease (bindweefselziekte)

Auteur	Jaar	Studie ³	N	Effecten ⁴	Causaal verband	Sterke punten	Zwakke punten	Bijzonderheden
Deapen	2007	ES	3139	Verhoogd risico long en vulva tumoren ten opzichte van controle groep, niet ten opzichte van gehele populatie. Geen verhoogd risico borsttumoren	?	-	-	Studie werd niet in latere studies bevestigd. Studie gebaseerd op ziekenhuis verslagen. Geen directe informatie over de patiënten.
FDA	2011	Rev		ALCL	Mogelijk	Overzicht van ALCL cases		Verklaring bespreekt mogelijk verhoogd risico op ALCL bij SBI, maar geeft aan dat incidentie van ALCL op zich zeer laag is
Israëli	2012	Rev		ASIA op basis van "Gulf War Syndrome"			Geen eigen data. Citeerd n=100 met siliconen en ASIA uit ander review.	Bespreekt het toevoegen van GWS aan ASIA. Niet beperkt tot SBI.
Kainer	2005	CC	5	Schimmel besmetting in zoutoplossing van implantaat	+	-	Weinig cases n=5	Zoutoplossing gevuld implantaat. Besmetting gerelateerd aan operatie techniek en periode
Kappel	2012	RP	111	Na vervanging siliconen gel implantaat door monobloc hydrogel implantaat afname van klachten	+	Controles n=34	Beperkte follow-up van 3.5 jaar, onderzoek via vragenlijst	Vergelijking monobloc hydrogel met siliconen implantaat. Waarschuwing ook MH implantaat moet vervangen worden
Katzin	2005	CC	96 cases +12 controles	Siliconenmigratie naar lymfeklieren bij SBI bij n=86 patiënten, bij n=16 indicaties voor aanwezigheid polyurethaan (PU) in lymfeklieren	+	Controles allen negatief		Migratie van siliconen uit SBI aangetoond. Klinische impact nog onduidelijk. Bevestiging siliconen bij n=71, PU bij n=2
Kim	2011	Rev	36	Van 36 non-Hodgkin lymfomen werden 29 ALCL tumoren gevonden	-	-	-	Suggestie voor associatie SBI en ALCL
Lidar	2012	Rev		Suggestie dat er geen relatie is tussen CTD en SBI.	-	-	Geen eigen data	Mogelijk (te) korte observatie periodes

Auteur	Jaar	Studie ³	N	Effecten ⁴	Causaal verband	Sterke punten	Zwakke punten	Bijzonderheden
Lykissa	2006	CC	11+5	Verhoging Pt levels in vrouwen met SBI	-	N=5 controles		Verhoging alleen tov literatuur, niet tov gelijktijdige controles
Maharaj	2004	RP	50				16	Platina bepaling in SBI en kapsel. 16 cases geselecteerd.
McIntosh	2008	Rev	-	Mogelijk diagnose borsttumoren moeilijker bij SBI	-	-	-	
Molina	2005	Rev		Autoimmunitet			Siliconen slechts beperkt besproken	Meerdere oorzaken ASIA worden besproken inclusief milieu risico's
Movahed	2007	Rev	-	Mogelijk echografie van het hart moeilijker bij SBI	-	-	-	Slechts beperkt aantal referenties geciteerd in dit artikel.
Ortega-Hernandez	2009	Rev		ASIA (chronische vermoeidheid, etc)			Bespreekt ASIA a.d.h.v. case reports	Niet specifiek gericht op SBI
Padoveze	2007	RC	492	Infectie non tuberculeuze mycobacteriën N=51 verdacht, n=22 infectie, waarvan n=12 verder geanalyseerd	+		Toont risico ingreep, niet risico SBI. Slechte kwaliteit medische dossiers en procedures	Oorzaak infectie onbekend mogelijk lage kwaliteit in schoonmaken instrumentarium voor hergebruik
Pittet	2005	Rev	-	Meerder oorzaken voor lokale infectie bij SBI	-	-	-	Auteurs stellen strategie voor om infectie te voorkomen.
Rahav	2006	CC	15	Infectie M. Jacuzzi N=11 bevestigd, n=4 niet bevestigd		188 controles	Toont risico ingreep, borstimplantaten niet met name genoemd.	Huid infectie chirurg
Rosenblum	2011	Rev		ASIA (chronische vermoeidheid, etc)			Geen nieuwe bewijzen	Bespreekt ASIA via adjuvantia en vaccines
Shoenfeld	2011a	Rev		ASIA (chronische vermoeidheid, etc)			Geen nieuwe bewijzen	Voorstel om effecten te groeperen in ASIA
Tavazzani	2005	RP	In vitro	Celdood en immuunparameters gemeten in cellen na blootstelling aan siliconen			In vitro studie met macrofagen	Kan bijdragen aan kennis van mogelijke mechanismen van effecten van siliconen op cellen

