

Stellungnahme der DGPRÄC zur Anfrage des BfArM vom 22.11.18

27. November 2018

Das Großzellige Anaplastische Lymphom (Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) ist ein seltenes Non-Hodgkin Lymphom, von dem mehrere Sub-Typen bekannt sind. Nach der ersten Publikation 1997 haben klinische und epidemiologische Studien gezeigt, dass das Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) eine eigene Entität darstellt, es wurde daher 2016 durch die WHO entsprechend klassifiziert.

Es tritt im Zusammenhang mit texturierten Silikon-Brustimplantaten auf. In Einzelfällen ist die Erkrankung auch bei anderen Medizinprodukten publiziert (u.a. Portsystem für Chemotherapie, Magenband, Zahnimplantat, orthopädisches Gelenkimplantat). Rekonstruktive und ästhetische Implantationen sind in etwa gleich häufig betroffen.

Seit der Sicherheitsmeldung der FDA (US Food and Drug Administration) 2011 ist die Aufmerksamkeit über die vorherigen Einzelfallpublikationen hinaus gewachsen und hat seither zu intensiver wissenschaftlicher Aufarbeitung und Bewertungen stimuliert. Es liegen mehrere Handlungsanweisungen zu Diagnose und Therapie vor.

Der klinische Verlauf ist noch nicht vollständig geklärt. Das Intervall zwischen Implantation und Auftreten der Erkrankung liegt im median bei zehn Jahren. Der ganz überwiegende Teil der Frauen präsentiert sich mit einer lymphozytären Beteiligung in dem begleitenden Serum zwischen der Kapsel und dem Implantat, ohne Infiltration der Implantatkapsel. Diese Stadien zeichnen sich durch einen typisch blanden Verlauf aus, sodass die Vermutung besteht, es könnte sich hier lediglich um eine lymphozytäre Reaktion handeln, statt um eine obligate Präkanzerose. Diese könnte sich wie bei anderen Entitäten dieses Formenkreises spontan zurückbilden.

In ca. 20% der Fälle kommt es jedoch zur Infiltration der Implantatkapsel mit Entwicklung eines invasiven Lymphoms und dem Risiko einer Metastasierung. Der individuelle Verlauf ist derzeit noch nicht prognostizierbar.

Zur Ätiologie können derzeit noch keine zuverlässigen Angaben gemacht werden. Es bestehen mehrere Theorien, die vermuten lassen, dass zum einen Abrieb von Silikonpartikeln, die Oberflächenbeschaffenheit, eine bakterielle Kontamination oder eine genetische Prädisposition damit im Zusammenhang stehen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wird es sich um eine multifaktorielle Genese handeln und die Entstehung der Lymphomzellen über die chronische Entzündungsreaktion getriggert werden.

Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen

Das kumulative Risiko einer Erkrankung wird in der niederländischen Studie mit 0.35/ Mio (mit 75 Jahren) angegeben, bei Implantatträgerinnen mit 29 /Mio mit 50 Jahren und 82/Mio mit 70 Jahren, wobei das absolute Risiko mit 1 pro 35.000 (mit 50 Jahren), 1 pro 12.000 (70 Jahre) und 1 pro 7.000 (75 Jahre) angegeben wird. Allerdings sind diese Zahlen mit Vorsicht zu interpretieren, da es sich immer um Hochrechnungen handelt. Zudem dürften die Zahlen durch die Sensibilisierung der Pathologen in der Diagnosestellung und die häufigere Anwendung der Immunhistochemie deutlich angestiegen sein.

In Deutschland werden ca. 60.000 Brustimplantate jährlich implantiert mit geschätzten 11 Millionen Implantatträgerinnen weltweit.

Weltweit sind bisher (Stand 09/18) 626 histologisch konfirmierte Fälle publiziert, davon 10 in Deutschland.

