

Brustimplantat-assoziierte Erkrankungen

JULIAN PÖTSCHKE¹, OLIVER THAMM², UWE V. FRITSCHEN³, ALBA FRICKE³,
IRENE RICHTER-HEINE⁴, ULRICH KNESER⁵, SUSANNE REIN^{1,6}, THOMAS KREMER¹
LEIPZIG

Die Mammaaugmentation ist mit zirka 1,6 Millionen durchgeführten Operationen 2020 weltweit einer der häufigsten ästhetisch-chirurgischen Eingriffe [1]. Dabei werden Brustimplantate in 80 Prozent der Fälle bei ästhetischen Augmentationen und der verbleibende Anteil bei rekonstruktiven Eingriffen nach Tumorresektionen an der Brust, Traumata oder kongenitalen Fehlbildungen eingesetzt. Seit Brustimplantate 1962 kommerziell erhältlich waren, standen diese wiederholt im Verdacht gesundheitsschädigende Auswirkungen zu haben und zur Entstehung von Krebserkrankungen und Autoimmunerkrankungen beizutragen. 1992 führte dies zu einem temporären Verbot silikongefüllter Implantate in den USA, das erst 2006 abschließend aufgehoben wurde [2]. Wenngleich wissenschaftliche Untersuchungen die Sicherheit Silikon- und Kochsalz-gefüllter Implantate nachgewiesen haben und primäre und sekundäre Brustimplantateingriffe eine geringe perioperative Morbidität und Mortalität zeigen, ist mittlerweile bekannt, dass infolge der Implantation von Brustimplantaten das Auftreten einer Reihe schwerwiegender Erkrankungen möglich ist. Hierbei sind insbesondere das Brustimplantat-asso-

ziierte anaplastische großzellige Lymphom (englisch: breast implant associated anaplastic large cell lymphoma [BIA-ALCL]), ein sehr seltenes B-Zell-Lymphom und das Brustimplantat-assoziierte Plattenepithelkarzinom (englisch: breast implant associated squamous cell carcinoma [BIA-SCC]) zu nennen. Zusätzlich berichten einige Frauen von generalisierten systemischen Affektionen nach Brustimplantaten, was als Brustimplantatkrankheit (englisch: breast implant illness [BII]) bezeichnet wird. Nachfolgend werden die Besonderheiten dieser individuellen Krankheitsentitäten erörtert.

Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL)

Definition: Das BIA-ALCL ist ein anaplastisches großzelliges Non-Hodgkin-T-Zell-Lymphom. Es zeigt eine positive Immunoreaktivität für CD30, jedoch nicht für die anaplastische Lymphomkinase (ALK) und tritt als periimplantäre Spätkomplikation bei vor allem texturierten Silikonimplantaten der Brust auf [4].

Epidemiologie: Der erste Fall eines BIA-ALCL wurde 1997 von Keech und Creech veröffentlicht [5]. Seither sind weitere Fälle diagnostiziert worden. Im Juni 2022 wurden weltweit 1216 Fälle des BIA-ALCL veröffentlicht [6]. Zum 6. Januar 2023 sind in Deutschland 43 histologisch bestätigte Fälle des BIA-ALCL dokumentiert [7]. Das mediane Erkrankungsalter der Patientinnen beträgt 53 Jahre bei einer Spannweite von 24–90 Jahren [8].

¹ Klinik für Plastische und Handchirurgie mit Schwerbrandverletztencentrum, Klinikum St. Georg gGmbH; ² Klinik für Plastische und Ästhetische Chirurgie, Helios Klinikum Berlin-Buch; ³ Klinik für Plastische und Ästhetische Chirurgie, Handchirurgie, Helios Klinikum Emil von Behring Berlin-Zehlendorf; ⁴ SENO MVZ zur operativen Behandlung der Brust GmbH; ⁵ Klinik für Hand-, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie, Brandverletztencentrum, BG Klinik Ludwigshafen, Plastische und Handchirurgie, Universität Heidelberg; ⁶ Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Die exakte Prävalenz der Erkrankung ist aus verschiedenen Gründen schwer zu objektivieren. Einerseits fehlt der Denominator, insbesondere im Hinblick auf die unterschiedlichen Implantattypen. Andererseits sind die Meldungen häufig redundant oder unvollständig in mehreren Datenbanken gelistet und enthalten keine histologischen Befunde oder Angaben zur Implantathistorie. Je nach untersuchter Patientenkohorte schwanken die Angaben zwischen 1:355 und 1:53000. Für Neuseeland und Australien werden Prävalenzen von 1:3817 bei Biocell Implantaten (Allergan), 1:7788 bei Polyurethanbeschichteten Implantaten (Silimed) und 1:60631 bei Siltex (Mentor) Implantaten angegeben [9]. Der überwiegende Anteil der Tumore trat bei Patientinnen mit (makro-)texturierten Allergan Biocell-Implantaten auf, so dass der Hersteller 2019 alle entsprechenden Implantate weltweit vom Markt nahm. Zum damaligen Zeitpunkt wurden auf Basis der Daten der Food & Drug Administration (FDA) bei 481 von 573 betroffenen Patientinnen Allergan Biocell-Implantate verwendet.

Problematisch bei der exakten Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz ist, dass vielerorts, wie auch in Deutschland, kein einheitliches Implantatregister existiert, auf dessen Basis weiterführende Analysen realisierbar sind. Selbst wenn das aktuelle Implantat der Patientinnen bekannt ist, sind teilweise vorab Wechsel erfolgt und die vollständige Implantathistorie ist mitunter nicht nachvollziehbar. Daraus resultieren erhebliche Ungenauigkeiten der epidemiologischen Parameter. In Deutschland befindet sich das verbindliche Implantatregister in der Endphase der Entwicklung und soll nach einer Startphase 2023 im kommenden Jahr seine verbindliche Inklusion aufnehmen.