Auteur	Jaar	Studie ³	N	Effecten ⁴	Causaal verband	Sterke punten	Zwakke punten	Bijzonderheden
Vermeulen	2003	RP	319	Chronische vermoeidheid n=227 Hoog gehalte rupturen 74% van de n=176 geanalyseerde patiënten			Zelfrapportage d.m.v. vragenlijst. Ook analyse op basis van vragenlijst	Alleen abstract beschikbaar
Wolfram	2004	RP	19	Beschrijft lokale reactie en aanwezigheid immuuncellen in kapsel	+		Geen controles (niet mogelijk, geen kapsel)	T cel immuun response in kapsel

³ Studie type: CR, case report; RS, gerandomiseerde studie; ES, epidemiologische studie; Rev, review; ED, editorial; RP, research paper; PT, prospectieve clinical trial; RC, Retrospectief cohort; CC, case-control studie; Disc, Discussie/opiniestuk

⁴ ALCL, anaplastisch grootcel lymfoom; ASIA, auto-immuun syndroom geïnduceerd door adjuvantia; GWS, Gulf War Syndrome; CTD, connective tissue disease (bindweefselziekte).

Tabel 3 Commentaren/editorials

Agmon-Levin	2012	ED					Geen nieuwe data	Bespreekt ASIA in Editorial
Boyles	2006	Disc		Eiwitten op siliconen implantaten				Discussie over Backovic 2007b artikel, gebaseerd op 2006 online publicatie
Dobson	2004	ED		Mogelijke interferentie SBI met mammografie			Geen eigen data	Commentaar dat publicatie citeerd.
Momoh	2012	Disc					Geen data	Discussie over artikel Wolfram studie uit 2004
Wolfe	2005	Disc		Siliconen migratie naar lymfeklieren			Geen eigen data	Commentaar op FDA besluit toelating SBI

Annex II Literatuurlijst zoals aangeleverd door SVS

- Agmon-Levin N, Hughes GR, Shoenfeld Y (2012). The spectrum of ASIA: 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants'. *Lupus* **21**(2): 118-120.
- Agmon-Levin N, Shoenfeld Y (2008). Chronic fatigue syndrome with autoantibodies--the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant. *Autoimmun Rev* **8**(1): 52-55.
- Asherson RA, Shoenfeld Y, Jacobs P, Bosman C (2004). An unusually complicated case of primary Sjogren's syndrome: development of transient "lupus-type" autoantibodies following silicone implant rejection. *J Rheumatol* **31**(1): 196-197.
- Audino SA, Maharaj SV (2011). Prosthetic mammoplasty sensitivity syndrome: a case for causation. *J Long Term Eff Med Implants* **21**(3): 241-250.
- Baack BR, Wagner JD (2003). Silicone gel breast implant rupture presenting as a fluctuant back mass after latissimus dorsi breast reconstruction. *Ann Plast Surg* **51**(4): 415-418.
- Backovic A, Huang HL, Del Frari B, Piza H, Huber LA, Wick G (2007a). Identification and dynamics of proteins adhering to the surface of medical silicones in vivo and in vitro. *J Proteome Res* **6**(1): 376-381.
- Backovic A, Wolfram D, Del-Frari B, Piza H, Huber LA, Wick G (2007b). Simultaneous analysis of multiple serum proteins adhering to the surface of medical grade polydimethylsiloxane elastomers. *J Immunol Methods* **328**(1-2): 118-127.
- Bekerecioglu M, Onat AM, Tercan M, Buyukhatipoglu H, Karakok M, Isik D, Bulut O (2008). The association between silicone implants and both antibodies and autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* **27**(2): 147-150.
- Blasiak A, Blachowicz A, Gietka A, Rell-Bakalarska M, Franek E (2008). Still's disease in patient with silicone breast implants: case report. *Pol Arch Med Wewn* **118**(1-2): 65-67.
- Boyles S. (2006) Silicone breast implants: new concerns. Website: WebMD <http://www.webmd.com/beauty/breast-implants/20061218/silicone-breast-implants-new-concerns>
- Brunner CA, Groner RW (2006). Carboxy-methyl-cellulose hydrogel-filled breast implants - an ideal alternative? A report of five years' experience with this device. *Can J Plast Surg* **14**(3): 151-154.
- Cantisani C, Cigna E, Grieco T, Miller DM, De Gado F, Calvieri S, Scuderi N (2007). Allergic contact dermatitis to synthetic rubber following breast augmentation. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* **39**(6): 185-188.
- Cervera M, Martinez-Regueira F, Sola J, Valenti V, Pastor C, Poveda I, Marti P, Zornoza G (2006). [Sequelae after illegal injection of liquid silicone for breast augmentation: report of two cases]. *Cir Esp* **80**(4): 227-229.
- Chang KC, Chan KT, Chong LY, Lau KS, Tam CM, Lam CW (2003). Cutaneous and pulmonary sarcoidosis in a Hong Kong Chinese woman with silicone breast prostheses. *Respirology* **8**(3): 379-382.
- Collins J (2011). A woman with multiple silicone rupture complicated by inflammatory breast carcinoma. *J Natl Med Assoc* **103**(2): 163-168.
- Csako G, Costello R, Shamim EA, O'Hanlon TP, Tran A, Clauw DJ, Williams HJ, Miller FW (2007). Serum proteins and paraproteins in women with