Im Gegensatz zu den USA **werden in Europa ganz überwiegend Implantate mit einer texturierten Oberfläche verwendet.** In Frankreich beträgt der Anteil der verwendeten Oberflächen: texturiert 85%, glattwandig 13%, Polyurethan 2%. Dies wird in etwa auch den deutschen Anteilen entsprechen, möglicherweise mit etwas weniger glatten Implantaten. Für die Definition der Oberfläche existieren jedoch keine Standards. Selbst die Hersteller geben teilweise in unterschiedlichen Registern dasselbe Implantat in verschiedenen Oberflächengruppierungen an.

Die wesentlichen implantatspezifischen Daten stammen aus der PROFILE Datenbank (Patient Registry and Outcomes For breast Implants and anaplastic large cell Lymphoma (ALCL) etiology and Epidemiology (PROFILE) - einer Datensammlung der ASPS/PSF (die Plastisch-Chirurgische Fachgesellschaft der USA und die angeschlossene Forschungsstiftung mit der FDA) sowie aus zwei höherwertigen Publikationen aus Australien und den Niederlanden, die hierzu Stellung genommen haben.

Problematisch bei der Bewertung ist, dass die Autoren der zugrundeliegenden Studien zwar mit großer Mühe versucht haben, zuverlässige Daten zu erheben, allerdings nicht zu allen Fällen die vollständigen Behandlungsdaten vorliegen. Es handelt sich dabei auch immer um retrospektive Erhebungen, bei denen bekanntlich die wissenschaftliche Aussagekraft eingeschränkt ist.

Für den Numerator benötigen wir eine akkurate Erhebung aller ALCL-Fälle. Eine systematische Erfassung ist bisher nicht erfolgt, es existieren derzeit auch keine Register, die es erlauben, spezifische Erkrankungsdaten mit Brustimplantaten in Verbindung zu bringen. Bei der statistischen Bewertung der Korrelation zwischen spezifischer Implantatoberfläche und Erkrankungsrisiko ist man somit bisher auf sporadische Fallmeldungen angewiesen, die retrospektiv ausgewertet werden müssen. In allen Studien wird darüber hinaus eine unvollständige Erfassung vermutet. Es fehlt häufig die Implantathistorie mit Angabe der Hersteller, der Verlauf lässt sich nicht mehr eruieren oder der histologische Nachweis fehlt. Für den Denominator sind zuverlässige Verkaufsdaten der einzelnen Hersteller erforderlich, um eine prozentuale Bewertung der Erkrankungsfälle im Verhältnis zu einzelnen Implantattypen zu ermöglichen. Diese liegen bisher ebenfalls nicht vollständig vor. Insofern kann derzeit nur mit Unsicherheit das absolute Risiko angegeben werden, das Implantat- spezifische gar nicht.

Dennoch sind in den Studien die absoluten Zahlen zu Oberflächen und Hersteller erfolgt, zum Teil auch mit Berechnung der individuellen Risikokalkulation. Dies zwar unter Darstellung der statistischen Limitationen, aber visualisiert verbleibt der Eindruck einer Häufung. Texturierte Oberflächen sind von zahlreichen Herstellern in unterschiedlichem Umfang betroffen. **Möglicherweise besteht mit steigendem Oberflächenprofil ein erhöhtes Risiko, dass sich derzeit statistisch noch nicht zweifelsfrei darstellen lässt.**

Im Gegensatz dazu sind glattwandige Implantate bislang unauffällig. Bei allen bisher konfirmierten Fällen, bei denen eine vollständige Implantathistorie vorliegt, sind immer auch texturierte Implantate verwendet worden, auch wenn zwischenzeitlich oder zum Zeitpunkt der Erkrankung glattwandige Implantate vorlagen.