Neben einer genetischen Prädisposition wird aktuell eine Gewebhypoxie als Auslöser diskutiert, zudem spielt wahrscheinlich ein chronischer Inflammationsreiz eine Rolle

Ätiologie: Die exakte Pathogenese des BIA-ALCL ist bis dato nicht bekannt. Neben einer genetischen Prädisposition [10] wird aktuell eine Gewebhypoxie als Auslöser diskutiert. Zudem spielt wahrscheinlich ein chronischer Inflammationsreiz ursächlich eine Rolle [4]. Die chronische Inflammation wird unter anderem durch einen Oberflächenabrieb der Implantate, eine bakterielle Kontamination, die Oberflächenfraktion auf Basis der

Oberflächentextur sowie durch reaktive Bestandteile der Implantate unterhalten [11, 12].

In einer von der FDA untersuchten Patientenkohorte wurden bis Januar 2022 in 1130 Fällen bei 798 Patientinnen (71%) texturierte Implantate verwendet. Bei 728 Patientinnen (64%) wurden Silikonimplantate und bei 304 (27%) Kochsalzimplantate eingesetzt [8]. Für texturierte Implantate wurde im Vergleich zu glattwandigen Implantaten im Tierversuch eine deutlich erhöhte lokale Entzündungsreaktion mit Lymphozytenmigration und T-Zell-Prädominanz nachgewiesen [4]. Das Scientific Committee on Health, Emerging and Environmental Risks of the European Health Commission (SCHEER) dokumentiert ein moderates Evidenzniveau hinsichtlich der Hypothese eines kausalen Zusammenhanges zwischen texturierten Brustimplantaten und dem Entstehen eines BIA-ALCL, speziell bei intermediär oder hoher Oberflächenrauheit der texturierten Implantate [12].

Die Biofilm-Hypothese basiert auf der Beobachtung, dass Low-Grade-Infekte bei BIA-ALCL-Patientinnen im Vergleich zu denen mit einer Kapsel Fibrose mit einer deutlich erhöhten Keimlast und einer signifikant unterschiedlichen Keimbesiedelung einhergehen [4, 13]. Abschließend ist die Pathogenese der Erkrankung nicht geklärt, ein multifaktorieller Auslöser erscheint wahrscheinlich.

Diagnostik: Das klinische führende Symptom eines BIA-ALCL ist eine unilaterale, üblicherweise schmerzfreie Schwellung der betroffenen Brust als Ausdruck eines Spätsyroms, das sich mindestens ein Jahr nach Implantation entwickelt und weder durch eine Infektion oder ein Trauma zu erklären ist [4, 6]. In zirka 15 Prozent der Fälle bestehen ein kapselnaher Tumor mit oder ohne begleitendes Serom, eine Lymphadenopathie und selten auch kutane Manifestationen [8, 14]. Die weiterführende Diagnostik erfolgt anhand von Algorithmen [15, 16]. Zunächst werden die Brustdrüse, die axillären Lymphknoten und das Implantatlager sonographisch untersucht. Bei Vorliegen eines Seroms erfolgt die Punktion, bei der idealerweise mehr als 50 Milliliter Sekret gewonnen werden sollte, das zur zytologischen, immunhistochemischen und mikrobiologischen Untersuchung mit konkreter Fragestellung nach einem ALCL eingeschickt wird. Auch sonographisch darstellbare Tumoren werden biopsiert und histopathologisch analysiert. Beweisend für das Vorhandensein eines BIA-ALCL ist bei makroskopisch suspekten Zellen der immunhistochemische Nachweis von CD30 und ALK-

Negativität [6, 15]. Im Gegensatz dazu sind CD30 immunoreaktive positive, aber makroskopisch unauffällige Zellen nicht tumorverdächtig.

Bei sonographischem Verdacht auf eine Implantatruptur oder eingeschränkter Beurteilbarkeit wird eine weiterführende Diagnostik einer magnetresonanztomographischen (MRT) Untersuchung beider Mammae empfohlen. Eine PET-CT-Untersuchung ist bei bestätigten BIA-ALCL-Fällen zur Abklärung einer systemischen Ausbreitung indiziert [4, 6]. Wird auf Basis der Serumpunktion ein BIA-ALCL nachgewiesen, erfolgt die Meldung an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und ggfs. an den ImplantatHersteller. Obligat ist nun die Vorstellung der Patientinnen im Tumorboard, das Initiieren des Stagings und die Planung der weiteren Behandlung entsprechend dem interdisziplinären Konsensus.

Staging: Die einzelnen Stadien des BIA-ALCL werden in → Tabelle 1 systematisch aufgelistet.

In den lokal auf die Kapsel begrenzten Stadien IA-IC ist eine chirurgische Behandlung mit En-bloc-Entfernung der Kapsel-Implantat-Einheit ausreichend

Therapie: Der Behandlungsalgorithmus orientiert sich an den Vorgaben des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [16].

Primär steht die komplette En-bloc-Resektion der Kapsel-Implantat-Einheit im Vordergrund. Die Abgabe zur histopathologischen Untersuchung erfolgt fadenmarkiert. Bestehen weitere tumoröse Raumforderungen, werden diese onkologiegerecht exzidiert. In der präoperativen Diagnostik klinisch oder bildmorphologisch detektierte vergrößerte Lymphknoten werden ebenfalls exzidiert. Für die Durchführung einer Wächterlymphknoten-Biopsie gibt es keine Empfehlung. In den lokal auf die Kapsel begrenzten Stadien IA-IC ist eine chirurgische Behandlung mit En-bloc-Entfernung der Kapsel-Implantat-Einheit ausreichend und eine adjuvante Weiterbehandlung nicht notwendig.