- silicone implants and connective tissue disease: a case-control study. *Arthritis Res Ther* **9**(5): R95.
- de Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, Verhave G, Barbe E, Casparie MK, van Leeuwen FE (2008). Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA* **300**(17): 2030-2035.
- Deapen DM, Hirsch EM, Brody GS (2007). Cancer risk among Los Angeles women with cosmetic breast implants. *Plast Reconstr Surg* **119**(7): 1987-1992.
- Descamps V, Landry J, Frances C, Marinho E, Ratzu V, Chosidow O (2008). Facial cosmetic filler injections as possible target for systemic sarcoidosis in patients treated with interferon for chronic hepatitis C: two cases. *Dermatology* **217**(1): 81-84.
- Dobson R (2004). FDA warns of risks from breast implants. *BMJ* **328**.
- Dragu A, Theegarten D, Bach AD, Polykandriotis E, Arkudas A, Kneser U, Horch RE, Ingianni G (2009). Intrapulmonary and cutaneous siliconomas after silent silicone breast implant failure. *Breast J* **15**(5): 496-499.
- Flassbeck D, Pfeleiderer B, Klemens P, Heumann KG, Eltze E, Hirner AV (2003). Determination of siloxanes, silicon, and platinum in tissues of women with silicone gel-filled implants. *Anal Bioanal Chem* **375**(3): 356-362.
- Food and Drug Administration USA (2011) Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) in women with breast implant: preliminary FDA findings and analysis. January 2011 Website FDA: <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/implantsandprosthetics/breastimplants/ucm239996.htm>
- Gandolfo L, Guglielmino S, Lorenzetti P, Fiducia G, Scenna G, Bosco V (2006). [Chest wall fibromatosis after mammary prosthesis implantation. A case report and review of the literature]. *Chir Ital* **58**(5): 655-660.
- Gil T, Mettanes I, Aman B, Taran A, Shoshani O, Best LA, Naroditsky I, Har-Shai Y (2009). Contralateral internal mammary silicone lymphadenopathy imitates breast cancer metastasis. *Ann Plast Surg* **63**(1): 39-41.
- Grubstein A, Cohen M, Steinmetz A, Cohen D (2011). Siliconomas mimicking cancer. *Clin Imaging* **35**(3): 228-231.
- Gurvits GE (2006). Silicone pneumonitis after a cosmetic augmentation procedure. *N Engl J Med* **354**(2): 211-212.
- Hoppe IC, Trovato MJ, Rauscher GE (2011). Case report: localized scleroderma of the breast after saline implant rupture. *European Journal of Plastic Surgery* **34**(2): 127-130.
- Ismael T, Kelly J, Regan PJ (2005). Rupture of an expander prosthesis mimics axillary cancer recurrence. *Br J Plast Surg* **58**(7): 1027-1028.
- Israeli E (2012). Gulf War syndrome as a part of the autoimmune (autoinflammatory) syndrome induced by adjuvant (ASIA). *Lupus* **21**(2): 190-194.
- Iyoda M, Ito J, Nagai H, Sato K, Kuroki A, Shibata T, Kitazawa K, Sugisaki T (2005). Microscopic polyangiitis after silicone breast implantation. *Clin Exp Nephrol* **9**(3): 252-254.
- Jara LJ, Medina G, Gomez-Banuelos E, Saavedra MA, Vera-Lastra O (2012). Still's disease, lupus-like syndrome, and silicone breast implants. A case of 'ASIA' (Shoenfeld's syndrome). *Lupus* **21**(2): 140-145.
- Kainer MA, Keshavarz H, Jensen BJ, Arduino MJ, Brandt ME, Padhye AA, Jarvis WR, Archibald LK (2005). Saline-filled breast implant contamination with *Curvularia* species among women who underwent cosmetic breast augmentation. *J Infect Dis* **192**(1): 170-177.
- Kappel RM, Pruijn GJ (2012). The monobloc hydrogel breast implant, experiences and ideas. *Eur J Plast Surg* **35**(3): 229-233.