Diese Oberfläche war auch in Deutschland früher vorherrschend, ist jedoch mit Aufkommen der anatomischen Implantate verlassen worden, da sie mit Nachteilen behaftet war. Zum einen verbindet die glatte Oberfläche sich nicht mit dem Gewebe. Dies hat zur Folge, dass die Implantate frei im Implantatlager flottieren und rotieren können. Die Rate der Kapselbildung war kurzfristig gesehen höher. Um die Gefahr der Rotation zu kompensieren, können sie ausschließlich in runder Form verwendet werden. Dies entspricht im Gegensatz zu den USA nicht dem ästhetischen Geschmack in Europa. Die Frauen bevorzugen hier eine natürliche Form. Anatomische Implantate dürfen jedoch nicht rotieren, weshalb eine raue Oberfläche von Vorteil ist.

Die unterschiedliche Verwendung in den USA ist auch historisch begründet. Ausgelöst durch einen Rückruf der FDA, der nicht auf wissenschaftlichen Daten beruhte, waren Silikonimplantate in den USA 14 Jahre (1992-2006) nicht verfügbar. Umfangreichen Studien zeigten ihre Unbedenklichkeit und führten zu einer Korrektur der Einschätzung. Die zunächst wieder zugelassenen Implantate waren glattwandig und mit Kochsalzlösung gefüllt. Kochsalzgefüllte Implantate werden auch heute noch in den USA häufig eingesetzt (Aktuelle Verteilung: 85% glattwandig, 45% Kochsalzlösung). Die mit Kochsalzlösung gefüllten Implantate sind allerdings nicht dauerhaft formstabil.

Die Sicherheit von Silikon und mögliche Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit sind auf systemische, genetische und reproduktive Toxizität in zahlreichen Studien und großen Metaanalysen umfangreich untersucht. Tests, die mit zuverlässigen, validen analytischen Methoden nach der Dissemination von Silikonpartikeln im Körper gesucht haben, konnten entweder keine oder nur sehr kleine Mengen nach Ruptur oder Injektion von Silikon nachweisen. Diese führten zum Teil zu lokalen entzündlichen Reaktionen, wie bei anderen Fremdkörperreaktionen auch. Andere Effekte waren nicht eindeutig nachweisbar.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass trotz einer inzwischen enormen Menge an diesbezüglichen Publikationen, die epidemiologischen Daten aufgrund der Seltenheit der Erkrankung leider noch immer nicht ausreichend für eine spezifische Risikokalkulation in Bezug auf die Form der Texturierung sind.

Auch in Rücksprache mit den Betreibern der internationalen Register und der Autoren der genannten Studien, lässt sich derzeit keine valide Risikoabschätzung für ein spezifisches Implantat vorlegen.

Die Patientinnen müssen vor einer Implantation umfassend über Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Produkte und deren potentielle Risiken aufgeklärt werden.

Um belastbare Daten für eine Risikobewertung zu erhalten, ist die vollständige, verbindliche Erfassung aller Implantate und der Behandlungsverläufe unabdingbar. Zeitnahe Bewertungen werden aufgrund der geringen Inzidenz nur durch einen Datenaustausch im internationalen Verbund möglich sein. Für die Einrichtung einer verbindlichen Datenbank setzt sich die DGPRÄC seit 2012 ein. Wir haben eine umfangreiche internationale Konsentierung erarbeitet, die wir aktuell in das Projekt des BMG zum Aufbau eines verpflichtenden Implantatregisters einbringen. Die fehlenden epidemiologischen Daten werden wir damit zuverlässig erfassen und eine substantiierte Risikobewertung ermöglichen

L. Prantl, Vizepräsident DGPRÄC und U. v. Fritschen

Langenbeck-Virchow-Haus Luisenstraße 58-59, 10117 Berlin

Fon: 030 / 28 00 44 50 Fax: 030 / 28 00 44 59

www.dgpraec.de info@dgpraec.de

Präsident

Univ.-Prof. Dr. med. Riccardo Giunta, München

Vizepräsident

Univ.-Prof. Dr. med. Lukas Prantl, Regensburg

Sekretär

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Michael Sauerbier, Frankfurt/Main

Schatzmeisterin

Dr. med. Eva-Maria Baur, Murnau

Registergericht:

Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 29519 B

Steuernummer

27/620/58766

USt-IdNr.

DE258829160