Fortgeschrittene Erkrankungen in den Stadien II-IV werden gemäß NCCN-Leitlinien chemotherapeutisch behandelt, wobei die Behandlungsschemata an jene des systemischen ALCL angelehnt sind. Hier wird das CHOP-Regime, das die Gabe von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon und gegebenenfalls Etoposid

beinhaltet, angewandt. Das Ansprechen des BIA-ALCL ist jedoch schlechter als das von ALK-positiven ALCL-Erkrankungen [4, 15, 17]. Eine Antikörperbehandlung mit dem CD30-Antikörper Brentuximab Vedotin wird bei der systemischen ALCL innerhalb von Studien bei guten Ansprechraten angewendet, wurde jedoch beim BIA-ALCL erst in einem einzigen Fallbericht appliziert, so dass keine validen Aussagen zur Effektivität von Brentuximab Vedotin vorliegen [17]. Adjuvante Behandlungen sind über das Tumorboard zu planen und engmaschig zu kontrollieren. Der Stellenwert der Bestrahlung in der Behandlung des fortgeschrittenen BIA-ALCL ist unklar und obliegt der interdisziplinären Einzelfall-Entscheidung im Tumorboard. Auch hier liegen lediglich Daten der Behandlung des systemischen ALCL vor. Eine Bestrahlung ist am ehesten bei R1-Resektionen und nicht-resektablen Tumoren mit Infiltration der Thoraxwand indiziert [16].

Nachbehandlung: Patientinnen mit BIA-ALCL erhalten in den ersten zwei Jahren nach Erkrankung alle drei bis sechs Monate klinische und bildgebende Verlaufskontrollen. Ab dem dritten bis fünften Jahr erfolgen jährliche Kontrolluntersuchungen. Im FDA-Datensatz sind aktuell insgesamt acht Fälle von bilateralem BIA-ALCL hinterlegt. Patientinnen mit bilateralen Implantaten sind über die Möglichkeit einer seltenen bilateralen Erkrankung aufzuklären und die prophylaktische Entfernung der Kapsel-Implantat-Einheit auch kontralateral anzubieten, was zudem aus Gründen der Symmetrie sinnvoll sein kann.

Hinsichtlich einer Brustrekonstruktion kann bei Patientinnen mit lokal begrenzter Erkrankung eine autologe Brustrekonstruktion diskutiert werden. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Erkrankungsstadien müssen zunächst die adjuvante Nachbehandlung abgewartet und Rezidive ausgeschlossen werden, bevor weitere rekonstruktive Schritte mit den Betroffenen besprochen werden. Eine erneute permanente Implantat-basierte Augmentation der Brust ist unabhängig vom Material und der Texturierung vermutlich nicht sinnvoll. Sollte zwischenzeitlich zum Erhalt der Hautelastizität vor weiteren rekonstruktiven Schritten ein Implantat erforderlich sein, so sind engmaschige Nachkontrollen unabdingbar. Für die Rekonstruktion der Brust nach ausgeheilter BIA-ALCL-Erkrankung werden autologe Rekonstruktionsverfahren, beispielsweise gestielte oder freie Lappenplastiken oder das Lipofilling, favorisiert und empfohlen [6].

Prognose: Die prognostische Abschätzung einer BIA-ALCL-Erkrankung basiert bisher auf wenigen Studien mit geringen Fallzahlen. Clemens et al. geben in der aktuell größten Kohorte mit 87 Patienten stadienunabhängig eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 13 Jahren sowie eine Drei-Jahres- und Fünf-Jahresüberlebensrate von 93 bzw. 89 Prozent an [4, 18]. Lokal auf die Kapsel begrenzte Erkrankungen haben eine deutlich bessere ereignisfreie Überlebensrate als fortgeschrittene Erkrankungen. Nach En-bloc-Resektion gelten sie als geheilt.

Breast implant associated squamous cell carcinoma (BIA-SCC)

Definition: Das BIA-SCC ist ein primäres Plattenepithelkarzinom der Brust, das in der Kapsel von Silikon- und Kochsalzbrustimplantaten seinen Ursprung hat.

Epidemiologie: Das BIA-SCC stellt eine äußerst seltene Tumorentität dar, da weltweit in der Literatur nur zirka zehn Fälle beschrieben wurden [19–27]. Das Alter der betroffenen Patientinnen bei Diagnosestellung wurde mit 52 bis 81 Jahren angegeben. Die Augmentation lag zwischen elf und 42 Jahren zurück. Sieben Patientinnen erhielten ein Silikon- und drei Patientinnen ein Kochsalzimplantat. Im Gegensatz zum BIA-ALCL tritt es auch bei glattwandigen Implantaten auf. Zusätzlich existiert ein Fall in der Literatur, bei dem eine Patientin nach Gesäßaugmentation mit Silikon-Poly-Implantat-Prothesen

(PIP) an einem periimplantären Plattenepithelkarzinom erkrankte [28] sowie mehrere Fälle nach Silikoninjektion zur Brustaugmentation.

Ätiologie: Die Ätiologie des BIA-SCC ist bei bisher sehr geringer Fallzahl unklar. Histopathologisch liegt eine Plattenepithelmetaplasie der Implantatkapsel mit akuten und chronischen Entzündungsinfiltraten vor. Fokal zeigen sich moderat bis gut differenzierte Plattenepithelkarzinome, in zwei Fällen sarkomatoide Plattenepithelkarzinome [24]. Als Ursprung des Plattenepithels wurden sowohl ein Versprengen von Plattenepithel beim Einbringen der Implantate durch die Hautinzision als auch eine Verletzung des Milchgangsystems postuliert. Vermutet wird außerdem eine Metaplasie des Kapselgewebes durch den chronischen lokalen Entzündungsreiz, der infolge der Fremdkörperimplantation vorliegt [21].

Aufgrund des erheblichen Risikos einer Metastasierung ist die klinische und bildgebende Abklärung der Lymphabflusswege obligat

Diagnostik: Die Patientinnen stellten sich typischerweise mehr als zehn Jahre nach Implantat-basierter Mammaaugmentation mit unilateral auftretenden Schwellungen der Brust und Schmerzen vor. Bei vier von zehn Patientinnen traten Hautalterationen, wie Erytheme oder Verfärbungen, der betroffenen Seite auf [24]. Bildmorphologisch

Tabelle 1 TNM-Klassifikation und Staging von BIA-ALCL (nach [4]).