- Katzin WE, Centeno JA, Feng LJ, Kiley M, Mullick FG (2005). Pathology of lymph nodes from patients with breast implants: a histologic and spectroscopic evaluation. *Am J Surg Pathol* **29**(4): 506-511.
- Khan O, Sim JJ (2010). Silicone-induced granulomas and renal failure. *Dialysis & Transplantation* **39**(6): 254-259.
- Kim B, Roth C, Chung KC, Young VL, van Busum K, Schnyer C, Mattke S (2011). Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* **127**(6): 2141-2150.
- Kivity S, Katz M, Langevitz P, Eshed I, Olchovski D, Barzilai A (2012). Autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA) in the Middle East: morphea following silicone implantation. *Lupus* **21**(2): 136-139.
- Lahiri A, Waters R (2006). Locoregional silicone spread after high cohesive gel silicone implant rupture. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* **59**(8): 885-886.
- Levine RL, Allen TC, Cartwright J, Jr., Cagle PT (2005). Silicone thorax due to a ruptured breast implant. *Chest* **127**(5): 1854-1857.
- Levy Y, Rotman-Pikielny P, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y (2009). Silicone breast implantation-induced scleroderma: description of four patients and a critical review of the literature. *Lupus* **18**(13): 1226-1232.
- Lidar M, Agmon-Levin N, Langevitz P, Shoenfeld Y (2012). Silicone and scleroderma revisited. *Lupus* **21**(2): 121-127.
- Lykissa ED, Maharaj SV (2006). Total platinum concentration and platinum oxidation states in body fluids, tissue, and explants from women exposed to silicone and saline breast implants by IC-ICPMS. *Anal Chem* **78**(9): 2925-2933.
- Maharaj SV (2004). Platinum concentration in silicone breast implant material and capsular tissue by ICP-MS. *Anal Bioanal Chem* **380**(1): 84-89.
- McIntosh SA, Horgan K (2008). Augmentation mammoplasty: effect on diagnosis of breast cancer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* **61**(2): 124-129.
- Miyashita T, Yoshioka K, Nakamura T, Yamagami K (2011). A Case of Sarcoidosis with Unusual Radiographic Findings that Developed 5 Years after Silicone Augmentation Mammoplasty Complicated by Miliary Tuberculosis during Corticosteroid Treatment. *Case Rep Pulmonol* **2011**: 268620.
- Molina V, Shoenfeld Y (2005). Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. *Autoimmunity* **38**(3): 235-245.
- Momoh AO, Chung KC (2012). Discussion. T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg* **129**(2): 338e-339e.
- Monstrey S, Christophe A, Delanghe J, De Vriese S, Hamdi M, Van Landuyt K, Blondeel P (2004). What exactly was wrong with the Trilucent breast implants? A unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg* **113**(3): 847-856.
- Montalto M, Vastola M, Santoro L, La Regina M, Curigliano V, Manna R, Gasbarrini G (2004). Systemic inflammatory diseases and silicone breast prostheses: report of a case of adult still disease and review of the literature. *Am J Med Sci* **327**(2): 102-104.
- Movahed MR (2007). Interference of breast implants with echocardiographic image acquisition and interpretation. *Cardiovasc Ultrasound* **5**: 9.
- Newman MK, Zempel NJ, Bandak AZ, Kaplan BJ (2008). Primary breast lymphoma in a patient with silicone breast implants: a case report and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* **61**(7): 822-825.
- Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y (2009). Infection, vaccination, and autoantibodies in chronic fatigue syndrome, cause or coincidence? *Ann N Y Acad Sci* **1173**: 600-609.