Tumorausdehnung (T)	T1	T2	T3	T4
	Beschränkt auf das Serom oder die innere Kapsel	frühe Kapselinfiltration	Zellaggregate oder -schichten infiltrieren die Kapsel	Infiltration durch die Kapsel hindurch
Lymphknoten (N)	N0	N1	N2	
	keine Lymphknoten	ein regionaler Lymphknoten	multiple regionale Lymphknoten	
Metastasen (M)	M0	M1		
	keine Metastasierung	Metastasierung in Organe		
Stadium	Definition	Häufigkeit		
IA	T1 N0 M0	35,6 %		
IB	T2 N0 M0	11,5 %		
IC	T3 N0 M0	13,8 %		
IIA	T4 N0 M0	25,3 %		
IIB	T1–3 N1 M0	4,6 %		
III	T4 N1–2 M0	9,2 %		
IV	Jedes T/N M1	0		

lassen sich in Ultraschall- und/oder MRT-Untersuchungen Serome oder Raumforderungen darstellen, wenngleich das Fehlen des bildgebenden Nachweises einer Raumforderung ein BIA-SCC nicht ausschließt. In rund 50 Prozent der vorliegenden Fälle wurden keine Raumforderungen in der Bildgebung gefunden [24]. Aufgrund des erheblichen Risikos einer Metastasierung ist die klinische und bildgebende Abklärung der Lymphabflusswege obligat. Liegt sonographisch ein periimplantäres Serom vor, so wird eine Punktion mit entsprechender zytologischer, mikrobiologischer und immunhistochemischer Aufarbeitung analog zum BIA-ALCL empfohlen. Zusätzlich zu den Markern CD30 und ALK sollten die Antikörper gegen Cytokeratin angefordert werden. Raumforderungen werden mit einer Feinnadel punktiert und histopathologisch evaluiert.

Bei Verdacht auf ein BIA-SCC oder auch entsprechendem Nachweis in der Diagnostik wird zum Ausschluss eines okkulten Primarius beziehungsweise von Fernmetastasen ein Staging durchgeführt, das aufgrund bisher fehlender Leitlinien bei dieser sehr seltenen Erkrankung in einem Tumorboard konsentiert werden sollte. Aus dem gleichen Grund ist zu fordern, dass die gesamte Planung der Diagnostik und Therapie in einem interdisziplinären Tumorboard erfolgt, da für diese Tumorentität aufgrund der Seltenheit bis dato keine standardisierten Untersuchungsalgorithmen vorliegen.

Therapie: Das BIA-SCC zeigt ein hochaggressives Wachstumsverhalten, weshalb es entsprechend radikal behandelt werden muss, um die Prognose zu verbessern. Auf jeden Fall ist eine En-bloc-Resektion der Kapsel-Implantat-Einheit und des Tumors nach onkologischen Kriterien erforderlich. Je nach Lymphknotenbefund wird diese mit einer Sentinel-Lymphonodektomie kombiniert. Nachdem 30 Prozent der betroffenen Patientinnen jedoch eine Tumordinfiltration des Brustdrüsengewebes zeigten und bei 40 Prozent der Fälle zusätzlich eine Invasion der Brustwand vorlag, ist primär zur verbesserten lokalen Kontrolle eine erweiterte Resektion mit subkutaner Mastektomie anzustreben. Adäquate Sicherheitsabstände zur Brustwand sind ohne signifikante Steigerung der Morbidität schwierig zu gewährleisten, so dass im Hinblick auf die in 40 Prozent auftretenden Fernmetastasen adjuvante Therapiemaßnahmen mit Radiotherapie des Tumorbettes, der Brustwand und gegebenenfalls der Lymphabflusswege sowie eine Chemotherapie

in Abhängigkeit von den histologischen Befunden im Tumorboard zu diskutieren sind [24, 25].

BIA-SCC: Hochaggressive, lokal und systemisch schwer zu kontrollierende Tumorerkrankung mit äußerst schlechter Prognose

Prognose: Von den in der Literatur beschriebenen Fällen erhielten zwei von zehn Patientinnen zusätzlich zur operativen Tumoresektion eine adjuvante Bestrahlung des Tumorbettes, eine Patientin eine adjuvante Chemotherapie und drei Patientinnen eine adjuvante Radio-Chemotherapie. Drei Patientinnen verstarben an der systemisch metastasierten Erkrankung, drei Patientinnen waren zum Untersuchungszeitpunkt bei aktiver Tumorerkrankung am Leben, die verbleibenden vier Patientinnen waren tumorfrei oder ohne Follow-up. Zusammenfassend handelt es sich um eine hochaggressive, lokal und systemisch schwer zu kontrollierende Tumorerkrankung mit äußerst schlechter Prognose [24, 25].

Weitere Brustimplantat-assoziierte Lymphome

Zusätzlich zu den BIA-ALCL wurden in den letzten Jahren weitere Lymphome wie beispielsweise das Epstein-Barr-Virus-positive großzellige B-Zell-Lymphom beschrieben, die in Zusammenhang mit Brustimplantaten auftreten. Im Gegensatz zu den BIA-ALCL wurden sie auch bei glattwandigen Implantaten beobachtet. Diese werden anhand einer WHO-Einstufung als „diffuse großzellige B-Zell-Lymphome assoziiert mit chronischer Inflammation“ (DLBCL-CI) klassifiziert. Bisher sind der FDA weniger als 30 Fälle bekannt, oft handelt es sich um Zufallsbefunde im Rahmen einer Implantatentfernung, zum Teil auch im Rahmen einer begleitenden systemischen Erkrankung. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bestehen noch keine einheitlichen Behandlungsempfehlungen. Sie beschränkt sich in vielen Fällen auf eine reine chirurgische En-bloc-Resektion, kann aber auch durch eine Radiotherapie oder Systemtherapie ergänzt werden. Histologisch sehen diese Tumore in der H&E-Färbung dem BIA-ALCL ähnlich und können nur durch zusätzliche immunhistochemische Untersuchungen identifiziert werden (EBER -EBV-encoded RNA), so dass die Kenntnis dieser Erkrankungen notwendig ist, um die korrekte Diagnose zu stellen. Insgesamt scheint die Prognose gut zu sein [29–31].

Brustimplantat-Krankheit (BII)

Definition: Die Brustimplantat-Krankheit (breast implant illness, BII) subsummiert einen unspezifischen Komplex von systemischen Symptomen bei Patientinnen mit Silikon-Brustimplantaten. Das klinische Erscheinungsbild ist sehr variabel. Es sind über 56 unterschiedliche Symptome beschrieben, die von den Patientinnen subjektiv mit den Brustimplantaten assoziiert werden [32, 33]. Die klinischen Manifestationen überschneiden sich teilweise mit dem in der englischen Literatur benannten „*autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)*“, sind aber nicht darauf beschränkt. Am häufigsten werden eine chronische Erschöpfung, Muskel- und Gelenkschmerzen, kognitive Beeinträchtigungen und peripher neurologische Symptome angegeben [34]. Zusätzlich werden in einigen Fällen die diagnostischen Kriterien für Syndrome, wie das chronische Fatigue-Syndrom, für Fibromyalgien oder undifferenzierte Kollagenosen erfüllt [35]. Insgesamt handelt es sich nicht um eine eindeutig definierte medizinische Diagnose, daher ist es bei entsprechenden Symptomen bei Patientinnen mit Brustimplantaten wichtig, andere Erkrankungen – beispielsweise aus dem rheumatischen Formenkreis – auszuschließen.

Epidemiologie: Aufgrund fehlender präziser diagnostischer Kriterien ist es schwer möglich, die genaue Prävalenz der BII anzugeben. In einer niederländischen Studie wurden Patientinnen aus dem Zeitraum 2015–2020 mit Brustimplantaten untersucht, bei denen eine Revisionsoperation vorgenommen wurde [36]. Dabei wurden eine


prospektive und eine retrospektive Kohorte gebildet. Die BII war Revisionsursache in 4,7 bzw. 4,2 Prozent der Fälle bei initial kosmetischer Indikation und in 0,7 bzw. 2,7 Prozent bei Patientinnen nach Implantat-basierter Brustrekonstruktion. Damit war BII Ursache für eine Revision bei 0,1 Prozent aller Frauen mit Brustimplantaten im niederländischen Implantatregister (Dutch Breast Implant Registry; DBIR). Die meisten Revisionen erfolgten hier in den Jahren 2019/2020, so dass dies auch mit der aktuell erhöhten Aufmerksamkeit von Patientinnen und Ärzten korreliert. Zudem werden in anderen Arbeiten deutlich höhere Prävalenzen angegeben. So wurden beispielsweise von Patientinnen nach Augmentation mit Brustimplantaten in 37 bis 70 Prozent der Fälle rheumatische Symptome genannt, obwohl keine rheumatische Erkrankung vorlag [37]. Fryzek et al. verglichen eine Kohorte von Frauen mit Brustimplantaten und nach Mammareduktion. Sie zeigten, dass Frauen mit Brustimplantaten häufiger unspezifische systemische Symptome angeben. Allerdings gelang den Autoren kein Nachweis eines kausalen Zusammenhanges [38, 39]. Gleichfalls besteht kein erhöhtes Risiko für kognitive Einschränkungen im Vergleich zu einem gematchten Kontrollkollektiv [40].

Unspezifische, vielfältige Symptome, uneindeutige Studienlage – Häufigkeit von BII ist unklar

Zusammengefasst ist es aufgrund der unspezifischen Symptome, der unklaren Studienlage und der Vielfalt an Symptomen, bei denen der kausale Zusammenhang


Schärfe im Griff

Griff Nr. 1 / Klinge Fig. 15





scharf, sicher und präzise

**Informationen unter: www.bayha-skalpelle.de
info@bayha-skalpelle.de
 Tel. +49 (0)7461 8711**



Das BAYHA-Skalpell zeichnet sich durch größte Sicherheit in der Handhabung, sehr hohe Schärfe der Klingen, sowie durch exzellente Qualität „Made in Germany“ aus.

C. Bruno Bayha GmbH - Dr. Karl-Storz-Strasse 14 - 78532 Tuttlingen

zu Brustimplantaten nicht immer mit der erforderlichen Sicherheit hergestellt werden kann, momentan nicht möglich die Häufigkeit von BII am Gesamtkollektiv von Patientinnen mit Brustimplantaten exakt darzulegen. Die Angabe von verlässlichen Daten ist in Deutschland zusätzlich erschwert, da noch kein funktionierendes zentrales Implantateregister implementiert wurde, das eine systematische Erfassung von BII gewährleisten würde. Dennoch zeigt die klinische Erfahrung, dass ein bestimmter Anteil von Patientinnen mit Brustimplantaten systemische Symptome angibt, die einen zum Teil erheblichen Leidensdruck bedingen, weshalb das Verständnis für die BII notwendig ist, eine adäquate Beratung erfolgen und gegebenenfalls der Versuch einer Therapie eingeleitet werden sollte.

Ätiologie: Die Ätiologie und die Pathophysiologie der BII sind bisher weitgehend unverstanden. Es gibt allerdings vier wesentliche Hypothesen, die Erklärungsmodelle darstellen, um die Entstehung der BII zu erklären [41]. Da viele Symptome bei Patientinnen mit BII denen von Bindegeweberkrankungen (englisch: Connective tissue disease [CTD]) ähneln, erscheint es sinnvoll die Ätiologie dieser Erkrankungen zu vergleichen. Während ältere Arbeiten keinen Zusammenhang von Brustimplantaten mit CTD nachwiesen [42–45] existieren zwei neuere Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen Brustimplantaten und CTD postulieren, auch wenn diese aufgrund der Methodik möglicherweise einen Bias aufweisen. Watad et al. fanden in einem sehr großen Kollektiv von israelischen Patientinnen mit Brustimplantaten ein erhöhtes Risiko für CTD, vor allem für das Sjögren-Syndrom, die systemische Sklerose und die Sarkoidose [46]. Auch Coroneos et al. dokumentierten erhöhte Raten von Patientinnen mit Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, rheumatoider Arthritis, Totgeburten und Melanomen [41, 47]. Allerdings bilden die Patientinnen mit Brustimplantaten nicht immer das Vollbild einer CTD aus, sondern es sind auch variable Symptomkomplexe möglich, die in der Zusammenschau als ASIA bezeichnet werden [41].

Dabei wird spekuliert, dass Brustimplantate einen chronischen immunologischen Stimulus bilden, der im zeitlichen Verlauf eine Hyperreaktion des Immunsystems induziert, was konsekutiv allergische Reaktionen, Autoimmunerkrankungen, Immundefekte und sogar Lymphome bedingen kann [41, 48]. Aufgrund fehlender Informationen bei geringen Inzidenzen und mangelnder systematischer

Erfassung der diffusen Symptome der BII ist es nicht möglich, die immunologische Hypothese zu verifizieren. Zudem fehlen bis heute objektive Indikatoren, die eine Diagnose oder ein erhöhtes Risiko für eine BII belegen.

Biofilme und die potentielle Toxizität von Silikon sowie anderer Adjuvantien werden ebenfalls als Auslöser diskutiert

Weiterhin wird der Zusammenhang von Biofilmen auf Brustimplantaten als ätiologischer Faktor diskutiert. Studien zeigten, dass bei Frauen nach Implantatentfernung aufgrund einer BII in 68,5 Prozent der Fälle eine positive Mikrobiologie dokumentiert wurde [49]. Lee et al. fanden positive Bakterienkulturen in 36 Prozent von Patientinnen, bei denen eine Implantatentfernung aufgrund von BII vorgenommen wurde, aber nur sechs Prozent in der Kontrollgruppe [50]. Letztlich erklärt aber auch die Biofilm-Hypothese nicht alle Phänomene, da bisher ein kausaler Zusammenhang nicht bewiesen wurde. Da die Biofilmbildung aber auch mit der Kapselbildung und dem BIA-ALCL in Verbindung gebracht wird, ist das Risiko für eine bakterielle Kontamination beim Einbringen von Implantaten prinzipiell zu minimieren [41].

Die potentielle Toxizität von Silikon und anderen Adjuvantien, die bei der Implantatherstellung angewandt werden, sind eine dritte ätiologische Hypothese, die auf der Tatsache basiert, dass beim sogenannten „Silicone bleeding“ auch aus intakten Implantaten Silikonpartikel in das umgebende Gewebe gelangen. So wurden bei Frauen mit Silikonimplantaten in über 90 Prozent Silikonpartikel innerhalb und außerhalb der Implantatkapsel und auch in den regionären Lymphknoten gefunden [51]. Auch Platin, das sich aus den Implantaten auswäscht, wurde in Kapseln von Silikon-basierten Implantaten entdeckt [52]. Allerdings zeigte eine Untersuchung des Gehaltes von Platin in den Haaren von Frauen mit und ohne Brustimplantate und bei Frauen mit und ohne systemische Symptome eines BII keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen [52]. Letztlich ist Silikon nicht vollkommen inert. Dennoch wurde bisher keine Toxizität des Silikons im menschlichen Körper nachgewiesen [53].

Offensichtlich spielen zusätzlich psychologische Faktoren im Gesamtbild der Erkrankung eine Rolle, zumal Patientinnen mit BII unter Angst und Depression leiden können, was eine signifikante Reduktion der Lebensqualität zur Folge haben kann [54–56]. Nicht zuletzt ist

die BII aber auch ein Thema, das in Social Media eine große Aufmerksamkeit erfährt. Derzeit werden gehäuft bei mangelnder wissenschaftlicher Evidenz in sozialen Netzwerken Informationen verbreitet, die Ängste schüren können und zu einer ausgeprägten Wahrnehmung schwer objektivierbarer Beschwerden beitragen. So sind beispielsweise Symptome bei Patientinnen besonders häufig, die sich einer holländischen Stiftung für Frauen mit Symptomen durch Brustimplantate angeschlossen haben [40,

56]. Außerdem wurde beobachtet, dass in sozialen Medien in neun Prozent aller Posts BII und BIA-ALCL in einer Aussage verwendet werden, was darauf hindeuten könnte, dass diese unterschiedlichen Entitäten nicht klar voneinander abgegrenzt werden [41]. Insgesamt könnten falsche Informationen oder unrichtige Einordnungen zu einem Nocebo-Effekt führen, der zur Symptomatik der BII beitragen könnte [57].

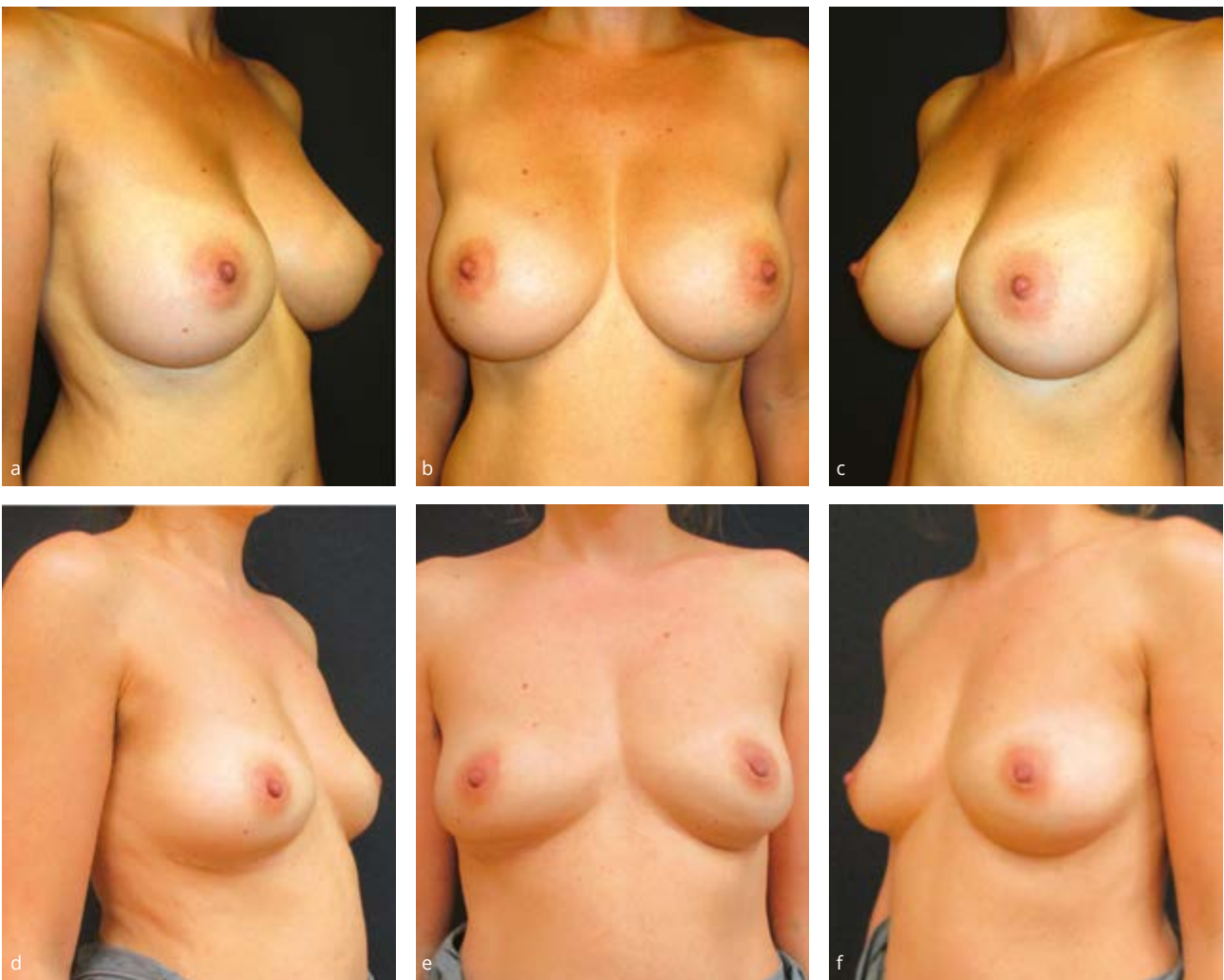


Abbildung 1. Gezeigt wird der präoperative Befund einer 40-jährigen Patientin, die vor acht Jahren eine ästhetische Mammaugmentation mit 265 cc runden Implantaten mit mikrotexturierter Oberfläche erhielt (a-c). Aufgrund eines gestörten Körperempfindens wünschte die Patientin das Entfernen beider Implantate. Nach ausführlicher Aufklärung wurden beide Kapsel-Implantat-Einheiten vollständig entfernt. Zu sehen sind die klinischen Ergebnisse sechs Monate nach Operation (d-f). Die Histologie ergab den Befund einer chronischen Entzündung, kein Hinweis auf „Silikon bleeding“, kein Hinweis auf Malignität.

Diagnostik: Da es sich bei der BII um einen unspezifischen Symptomkomplex handelt und nicht um eine definierte klinische Diagnose, existiert auch kein definierter diagnostischer Pfad. Allerdings benötigen Frauen mit einer BII eine vollständige medizinische Abklärung, um relevante Differentialdiagnosen auszuschließen. Hierbei handelt es sich um Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, beispielsweise eine rheumatoide Arthritis, psychiatrische Leiden, wie Depressionen, oder lokale Probleme an der Brust, wie eine Kapsel fibrose, Serome, oder das BIA-ALCL. Die Symptome des BII sind sehr unterschiedlich und sind in → Tabelle 2 zusammengefasst.

Die entscheidende Frage ist, ob eine Explantation der Silikonimplantate die Symptome der Patientinnen verbessert

Therapie: Viele Patientinnen mit persistierenden Symptomen wünschen die Entfernung der Silikonimplantate (→ Abb. 1). Basierend auf den dargelegten ätiologischen Hypothesen der BII würde eine Explantation der Silikonimplantate einen kausalen Therapieansatz darstellen [41]. Hierbei ist es wichtig, das Ausmaß des Eingriffes genau zu definieren. Die En-bloc-Explantation ist als ein operatives Vorgehen definiert, bei der das Implantat zusammen mit der körpereigenen Kapsel als Einheit entfernt und Letztere während der Operation nicht eröffnet wird. Bei der Explantation mit totaler Kapsulektomie werden das Implantat und die Kapsel ebenfalls vollständig entfernt, wobei die Kapsel eröffnet werden kann. Weiterhin werden Explantationen mit partieller Kapsulektomie oder nur mit Kapsulotomie unterschieden [39]. Die entscheidende Frage ist, ob eine Explantation der Silikonimplantate die Symptome der Patientinnen verbessert. Hier zeigen zahlreiche Studien, dass in einem signifikanten Anteil der Patientinnen (50–96%) nach Explantation eine Verbesserung der Symptomatik eintritt [49, 50, 58–61] und dieser Effekt auch über ein bis sechs Monate anhält [56, 60]. Bird et al. untersuchten die Ergebnisse nach Implantatentfernung bei 109 Frauen mittels eines eigens entwickelten ASIA-Scores, aber auch mittels Breast-Q und dem Lebensqualitätsfragebogen SF-36. Nach Explantation verbesserten sich alle drei Scores unabhängig davon, ob eine partielle oder totale Kapsulektomie durchgeführt wurde [62]. Dabei zeigt sich zusätzlich, dass die En-Bloc-Implantatentfernung einer konservativen Therapie überlegen zu sein scheint. So führte bei Patientinnen mit BII die operative

Tabelle 2 Die häufigsten Symptome, die im Rahmen einer BII angegeben werden [62].

Hauptsymptome	Zusätzliche Symptome
chronische Erschöpfung (Fatigue)	Nachtschweiß Depressive Verstimmung
Myalgie	Brustschmerzen Nahrungsmittelunverträglichkeiten
Arthralgie	Allergien Reizbarkeit
Gedächtnisverlust	Alopezie Hauterscheinungen
Wortfindungsstörungen	Rücken-/Nackenschmerzen Pilzinfektionen
Fieber/Sicca-Syndrome	Kalte Hände/Finger Schilddrüsenerkrankungen „Brain fog“

Therapie mit Implantatentfernung und Kapsulektomie in 55 Prozent zu einer Symptomreduktion im Vergleich zu konservativen Behandlungsmaßnahmen, die nur in 41 Prozent eine Beschwerdelinderung erbrachten. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass es in beiden Gruppen Patientinnen mit Beschwerdezunahme gab, insbesondere bei mehr als zehn Jahre zurückliegenden Implantationen [35]. Zusammengefasst scheint trotz der noch schlecht definierten Ätiologie der BII und fehlender Nachweise eines kausalen Zusammenhangs mit Brustimplantaten, die Explantation bei vielen Patientinnen eine Symptomverbesserung zu erzielen. Aus diesem Grund sollte eine Explantation der Implantate bei BII erwogen und angeboten werden. Die Patientinnen wünschen meist eine En-bloc-Explantation. Ob diese anderen Therapien, wie der partiellen Kapsulektomie überlegen ist, ist derzeit unklar; daher sollte dies gemeinsam mit den Patientinnen sorgfältig gegenüber den Risiken ausgedehnter Eingriffe abgewogen werden.

Aktuell treten gehäuft Klagen von Patientinnen auf, die sich über die Entitäten BII, BIA-ALCL und BIA-SCC im Vorfeld einer OP nicht ausreichend informiert fühlen

Silikonbrustimplantate werden sowohl für ästhetische als auch für rekonstruktive Eingriffe eingesetzt. Die Sicherheit moderner Implantate als Medizinprodukt ist sehr hoch. Trotzdem entwickeln viele Patientinnen Komplikationen, wobei lokale Probleme die systemischen Folgen deutlich überwiegen [36]. Dennoch sind systemische Nebenwirkungen im Sinne eines BII ebenso wie

Brustimplantat-assoziierte Malignome zunehmend im öffentlichen Diskurs, so dass es für die Anwender von Brustimplantaten wichtig ist, diese Erkrankungen einzuordnen und die betroffenen Patientinnen entsprechend aufzuklären und zu beraten. Aktuell treten gehäuft Klagen von betroffenen Patientinnen auf, die sich über die Entitäten BII, BIA-ALCL und BIA-SCC im Vorfeld einer Operation nicht ausreichend informiert fühlen. Aus diesem Grund wurden das BIA-ALCL und das BII bereits 2018 in standardisierte Aufklärungsbögen aufgenommen. Das BIA-SCC wird entsprechend folgen. Insgesamt kann nur angeraten werden, Patientinnen präoperativ offen auf diese – sehr seltenen – Erkrankungen hinzuweisen und dies auch entsprechend zu dokumentieren. Beim BIA-ALCL sollte auch zu Risiken bei texturierten versus glatten Implantatoberflächen Stellung genommen und dann gemeinsam mit den Patientinnen eine individuelle Entscheidung getroffen werden.

Stellen sich Patientinnen mit Brustimplantaten und unklaren Symptomen und insbesondere Seromen vor, muss unbedingt an das BIA-ALCL gedacht und die beschriebenen diagnostischen Pfade eingehalten werden. Bei entsprechend früher Diagnose ist die Prognose der Erkrankung gut, weshalb die adäquate Therapie auf keinen Fall verzögert werden sollte. Gleiches gilt auch für die selteneren B-Zell-Lymphome, die in Assoziation mit Brustimplantaten auftreten können, und die v.a. histologisch von den BIA-ALCL abgegrenzt werden müssen. Das BIA-SCC ist eine weitaus seltenere und schwerwiegende Erkrankung mit schlechter Prognose, so dass zeitnah eine interdisziplinäre und in Tumorboards abgestimmte Therapie umzusetzen ist.

Die BII ist keine klar definierte medizinische Diagnose und kausale pathophysiologische Zusammenhänge konnten bisher nicht nachgewiesen werden. Zunächst muss eine subtile differentialdiagnostische Abklärung erfolgen, bevor bei einer Implantat-Explantation mit Kapsulektomie

In Kürze Die Mammaaugmentation ist weltweit einer der häufigsten ästhetischen Eingriffe. Ebenso hat die Brustrekonstruktion mit Implantaten einen hohen Stellenwert, deren perioperative Morbidität prinzipiell gering ist. Nichtsdestotrotz werden Mammaimplantate in seltenen Fällen mit schweren Folgeerkrankungen in Zusammenhang gebracht. Die Kenntnis der Erkrankungen des Brustimplantat-assoziierten anaplastisch großzelligen Lymphoms und anderer Lymphome, des Brustimplantat-assoziierten Plattenepithelkarzinoms und der Brustimplantat-Krankheit sind für plastische Chirurgeninnen und Chirurgen unerlässlich, um Patientinnen für Brustimplantate sowohl umfassend zu beraten und aufzuklären als auch diese Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und dann die erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Schritte einzuleiten.

erwogen werden sollte, welche die systemischen Symptome zumindest partiell lindern kann. Hier sollten die Risiken hinsichtlich Ästhetik und möglicher Komplikationen sorgfältig gegenüber dem potentiellen Nutzen abgewogen werden. Dies gilt auch für die Art und Durchführung der Kapsulektomie, da bisher nicht abschließend geklärt werden konnte, ob eine En-bloc-Kapsulektomie anderen Formen wie der totalen oder partiellen Kapsulektomie überlegen ist [62].

Literatur

Das Literaturverzeichnis zum Beitrag finden Sie unter www.kaden-verlag.de → Publikationen → Zeitschriften → Chirurgie → Plastische Chirurgie

Prof. Dr. med. Thomas Kremer
Klinik für Plastische und Handchirurgie
mit Schwerbrandverletzentrum
Klinikum St. Georg
Delitzscher Straße 141, 04129 Leipzig
thomas.kremer@sanktgeorg.de