- Padoveze MC, Fortaleza CM, Freire MP, Brandao de Assis D, Madalosso G, Pellini AC, Cesar ML, Pisani Neto V, Beltramelli MM, Chimara E, Ferrazoli L, da Silva Telles MA, Sampaio JL, Leao SC (2007). Outbreak of surgical infection caused by non-tuberculous mycobacteria in breast implants in Brazil. *J Hosp Infect* **67**(2): 161-167.
- Paredes Vila S, Gonzalez Barcala FJ, Suarez Antelo J, Moldes Rodriguez M, Abdulkader Nallib I, Valdes Cuadrado L (2010). Pneumonitis caused by silicone gel following breast implant rupture. *Ir J Med Sci* **179**(1): 141-145.
- Parikh R, Karim K, Parikh N, Han P, Daoko J, Shamoan FE (2008). Case report and literature review: acute pneumonitis and alveolar hemorrhage after subcutaneous injection of liquid silicone. *Ann Clin Lab Sci* **38**(4): 380-385.
- Peters W, Fornasier V (2009). Complications from injectable materials used for breast augmentation. *Can J Plast Surg* **17**(3): 89-96.
- Pittet B, Montandon D, Pittet D (2005). Infection in breast implants. *Lancet Infect Dis* **5**(2): 94-106.
- Ponyai K, Ablonczy E, Harsing J, Gonzales R, Horvath A, Karpati S (2005). [Sarcoidosis (after cosmetic intervention)]. *Orv Hetil* **146**(41): 2113-2116.
- Rahav G, Pitlik S, Amitai Z, Lavy A, Blech M, Keller N, Smollan G, Lewis M, Zlotkin A (2006). An outbreak of *Mycobacterium jacuzzii* infection following insertion of breast implants. *Clin Infect Dis* **43**(7): 823-830.
- Roden AC, Macon WR, Keeney GL, Myers JL, Feldman AL, Dogan A (2008). Seroma-associated primary anaplastic large-cell lymphoma adjacent to breast implants: an indolent T-cell lymphoproliferative disorder. *Mod Pathol* **21**(4): 455-463.
- Rosenblum H, Shoenfeld Y, Amital H (2011). The common immunogenic etiology of chronic fatigue syndrome: from infections to vaccines via adjuvants to the ASIA syndrome. *Infect Dis Clin North Am* **25**(4): 851-863.
- Sagi L, Baum S, Lyakhovitsky A, Barzilai A, Shpiro D, Trau H, Goldan O, Winkler E (2009). Silicone breast implant rupture presenting as bilateral leg nodules. *Clin Exp Dermatol* **34**(5): e99-101.
- Schmid A, Tzur A, Leshko L, Krieger BP (2005). Silicone embolism syndrome: a case report, review of the literature, and comparison with fat embolism syndrome. *Chest* **127**(6): 2276-2281.
- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N (2011a). 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* **36**(1): 4-8.
- Shoenfeld Y, Agmon-Levin A. (2011b) ASIA: a new way to put the puzzle together. June 2011.
- Takenaka M, Tanaka M, Isobe M, Yamaguchi R, Kojiro M, Shirouzu K (2009). Angiosarcoma of the breast with silicone granuloma: a case report. *Kurume Med J* **56**(1-2): 33-37.
- Tanaka Y, Morishima I, Kikuchi K (2008). Invasive micropapillary carcinomas arising 42 years after augmentation mammoplasty: a case report and literature review. *World J Surg Oncol* **6**: 33.
- Tavazzani F, Xing S, Waddell JE, Smith D, Boynton EL (2005). In vitro interaction between silicone gel and human monocyte-macrophages. *J Biomed Mater Res A* **72**(2): 161-167.
- Taylor KO, Webster HR, Prince HM (2012). Anaplastic large cell lymphoma and breast implants: five Australian cases. *Plast Reconstr Surg* **129**(4): 610e-617e.
- Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, Ramirez P, Gayosso-Rivera JA, Anduaga-Dominguez H, Lievana-Torres C, Jara LJ (2012). Human

- adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus* **21**(2): 128-135.
- Vermeulen RC, Scholte HR (2003). Rupture of silicone gel breast implants and symptoms of pain and fatigue. *J Rheumatol* **30**(10): 2263-2267.
- Viana GA, Okano FM (2008). Superficial thrombophlebitis (Mondor's Disease) after breast augmentation surgery. *Indian J Plast Surg* **41**(2): 219-221.
- Warrier S, Prabhakaran VC, Davis G, Selva D (2008). Delayed complications of silicone implants used in orbital fracture repairs. *Orbit* **27**(3): 147-151.
- Wolfe SM. (2005) Testimony on silicone gel breast implants. Website PublicCitizen: <http://www.citizen.org/Page.aspx?pid=3116>
- Wolfram D, Rainer C, Niederegger H, Piza H, Wick G (2004). Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *J Autoimmun* **23**(1): 81-91.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag