

**Silikongel-gefüllte Brustimplantate der Firma Poly Implant Prothèse (PIP)
Sachstandsbericht der Direction générale de la santé und der Afssaps –
Auszug**

**Inoffizielle Übersetzung des BfArM – im Zweifelsfall gilt der Text der
französischen Originalfassung**

**V. Zusammenfassung der verfügbaren toxikologischen Angaben zu den
Silikongelen, die zur Füllung der Brustprothesen des Unternehmens Poly
Implant Prothèse verwendet wurden**

Inhaltsverzeichnis



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTE

Le Ministre

Unsere Zeichen: cab/CR/

PARIS, DEN 07. DEZ. 2011

BETRIFFT: Sachstandsbericht über alle bei dem Unternehmen Poly implant prothèse (PIP) durchgeführten Kontrollen

Die Afssaps hat eine anomale Zunahme der Zahl vorzeitiger Rupturen festgestellt, die bei Prothesen beobachtet wurden, die mit Silikongel vorgefüllt und von dem Unternehmen Poly implant prothèse (PIP) im letzten Quartal des Jahres 2009 hergestellt worden waren.

Eine Begehung der Räumlichkeiten der Firma PIP vom 16. bis 18. März 2010 wurde durchgeführt: Die gesammelten Elemente haben gezeigt, dass Implantate mit einem anderen als dem Gel gefüllt waren, das die Firma beim Inverkehrbringen und in den Herstellungsunterlagen deklariert hat.

Die Schlussfolgerungen aus dieser Inspektion mündeten somit in einer gesundheitspolizeilichen Entscheidung der Afssaps am 29. März 2010, als sie das Inverkehrbringen, den Vertrieb, den Export und die Verwendung von mit Gel vorgefüllten PIP-Brustimplantaten aussetzte.

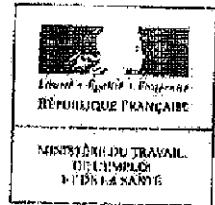
Ohne in anhängige strafrechtliche Untersuchungen eingreifen zu wollen, wünsche ich einen vollständigen Bericht über die Kontrollen, die die Gesundheitsbehörden bei dem Unternehmen Poly implant prothèse (PIP) seit seiner Gründung durchgeführt haben, sowie über die Maßnahmen, die im Ergebnis dieser Inspektionen getroffen wurden.

Ich danke Ihnen dafür, dass Sie mir diesen Bericht bis spätestens Ende Januar 2012 vorlegen.

Xavier BERTRAND

Monsieur Jean-Yves GRALL
Directeur Général de la Santé
14 avenue Duquesne
75007 PARIS

Monsieur Dominique MARANINCHI
Directeur Général de l'Afssaps
143-147 Boulevard Anatole France
93285 Saint-Denis cedex



Paris, 01 FEB 2012

SECRETARIAT D'ETAT A LA SANTE
Direction générale de la Santé
Le Directeur général

AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE
DES PRODUITS DE SANTE
Lé Directeur général

Herrn Minister für Arbeit, Beschäftigung
und Gesundheit

Sehr geehrter Herr Minister,

Mit Schreiben vom 7. Dezember 2011 haben Sie uns um eine vollständigen Bericht über die Kontrollen gebeten, die die Gesundheitsbehörden bei dem Unternehmen Poly implant prothèse (PIP) durchgeführt haben, sowie über die Maßnahmen, die im Ergebnis dieser Inspektionen getroffen wurden.
Um diese Untersuchung mit Fakten zu belegen, beruht die angewandte Methode auf Erkenntnissen, die in den Archiven des Ministeriums und der AFSSAPS gewonnen wurden.

Wir bitten Sie um die Kenntnisnahme aller dieser Bestandteile, die in dem hier beigefügten Bericht zusammengeführt wurden.

Nach einer Übersicht über die Regelungsinstrumente und den Aufbau der Verwaltungsbehörden und der Einrichtungen der ästhetischen und rekonstruierenden Chirurgie beinhaltet dieser Bericht eine detaillierte chronologische Untersuchung, eine Datenanalyse der Vorkommnisse bei Medizinprodukten, die Einzelheiten der Begehungen durch die Gesundheitsbehörden, die Zusammenfassung der verfügbaren toxikologischen Angaben zu den Silikongelenken, die ab 2010 zur Füllung verwendet wurden, und die internationalen Auswirkungen dieses Vorgangs.

Die wichtigsten Feststellungen aus dieser Untersuchung veranlassen uns, mehrere Vorschläge zu formulieren, die auf die Zukunft gerichtet sind und die Sicherheit der Anwendung dieser Medizinprodukte verbessern helfen.

Wir versichern Sie, sehr geehrter Herr Minister, des Ausdrucks unserer Hochachtung.

Le Directeur Général de la Santé
Dr Jean-Yves GRALL

Le Directeur Général
Pr Dominique MARANINCHI

8 AVENUE DE SEGUR – 75007 PARIS
145-147 BOULEVARD ANTOLE. FRANCE - 93285 SAINT DENIS CEDEX

.....	3.
Einleitung	4
I.	
In der Anzeige vom 22. Mai 2007 gibt der Chirurg an, dem Vertreter der Firma PIP das Implantat zurückgegeben zu haben	85
- 2008 und 2009 wird eine wachsende Zahl von Meldungen zu PIP-Prothesen durch im Gesundheitswesen Tätige mit Warnmeldungen in Zusammenhang gebracht	88
A. Einleitung	123
B. Physikalisch-chemische und mechanische Eigenschaften der Mamma-Prothesen	124
B.1. Ausgangsstoffe	124
B.2. Mechanische Tests und physikalisch-chemische Analysen.....	126
B.3. Schlussfolgerung.....	129
C. Toxikologische Untersuchungen der Endprodukte	130
C.1. Toxikologische Tests der Konformitätsdokumentation des NUSIL-Gels	130
C.2. Toxikologische Tests der PIP-Gele	135
C.3. Zusammenfassende Tabellen der Studien an den PIP-Gelen	141
D. Allgemeine Schlussfolgerung	143
E. Literatur	150

Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Formulierungsbeispiele der Gele PIP1 und PIP2	125
Tabelle 2: Zusammenfassung der verwendeten Ausgangsstoffe	126
Tabelle 3: Mechanische Tests	127
Tabelle 4: Toxikologische Tests, durchgeführt 2003 mit dem NUSIL-Gel MED3-6300 (Ref. GB-052 condition A) von NAMSA (OH, USA) [7]	132
Tabelle 5: Toxikologische Tests, durchgeführt 1994 mit dem NUSIL-Gel MED-6400 (Ref. BL-036) von NAMSA (OH, USA) [9]	134
Tabelle 6: Zusammenfassung der Studien zu den PIP-Füllgelen - Schwerpunkt Gele	144
Tabelle 7: Zusammenfassung der Studien über die PIP-Füllgele - Schwerpunkt Studien.....	147

Abkürzungen

AC	Chromosomenaberrationen
ATG	Thermogravimetrische Analyse
CG/SM	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
CLHP	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
DMSO	Dimethylsulfoxid
Hb	Hämoglobin
HS	Sesamöl
IC	intrakutan
ID	intradermal
IM	intramuskulär
INSA	Institut National des Sciences Appliquées
IP	intraperitoneal
IV	intravenös
LNE	Laboratoire national de métrologie et d'essais
LS	glatte Prothesen
MX	mikrotexturierte Prothesen
NCE	normochromatische Erythrozyten
NS	nicht statistisch signifikant
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
PCE	polychromatische Erythrozyten
PEG	Polyethylenglykol
PIP	Société Poly Implant Prothèse oder mit Bezug auf dieses Unternehmen
RMN	Kernspinresonanz
SC	subkutan
SEC	sterische Ausschlusschromatographie
TX	texturierte Prothesen
USP	US-Pharmacopoeia

A. Einleitung

Infolge eines Anstiegs der Zahl von Rupturen von Mamma-Prothesen des Herstellers Poly implant prothèses (PIP) wurde im März 2010 eine Begehung der Räumlichkeiten des Unternehmens durchgeführt. Sie hat die Substitution der Ausgangsstoffe offenbart, die für die Herstellung des Füllgels der Mamma-Implantate aus Silikongel verwendet wurden.

Diese Inspektion ließ insbesondere die Feststellung einer Substitution der Ausgangsstoffe NUSIL zu, aus denen das Füllgel der Silikon-Mamma-Prothesen besteht, die in der Dokumentation für die CE-Kennzeichnung eingetragen sind, durch andere Ausgangsstoffe, die nicht in die Dokumentation für die CE-Kennzeichnung eingetragen sind. Diese Ausgangsstoffe, geliefert von den Firmen BLUESTAR und MOMENTIVE sind nicht für die medizinische Verwendung vorgesehen.

Im Nachgang dieser Inspektion hat die Afssaps Analysen der Implantate, der Füllgemische und der Ausgangsstoffe durchgeführt und auf Verlangen der Justizbehörden³⁶ durchführen lassen, die in den Räumen der Firma PIP und von den Proben entnommen wurden, die die Hersteller der Ausgangsstoffe geliefert haben. Die Analyse dieser amtlich versiegelten Proben hatte zum Ziel, einerseits die Substitution der eingesetzten Ausgangsstoffe zu dokumentieren, und andererseits die Konformität mit den internationalen Normen und Standards zu messen, die für das Inverkehrbringen von Mamma-Prothesen gelten (mechanische Eigenschaften und Biokompatibilität).

2011 wurden auf Initiative der Afssaps außerhalb des amtlichen Rahmens ergänzende physikalisch-chemische Tests und Untersuchungen der Biokompatibilität an neuen Proben aus den Vorräten der Firma PIP durchgeführt.

Ziel dieses Teils des Berichts ist, eine Bilanz der Daten aus den biologischen Analysen zur Biokompatibilität zu ziehen, die man anhand der Proben durchführte, die nach der Begehung von März 2010 genommen wurden. Die Ergebnisse dieser Analysen erreichten die Afssaps zwischen September 2010 und Dezember 2011 etappenweise.

³⁶ Anordnung vom 31. Mai 2010

B. Physikalisch-chemische und mechanische Eigenschaften der Mamma-Prothesen

B.1. Ausgangsstoffe

B.1.1 Hüllen

Bei der Begehung der Räume des Unternehmens im März 2010 wurde den Inspektoren gegenüber angegeben, dass:

- die Hüllen aus den Ausgangsstoffen NUSIL (MED 3 6400) gemäß der technischen Dokumentation für die CE-Kennzeichnung hergestellt würden. Die späteren Analysen haben diese Behauptungen nicht bestätigt;
- die ab dem zweiten Halbjahr 2007 hergestellten Hüllen hätten keine Schutzschicht aus NUSIL MED 3 6600³⁷, was mit den späteren Analysen übereinstimmt.

B.1.2 Füllgele

B.1.2.1 Arten von Füllgelen

Es konnte ermittelt werden, dass die Firma PIP mehrere Füllgele verwendet hat, wie nachstehend beschrieben.

Das Gel NUSIL (MED 3 6300)

Es handelt sich um das „offizielle“ Gel, das für diese medizinische Anwendung formuliert und in der technischen Dokumentation für die CE-Kennzeichnung deklariert wurde. Es besteht aus zwei Komponenten (A) und (B), die der Hersteller der Prothesen in einem vorgeschriebenen Verhältnis von 3A/1B nach einer vom Lieferanten NUSIL festgelegten Anweisung mischen muss. Jede dieser Komponenten enthält reaktive Bestandteile, insbesondere einen Katalysator auf der Grundlage von Platin, der bei Kontakt eine Polymerisationsreaktion auslöst. Sie enthalten außerdem ein nicht-reaktives Öl, das in dem Netzsystem „gefangen“ ist und so ein Gel bildet.

Die von PIP substituierten Gele

Im Nachgang zu der Begehung von März 2010 hat die Firma PIP angegeben, zwei PIP-Formulierungen von Gelen zur Herstellung des Füllgels der Prothesen verwendet zu haben: ein so genanntes Füllgel PIP1, das vor 2008 benutzt wurde, und ein so genanntes Gel PIP2, das nach 2008 verwendet wurde. Diese beiden Gel-Formulierungen bestehen aus den gleichen Ausgangsstoffen der beiden verschiedenen Lieferanten (BLUESTAR und MOMENTIVE), wie nachstehend aufgeführt, aber in unterschiedlichen Anteilen eingesetzt.

- Silikonöl mit Trimethylen der Marke SILOP (W1000) oder RHODORSIL (H47V1000). Dieses Öl macht angeblich mindestens 90 % des Gels aus, es ist chemisch inaktiv und bewirkt keine Polymerisation. PIP habe zwei verschiedene Bezugsquellen bei Händlern chemischer Produkte für die Industrie.
- Vinylterminiertes Silikonöl SILOP (U 165)

Dieses Öl enthält die Vinyl-Funktionen, die in Anwesenheit eines Katalysators reagieren können, um sich in einem Vernetzungsprozess zusammenzufügen. Es sei zu 8 % in den von PIP gefertigten Gemischen zur Herstellung des Füllgels vorhanden.

- RHODORSIL RTV (141 A und B)

Diese Verbindung ist ein Vernetzungsgemisch, das man vor allem in der Elektronik zum Schutz von Bauteilen verwendet. Sie setzt sich aus den Bestandteilen A und B zusammen und enthält Harze und reaktive Silikonöle mit einem Polymerisationssystem mit Platin. Hier handelt es sich um ein formuliertes Produkt zur alleinigen Verwendung, nicht um einen Ausgangsstoff, der für eine Formulierung eingesetzt wird. Das vom Hersteller angegebene

³⁷ Mit Phenyl substituierte Schutzschicht, die die Dichte der Hülle verstärkt und die Gefahr vermindert, dass Füllgel durch die Hülle dringt

Verhältnis beträgt 10A/B. Es ist in sehr geringen Mengen in den PIP-Mischungen enthalten (in der Größenordnung von 1 bis 2 %) und spielt als Netzbildner eine Rolle.

B.1.2.2. Formulierung der PIP-Gele

Nach der Begehung wurden die Formulierungen der beiden Füllgel-Arten für die von der Firma PIP hergestellten Mamma-Prothesen (PIP1 und PIP2) von der Firma PIP übergeben.

Die Firma PIP legte dar, dass bei der Produktion kein schriftlich fixierter Ablauf für die Herstellung der Gele existiere³⁸

Tabelle 1: Formulierungsbeispiele der Gele PIP1 und PIP2

Ausgangsstoff		PIP 1	PIP 2
Silikonöl	mit	Trimethylen 29 kg	29 kg
(SILOP W1000 oder RHODORSIL H47V1000)			
SILOP U165		1,350 kg	2,680 kg
RHODORSIL RTV 141 Teil A		350 g	140 g
RHODORSIL RTV 141 Teil B		65 g	140 g

Quelle: von der Afssaps erarbeitete Tabelle auf der Grundlage der von der Firma PIP übermittelten Daten³⁸

B.1.2.3. Zusammenfassung

Die Hüllen: wurden aus den Ausgangsstoffen NUSIL hergestellt. Es gibt einen Unterschied zwischen denen, die vor und nach Mitte des Jahres 2007 hergestellt wurden und eine Schutzschicht haben oder nicht.

Die Füllgele: Die Firma PIP verwendete ein Gel NUSIL und ein PIP-Gel, für das es nach Angaben des Unternehmens PIP die Formulierungen PIP 1 und PIP 2 gäbe. Das PIP-Gel sei aus drei Arten reaktiver Stoffe hergestellt worden, d. h. ein inaktives Öl mit Trimethylen (zwei Bezugsquellen), ein reaktives Öl und ein Vernetzungsgemisch (siehe Abbildung 1 und Tabelle 2). Die Anteile dieser Ausgangsstoffe waren unterschiedlich, und es gab keinen schriftlichen Ablauf für den Herstellungsprozess des PIP-Gels.

³⁸ Vgl. Fax der Firma PIP vom 25.03.2010

Abbildung 1 : Änderungshistorie

Herstellungs-jahr	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Bezug										
LS - glatt	PIP1						PIP2			
TX - texturiert	PIP1						PIP2			
MX – mikro-texturiert				PIP1			NUSIL			

Quelle: von der Afssaps erarbeitete Zusammenfassung auf der Grundlage der bei der Begehung erhaltenen Daten und bei der streitigen Erörterung mit der Firma über die Entscheidung vom 29. März 2010 [1]

Tabelle 2: Zusammenfassung der verwendeten Ausgangsstoffe

Lieferant	NUSIL (CE-Dokumentation)	SONSTIGE	
		MOMENTIVE ^a	BLUESTAR ^b
Füllgel	MED 3 6300 (Verhältnis 3A/1B)	SILOP W1000	RHODORSIL H47V1000
		SILOP U165	
			RHODORSIL RTV (141A und B - Verhältnis 10A/1B)
Hülle	MED 3 6400 (Verhältnis 1A/1B)		
Sperrsicht (-> Mitte 2007)	MED 3 6600		

^a Händler Brenntag; ^b Händler Gaches

Quelle: von der Afssaps erarbeitete Zusammenfassung auf der Grundlage der bei der Begehung erhaltenen Daten und bei der streitigen Erörterung mit der Firma über die Entscheidung vom 29. März 2010 [1]

B.2. Mechanische Tests und physikalisch-chemische Analysen

B.2.1 Mechanische Tests

Die Konformitätstests der PIP-Prothesen mit der Norm NF EN ISO 14607 wurden durch das Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE) an Prothesen aus den Produktionszeiten der Gele PIP1 und PIP2 [2] ausgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Mechanische Tests

Art des Tests	Ergebnisse nach Prothesen-Typ	
	texturiert	glatt
Tests zur Unversehrtheit der Hülle		
• Bruchdehnung	nicht normenkonform	an der Grenze der Konformität
• Remanenz unter Zug	normenkonform	normenkonform
Tests zur Festigkeit des Implantats		
• Ermüdungsfestigkeit	normenkonform	normenkonform
• statische Bruchfestigkeit	Die Norm definiert hier kein Leistungskriterium; die texturierten Implantate haben eine mittlere Bruchfestigkeit, die über den glatten Implantaten liegt	

Quelle: Afssaps nach den Ergebnissen des LNE-Berichts [2]

B.2.2 Physikalisch-chemische Analysen

Diese Analysen wurden vor allem durchgeführt, um die Ausgangsstoffe zu identifizieren, die für die Herstellung der Füllgele der Prothesen benutzt wurden, um die Abweichungen von den Konformitätsunterlagen zu dokumentieren, die eine Füllung mit NUSIL-Gel vorsahen. Sie erbrachten Informationen über das physikalische und mechanische Verhalten des Gels. Die Tests wurden nicht nur an den fünf Prothesen ausgeführt, die bei der Begehung im März 2010 entnommen wurden, sondern auch an solchen, die im Nachgang zu der Inspektion beschlagnahmt wurden und zu verschiedenen Prothesenarten und Herstellungszeiträumen gehören, so dass NUSIL-Gele, die als „PIP1“ und „PIP2“ gekennzeichnet waren, dabei waren, und es gab Tests mit beschlagnahmten Gelen aus dem Raum, in dem die Gemische zubereitet wurden, sowie mit den Ausgangsstoffen.

B.2.2.1 Durchgeführte Analysen

a) Untersuchungen durch die Laboratorien der Afssaps

- ✓ Identifizierung der Ausgangsstoffe für die Herstellung der Füllgele
 - Bestimmungen des Mittelwerts der molaren Masse und des Dispersionsindexes der Polymere mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (CLHP) [3]
 - Identifizierung und Dosierung der Silikone mit geringer molarer Masse ³⁹mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (CG/SM) gegenüber Referenzstandards [3]
- ✓ Untersuchung des Aussalzens des Silikons durch die Prothese
 - Aussalzen von Silikon mittels Emissionsspektrometrie nach Norm NF/EN/ISO 14607/2009 [3]
 - Bestimmung der Transsudation (vgl. Norm ASTM F703/2007), mit der sich der Massegewinn der Silikonscheibe verfolgen lässt, die sich im Aussickern der untersuchten Prothese über einen Zeitraum von acht Wochen äußert [4]
- b) Untersuchungen an der Ecole de Chimie de Montpellier / INSA de Lyon
 - ✓ Vergleich der beschlagnahmten Stoffe mit den Referenzprodukten und Bestimmung der Unterschiede in der chemischen Struktur

³⁹ Die Ausgangsstoffe und die Füllgele wurden miteinander verglichen, vor allem durch die Bestimmung ihres Gehalts an Silikonen mit geringer molarer Masse. Dieses Vorgehen ist berechtigt, denn es geht um die Spezifikation des Ausgangsstoffs NUSIL für das Füllgel (<50 ppm) und wegen ihres toxischen Potenzials (z.B. ist D4 als CMR-Stoff, Kategorie 2, eingestuft, H361f kann nach der CLP-Verordnung 1272/2008 vermutlich die Fruchtbarkeit schädigen) NUSIL

- Unvernetzte Ausgangsstoffe: Analyse mittels sterischer Ausschlusschromatographie (SEC), mittels Kernspinresonanz (RMN) und mit thermogravimetrischer Analyse (ATG) [5]
- Vernetzte Produkte: Analyse mit ATG und in bestimmten Fällen mit RMN [5]
- ✓ Rheologische Untersuchungen (Untersuchung der Topologie des Netzes und der Viskoelastizität der Füllgele) an 5 Proben verschiedener Prothesenarten und Herstellungszeiträume, so dass man die Gele NUSIL, PIP1 und PIP2 hatte[6]

B.2.2.2. Wichtige Schlussfolgerungen

Die physikalisch-chemischen Analysen der verschiedenen PIP-Prothesen haben Resultate gezeigt, die sich bei den Chargen unterschieden und zweifellos gleichzeitig von den Eigenschaften der verwendeten Ausgangsstoffe (inaktives Öl) und dem nicht beherrschten Herstellungsverfahren abhängen. Die Profile der sterischen Ausschluss-CLHP und der CG/SM lassen den Schluss zu, dass die Prothesen PIP1 und PIP2 nicht mit NUSIL-Gel gefüllt sind und eine große Variabilität zwischen den Chargen zeigen.

So hat die DLC in ihrem Bericht darauf hingewiesen, dass die sterische Ausschluss-CLHP die Differenzierung zwischen dem NUSIL-Gel und den PIP1- und PIP2-Gelen durch Analyse der großen molaren Massen zulässt und die CG/SM die Differenzierung des PIP2-Gels gegenüber den NUSIL- und PIP1-Gelen durch Analyse der Moleküle mit geringen Molmassen ermöglicht (D4, D5 und D6 sind nur im Gel PIP2 vorhanden). Diese beiden Methoden wurden ergänzend eingesetzt, um die verschiedenen Gele in den Prothesen zu beschreiben[3].

Die Analysen haben jedoch ein als „PIP1“ gekennzeichnetes Gel gefunden, das ein „PIP2“-Profil aufweist, wofür zwei Erklärungen möglich sind:

- Kennzeichnungsfehler, d. h. ein mit „PIP1“ bezeichnetes Gel, das tatsächlich ein „PIP2“-Gel gewesen ist und deshalb bei diesen Tests ein PIP2-Profil aufweist;
- Eine Änderung der Formulierung selbst in den Zeiten, in denen das Unternehmen PIP angeblich nur Gele der Typen PIP1 und PIP2 herstellte. Die Verwendung des einen oder anderen der Silop-Öle W 1000 (Baysilone) der Firma Momentive und des Öls H47V1000 der Firma Bluestar, die quantitativen Formulierungsunterschiede zwischen den Gelen PIP1 und PIP2 und der Mangel an Genauigkeit in der Produktion bewirken eine Heterogenität der physikalisch-chemischen Eigenschaften der PIP-Gele. Das wäre konsistent zu den thermogravimetrischen Analysen⁴⁰, mit denen man die NUSIL-Gele von den von PIP zubereiteten (PIP1 und PIP2) unterscheiden konnte, nicht aber die Gele PIP1 und PIP2 voneinander [5]. Das ist auch konsistent mit den Rheologie-Untersuchungen, die auf eine sehr große Vielfalt schließen lassen, die nicht auf nur eine Produktionsserie verweisen kann[6].

Ausgehend von den getesteten „NUSIL“-Proben scheint das NUSIL-Gel alleine und ohne eine Spur der Verwässerung mit einem anderen Ausgangsstoff eingesetzt worden zu sein. Alle getesteten NUSIL-Gemische zeigen eine effiziente Vernetzung.

Die Formulierung der PIP-Mischungen, die im Mischaum und in den Prothesen gefunden wurde, ist kaum oder gar nicht vernetzt. Die erzielte Konsistenz hängt mit einer Viskosifizierung zusammen, die durch das SILOP U165 entstanden ist.

Die Ergebnisse der Analyse der rheologischen Eigenschaften verschiedener Proben bestätigen, dass es eine große Variabilität unterschiedlicher mit PIP-Gel gefüllter Implantate hinsichtlich des Aussehens, der Alterung und des rheologischen Verhaltens gibt, die sich

⁴⁰ Bericht der ENSCM vom 06.10.2010 über die Konformität von mit Silikongel gefüllten Mamma-Implantaten

voneinander und im Vergleich zu einem NUSIL-Gel unterscheiden. Das stützt also die Resultate aus den anderen Tests. Die Untersuchungen zum Aussalzen des Silikons durch die Mamma-Prothesen zeigen, dass sich die Freisetzung von Silikon nach durchschnittlich 60 Tagen stabilisiert. Die Aussalzungsmengen von Silikonen waren bei den Prothesen am größten, die nach 2007 hergestellt wurden, wahrscheinlich, weil dann die Sperrsicht fehlte.

B.3. *Schlussfolgerung*

Die physikalisch-chemischen Analysen der Prothesen, die am Standort des Unternehmens Poly Implant Prothèses beschlagnahmt wurden, lassen die Bestätigung zu, dass es ein Füllgel gibt, das von anderer Art als in der Dokumentation für die CE-Kennzeichnung deklariert („NUSIL“-Gel) ist. Die Analyseergebnisse und die Beobachtung der Textur der Gele, die aus den Prothesen extrahiert wurden, zeigen, dass die Formulierungen der „PIP“-Gele hinsichtlich der Vernetzung, der Reproduzierbarkeit und der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Gele von schlechter Qualität sind (insbesondere wegen des hohen Gehalts an Siloxanen D4 bis D13).

Die mechanischen Tests haben die Nichtkonformität mit der Norm beim Zerreißdehnungstest der texturierten Prothesen gezeigt und allgemein eine mindere Qualität der texturierten Implantate gegenüber den glatten Implantaten, die zudem eine heterogene Qualität aufweisen.

Die Inspektionsdaten und die mechanischen und physikalisch-chemischen Untersuchungen der Ausgangsstoffe, der Füllgele und der Fertigprodukte zeigen somit:

- Eine Nichtkonformität gegenüber dem in der Dokumentation zur CE-Kennzeichnung deklarierten Gel.
- Eine geringere als die erwartete Qualität hinsichtlich der Vernetzung, der mechanischen Festigkeit und der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Gele.
- Eine erhebliche Heterogenität der Prothesen-Chargen untereinander, verbunden mit dem Fehlen einer Nachvollziehbarkeit des Herstellungsverfahrens, was es unmöglich macht, ein konkretes physikalisch-chemisches und mechanisches Verhalten mit einem bestimmten Herstellungsjahr oder Prothesentyp in Zusammenhang zu bringen. Durch diese Heterogenität wird jede Nachverfolgbarkeit illusorisch.

C. Toxikologische Untersuchungen der Endprodukte

C.1. Toxikologische Tests der Konformitätsdokumentation des NUSIL-Gels

C.1.1 Füllgel NUSIL MED3-6300

Der Master File des Füllgels MED3-6300 des Unternehmens NUSIL Silicone Technology weist Toxizitätsuntersuchungen aus, die im Rahmen der Evaluierung der Biokompatibilität des Stoffes durchgeführt wurden [7]. Sie wurden 2003 durch das Unternehmen NAMSA (USA) an dem Gel mit der Referenz-Nr. GB-052 condition A und an Auszügen dieses Gels vorgenommen, die mit Hilfe verschiedener polarer oder unpolarer Extraktionsmittel gewonnen wurden. Das Unternehmen NAMSA erklärt, dass diese Untersuchungen gemäß der guten Laborpraxis abgelaufen sind. Sie sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Nach diesen Studien zeigen die mit Hilfe polarer und nichtpolarer Stoffe gewonnenen Auszüge des NUSIL-Gels im Ames-Test kein mutagenes Potenzial an Prokaryoten und *in vitro* auch kein hämolytisches Potenzial. Bei Mäusen führten sie nicht zum Tod, es gab auch keine klinischen Anzeichen für Toxizität nach einmaliger Verabreichung intravenös oder intraperitoneal. Ergänzende Untersuchungen haben gezeigt, dass sie bei Kaninchen bei einmaliger intrakutaner Verabreichung keine Reizung auslösten und beim Maximierungsversuch mit Meerschweinchen kein Sensibilisierungspotenzial aufwiesen.

Zwei Studien haben gezeigt, dass intramuskuläre Implantation des Gels über 1 oder 12 Wochen beim Kaninchen keine makroskopische noch mikroskopische lokale Reaktion auslöst, die sich signifikant von dem zur Kontrolle verwendeten Vergleichsmittel unterscheidet (USP polyethylene negative reference strip). Aufgrund dessen ist das Gel als nicht reizend bezogen auf das Vergleichsmittel eingestuft worden.

Kommentare Afssaps

Die Mutagenität der beiden Auszüge aus dem NUSIL-Gel, die mit physiologischem Serum oder DMSO hergestellt wurden, ist in zwei Ames-Tests bewertet worden. Die Versuche ergeben negative Ergebnisse für die getesteten Extrakte. Daraus wird auf das Fehlen einer mutagenen Wirkung dieser Auszüge geschlossen. Diese Interpretation ist dadurch begrenzt, dass die qualitative und quantitative Beschreibung der getesteten Auszüge fehlt und nur eine Konzentration jedes Auszugs getestet wurde (die OECD-Richtlinie 471 empfiehlt, in diesem Test mindestens 5 Konzentrationsstufen zu prüfen [8]). Im jetzigen Stadium verfügt die Afssaps über keine Daten zur Bewertung des klastogenen Potenzials.

Außerdem zeigte eine Studie das Fehlen einer die Haut reizenden Wirkung von 4 Auszügen des NUSIL-Gels beim Kaninchen. Die Beobachtungszeit erstreckte sich auf 72 Stunden nach der Injektion. Es hat sich gleichermaßen erwiesen, dass das Gel selbst im Vergleich zur USP-Negativkontrolle nach intramuskulärer Implantation während 1 oder 12 Wochen nicht reizend wirkt. Zudem wiesen zwei Auszüge des NUSIL-Gels kein sensibilisierendes Potenzial beim Meerschweinchen auf.

C.1.2 Ausgangsstoff MED-6400 für die Hülle

Ein Auszug aus dem Master File des Silikons MED-6400 , der der Afssaps 2001 von dem Unternehmen PIP übergeben wurde, zeigt Toxizitätsuntersuchungen, die im Rahmen der Evaluierung der Biokompatibilität des Stoffes durchgeführt wurden [9]. Sie wurden 1994 durch das Unternehmen NAMSA (USA) an dem Gel mit der Referenz-Nr. BL-036 oder an Auszügen dieses Gels vorgenommen, die mit Hilfe verschiedener polarer oder unpolarer Extraktionsmittel gewonnen wurden. Das Unternehmen NAMSA erklärt, dass diese Untersuchungen gemäß der guten Laborpraxis abgelaufen sind. Sie sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Nach diesen Studien zeigen die mit Hilfe polarer oder unpolarer Mittel gewonnenen Auszüge des NUSIL-Gels im Ames-Test kein mutagenes Potenzial und bei einem speziellen *in vitro*-Versuch auch kein hämolytisches Potenzial. Bei Mäusen führten sie nicht zum Tod, es gab auch keine klinischen Anzeichen für Toxizität nach einmaliger Verabreichung parenteral. Untersuchungen haben gezeigt, dass sie bei Kaninchen bei einmaliger intrakutaner Verabreichung keine Reizung auslösten.

Eine Studie hat gezeigt, dass intramuskuläre Implantation des Gels über die Dauer von 90 Tagen beim Kaninchen keine makroskopische noch mikroskopische lokale Reaktion auslöst, die sich signifikant von dem zur Kontrolle verwendeten Vergleichsmittel unterscheidet (USP plastic negative reference strip). Aufgrund dessen ist das Gel als nicht reizend bezogen auf das Vergleichsmittel eingestuft worden.

Kommentar Afssaps

Unter den Versuchsbedingungen zur Durchführung dieser Untersuchungen 1994 wurden im Ames-Test kein mutagenes Potenzial oder klinische Anzeichen von Toxizität oder lokale Unverträglichkeitsreaktionen der NUSIL-Hüllen beobachtet. Im jetzigen Stadium verfügt die Afssaps über keine Daten zur Bewertung des klastogenen Potenzials.

Tabelle 4: Toxikologische Tests, durchgeführt 2003 mit dem NUSIL-Gel MED3-6300 (Ref. GB-052 condition A) von NAMSA (OH, USA) [7]

Studie: Typ, Nr.	System	Weg	getestete Substanz(en)	Negativ-kontrolle	Dosis	Ergebnisse
Genmutation V0023-211	<i>S.typhimurium, E.coli^a</i>	<i>in vitro</i>	Auszug NaCl 0,9% ^b	Träger	0,1 ml	nicht mutagen
Genmutation V0023-212	<i>S.typhimurium, E.coli^a</i>	<i>in vitro</i>	DMSO-Auszug ^c	Träger	0,1 ml	nicht mutagen
Hämolyse V0019-100	Kaninchenblut	<i>in vitro</i>	Auszug NaCl 0,9% ^b	Auszug aus hochdichtem Polyethylen	8 ml ^d	nicht hämolytisch
systemische Toxizität TU012-500	Mäuse (5 Männchen/Auszug)	IV IV IP IP	Auszug NaCl 0,9% ^b Ethanol-Auszug: NaCl 0,9% 1:20 ^b Auszug PEG 400 ^{b,e} Auszug aus Baumwollsamenöl ^b	Träger	50 ml/kg 50 ml/kg 10 g/kg 50 ml/kg	keine Mortalität oder klinische Anzeichen für Toxizität Ethanol-Auszug: NaCl 0,9%: Tiere nach Verabreichung lethargisch (wahrscheinlich wegen des Ethanol im Auszug) Auszug aus Baumwollsamenöl: Tiere wirken ungeputzt (dickflüssiger/honigartiger Auszug)
subkutane Toxizität TU1251-800	Kaninchen (2 Männchen/Auszug)	IC	Auszug NaCl 0,9% ^b Ethanol-Auszug: NaCl 0,9% 1:20 ^b Auszug PEG 400 ^{b,e} Auszug aus Baumwollsamenöl ^b	Träger	0,2 ml 0,2 ml 0,2 ml 0,2 ml	nicht reizend (Beobachtung bis 72 h nach Injektion)
Intramusku-löse Implantation (1 Woche) TI250-801	Kaninchen (3 Weibchen sowohl als Kontrolle als auch behandelt)	IM	Gel	USP polyethylene negative reference strip	0,4 ml (4 Stellen)	Makroskopische Reaktion im Vergleich zur Negativkontrolle nicht signifikant Nach histopathologischer Untersuchung im Vergleich zur Negativkontrolle als nicht reizend eingestuft
Intramuskulär e	Kaninchen (3 Weibchen	IM	Gel	USP polyethylene	0,4 ml (4 Stellen)	Makroskopische Reaktion im Vergleich zur Negativkontrolle nicht signifikant

Implanta-tion (12 Wochen) TI250-812	sowohl als Kontrolle als auch behandelt)			negative reference strip		Nach histopathologischer Untersuchung im Vergleich zur Negativkontrolle als nicht reizend eingestuft
Sensibilisierun g (Magnusson -Kligman) TI261-300	Meerschwein-c hen (10 Weibchen pro Auszug, 5 pro Kontrollgruppe)	ID (Induzie- rung) in die Haut (Reexpo- sition)	Auszug NaCl 0,9% ^b Sesamöl-Auszug ^b	Träger	0,1 ml (3 Stellen), dann 0,3 ml (3 Stellen)	nicht sensibilisierend

IV: intravenös; IP: intraperitoneal; IC: intrakutan; IM : intramuskulär

^a *Salmonella typhimurium* Stämme TA98, TA100, TA1535, TA1537 - *Escherichia coli* Stamm WP2uvrA; ^b Auszug erhalten durch Kontakt des Gels mit dem Lösemittel im Verhältnis von 4 g auf 20 ml unter Schütteln über 72 h bei 50°C; ^c siehe Extraktionsbedingungen unter „^b“, aber bei Raumtemperatur; ^d pro 1 ml Blut, verdünnt auf 40 ± 5 mg/ml Hb ; ^e verdünnt, um 120 mg PEG /ml zu erhalten

Tabelle 5: Toxikologische Tests, durchgeführt 1994 mit dem NUSIL-Gel MED-6400 (Ref. BL-036) von NAMSA (OH, USA) [9]

Studie: Typ, Nr.	System	Weg	getestete Substanz(en) (Zubereitungsweise)	Negativ-kontrolle	Dosis	Ergebnisse
Genmutation BC 01/011-6	<i>S.typhimurium</i> ^a	<i>in vitro</i>	Auszug NaCl 0,85% (60 cm ² /20 ml bei 121°C während 1 h)	Träger	0,1 ml	nicht mutagen
Hämolyse BC 01/011-2	Kaninchenblut	<i>in vitro</i>	Auszug NaCl 0,9% (90 cm ² /30 ml bei 50°C während 72 h)	Träger	10 ml	nicht hämolytisch
systemische Toxizität BC 01/011-3	Mäuse (5/Auszug, Geschlecht nicht angegeben)	IV SC	Auszug NaCl 0,9% (60 cm ² /20 ml bei 50°C während 72 h) Auszug aus Baumwollsamenöl (60 cm ² /20 ml bei 50°C während 72 h)	Träger	50 ml/kg 50 ml/kg	keine Mortalität oder klinische Anzeichen für Toxizität
Toxizität subkutan BC 01/011-4	Kaninchen (2/Auszug, Geschlecht nicht angegeben)	IC	Auszug NaCl 0,9% (60 cm ² /20 ml bei 50°C während 72 h) Auszug aus Baumwollsamenöl (60 cm ² /20 ml bei 50°C während 72 h)	Träger	0,2 ml 0,2 ml	nicht reizend (Beobachtung bis 72 h nach Injektion)
intramuskuläre Implantation (90 Tage) BC 01/011-5	Kaninchen (3, Geschlecht nicht angegeben, als Kontrolle und behandelt)	IM	Gel	USP plastic négative référence strip	Abschnitt von 10 mm x 1 mm : 2 für die Kontrolle, 4 für das Testelement	Makroskopische Reaktion im Vergleich zur Negativkontrolle nicht signifikant Nach histopathologischer Untersuchung im Vergleich zur Negativkontrolle als nicht reizend eingestuft

IV: intravenös; SC : subkutan ; IC: intrakutan; IM : intramuskulär

^a*Salmonella typhimurium* Stämme TA98, TA100, TA1535, TA1537

C.2. Toxikologische Tests der PIP-Gele

Wie bereits dargelegt, wird in den bei der Inspektion erhaltenen Informationen erwähnt, dass die Silikon-Mamma-Prothesen der Firma PIP aus drei Arten von Gelen hergestellt worden seien: die aus dem Gel der Firma NUSIL Silicone Technology im Einklang mit den Informationen, die in der Dokumentation für die Erlangung der CE-Kennzeichnung hinterlegt worden sind, und aus zwei anderen Gelarten, die als PIP1 und PIP2 bezeichnet sind und nicht der Dokumentation für die Erlangung der CE-Kennzeichnung entsprechen.

Die Afssaps hat 2010 Analysen und Versuche an diesen Implantaten oder den Gelen, die sie enthielten, durchgeführt und auf Verlangen der Justizbehörden durchführen lassen. Die Analyse dieser amtlich versiegelten Proben hatte das Ziel, hinsichtlich der Biokompatibilität die Konformität mit den internationalen Normen und Standards zu messen, die für das Inverkehrbringen von Mamma-Prothesen gelten⁴¹. 2011 wurden auf Initiative der Afssaps außerhalb eines justiziellen Rahmens ergänzende Versuche mit neuen Proben aus den Vorräten der Firma PIP durchgeführt. So fanden 2010 toxikologische Untersuchungen durch die Labore der Afssaps (Direction des Laboratoires et des Contrôles), 2010 und 2011 durch die Firma BIOMATECH, die zur NAMSA-Gruppe gehört, und 2011 durch das Institut Pasteur de Lille mit dem Ziel statt, Daten zu erzeugen, mit denen das zytotoxische, mutagene und Reizungspotenzial der PIP-Gele bewertet werden können.

Alle Untersuchungen und ihre Ergebnisse sind in den Tabellen auf Seiten 144 und 147 zusammengefasst.

C.2.1 Globale Strategie für die Durchführung der Versuche

Gemäß der Norm ISO 10993, die die Strategie für die biologische Bewertung von Medizinprodukten darlegt, wurde beschlossen, 2010 eine Reihe biologischer Tests an 4 Chargen der auf Betrug basierenden Gele PIP1 und PIP2 durchzuführen. Genauer ging es darum, ihr Potenzial in folgender Hinsicht zu bewerten:

- zytotoxisch für murine Fibroblasten L929 [10];
- reizend durch intradermale Injektion bei Kaninchen [11];
- mutagen mit Hilfe einer Batterie von zwei in-vitro-Tests (Ames und Chromosomenaberrationen) und einem *in-vivo*-Test (Mikrokerntest) [12-14].

Um die ersten Ergebnisse vor allem aus dem *in-vivo*-Mutagenitätstest zu klären, wurden 2011 neue Mutagenitätsuntersuchungen durchgeführt. Es ging um einen zweiten *in-vivo*-Mikrokerntest und einen Kometentest [15-16]. In dieser zweiten Versuchsserie wurden 6 Chargen der von der Firma PIP produzierten Gele verwendet; 4 waren Inhalt einer Bewertung in zwei Tests, die beiden anderen jeweils Gegenstand einer Bewertung in einem Test

C.2.2 Getestete Proben

Gemäß den vorgenommenen Untersuchungen wurden die Silikongele wie folgt verabreicht:

- in ihrer ursprünglichen Form;
- in Form von Auszügen, deren Zubereitungsbedingungen in der ISO-Norm 10993, Teil 12 der Norm, geregelt sind, die insbesondere vorschreibt:
 - ✓ die zu verwendende Art von Extraktionslösungen (allgemein eine polare Lösung und eine unpolare Lösung);
 - ✓ das Verhältnis von Probemasse / Volumen der Extraktionslösung
 - ✓ die Extraktionsbedingungen: Temperatur, Dauer usw.

⁴¹ Normen ISO EN 10993 und ISO EN 14607, Mitteilung der Europäischen Kommission COM 666/2001

Kommentare Afssaps

Die Verwendung von Gel-Auszügen für die Durchführung bestimmter biologischer Tests entspricht der geltenden ISO-Norm 10993. Dieser Ansatz hat hinsichtlich der Beschreibung der Gefahr für eine Risikoanalyse an zwei Punkten seine Grenzen:

- Fehlen von toxikokinetischen Untersuchungen und qualitativen und/oder quantitativen chemischen Analysen der getesteten Auszüge; anzumerken ist, dass die qualitative und/oder quantitative Beschreibung der getesteten Auszüge von der ISO-Norm 10993 nicht gefordert ist.
- Die Extraktionsart: Die überarbeitete Fassung der ISO-Norm 10993, Teil 12, (August 2010) lautet in Absatz 10.3.10: „Zum Erkennen gefährlicher Erscheinungen bei Produkten auf der Basis von Polymeren sind erschöpfende Extraktionsbedingungen anzustreben.“ Nach den Berichten über die mit den Extrakten aus PIP-Gelen durchgeföhrten Untersuchungen hat es nicht den Anschein, dass diese Art Extraktion eingesetzt wurde. Sie war jedoch zum Zeitpunkt der Versuche nicht verlangt worden.

C.2.3 Bewertung der toxikologischen Untersuchungen der Jahre 2010 und 2011

C.2.3.1. Zytotoxisches Potenzial

Die Afssaps untersuchte 2010 die hoch kohäsiven Gele IMGHC-TX-S-125 und IMGHC-LS-H-470 sowie die Gele IMGHC-LS-UH-435 und IMGHC-TX-UH-575⁴² [10]. Die Schlussfolgerung daraus war, dass es unter den angewandten Versuchsbedingungen keinen Nachweis für Zytotoxizität in vitro bei den getesteten Gelen gab. Dabei wurde auch dargelegt, dass diese Art Test für den Nachweis akuter Wirkungen geeignet ist.

Kommentar Afssaps

Die Bewertung der Zytotoxizität in vitro ist Teil der Untersuchungsreihe zur Bestimmung der Biokompatibilität der Medizinprodukte. Unter den Versuchsbedingungen des Tests haben die getesteten Gele an den Zellen L929 keine Zytotoxizität gezeigt.

C.2.3.2. Reizungspotenzial

Das Labor BIOMATECH untersuchte 2010 die hoch kohäsiven Gele IMGHC-TX-S-125 und IMGHC-LS-H-470 sowie die Gele IMGHC-LS-UH-435 und IMGHC-TX-UH-575⁴² [11].

Die Untersuchung bestand in der intradermalen Injektion jedes der genannten Gele und der Negativkontrolle bei männlichen Kaninchen (insgesamt 5 Kaninchen, von denen jedes 2 Injektionen zu 0,2 ml jedes der 4 Gele und von physiologischem Serum als Negativkontrolle erhielt - siehe Abbildung 2).

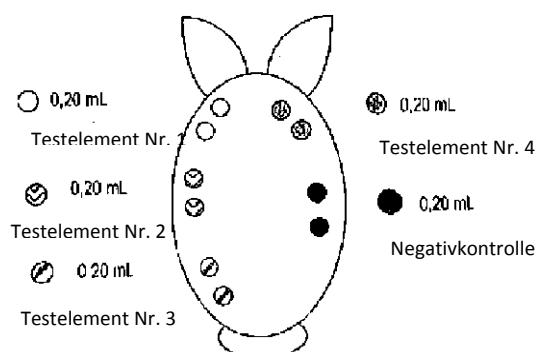
Untersucht wurden die folgenden Parameter:

- Aussehen jeder Injektionsstelle unmittelbar nach der Injektion;
- Betrachtung der Hautläsionen 24, 48 und 72 Stunden nach der Injektion;
- Intensität des Ödems und des Erythems (Indiz für Reizung auf einer Skala von 0 bis 4) sowie alle sonstigen schädigenden Veränderungen an den Injektionsstellen, die alle 2 - 3 Tage bis zum Töten der Tiere am 15. Tag nach der Injektion bestimmt wurden (Beurteilung der Reversibilität oder Irreversibilität der Läsionen);
- histopathologische Untersuchung der Injektionsstellen, um eine Skala der Reizungen (IRS, irritation ranking score) zu bestimmen, die die Intensität der entzündlichen Reaktion und

⁴² Referenzen, die für die 2010 durchgeföhrten biologischen Tests verwendet wurden: Zytotoxizität, intradermale Reizung, Mutagenität in vitro (Ames-Tests und Tests von Chromosomenaberrationen) und die erste Reihe von Mikrokerntests (intraperitoneal)

die lokale Toleranz wiedergibt.

Abbildung 2: Behandlungsschema für die Untersuchung des intradermalen Reizungspotenzials bei Kaninchen



Quelle: BIOMATECH-Bericht vom 27. August 2010

Die makroskopische Untersuchung der Injektionsstellen 72 Stunden nach der Injektion zeigte, dass die 4 Gele erythematöse oder ödematöse Reaktionen nach intradermaler Injektion bei 5 Kaninchen induzierten. Diese Läsionen waren in dem Umfang persistent, in dem sie bei den Nachuntersuchungen bis zum Töten der Kaninchen beobachtet wurden. Der Reizungsindex hatte am letzten Tag der Untersuchung den Maximalwert erreicht.

Die histopathologische Untersuchung wies eine mittelgradige Reizungsreaktion an den Injektionsstellen des Gels IMGHC-LS-H-470 und eine leichte Reizung für die anderen 3 Gele nach. Allgemein bestanden die aufgetretenen Läsionen an der Injektionsstelle in einer entzündlichen Reaktion (Makrophagen-, Riesenzellen-, Lymphozyten- und Polymorphonuklearinfiltrat) und einer Fibroplasie-Reaktion.

Kommentar Afssaps

Bei der Untersuchung der intradermalen Reizung bei Kaninchen induzierten die getesteten Füllgele in den 15 Tagen nicht reversible erythematöse und ödematöse Reaktionen. Die histopathologische Untersuchung der Injektionsstellen erlaubte, diese Gele als leicht reizend anzusehen, mit Ausnahme des Gels IMGHC-LS-H-470, das als mittelgradig reizend zu betrachten ist. **Diese Gele sind also nicht mit der Norm ISO EN 10993-10 konform.**

Anzumerken ist, dass das Entstehen entzündlicher Reaktionen bei den Kaninchen unter den Versuchsbedingungen dieses Tests mit den Beobachtungen in Einklang steht, die bei verschiedenen Frauen mit PIP-Mamma-Silikongel-Implantaten berichtet wurden.

C.2.3.3. Mutagenes Potenzial

- **Erste Untersuchungsreihe (2010)**

Es handelt sich um Untersuchungen an Auszügen aus den hoch kohäsiven Gelen der Prothesen mit der Referenz IMGHC-TX-S-125 und IMGHC-LS-H-470 und aus Gelen der Prothesen mit der Referenz IMGHC-LS-UH-435 und IMGHC-TX-UH-575⁴² im BIOMATECH-Labor. Diese Auszüge wurden mit polaren (NaCl 0,9%) und unpolaren (DMSO oder Sesamöl⁴³) Extraktionslösungen gewonnen.

Die Auszüge der getesteten Gele lieferten **in vitro** keinen Nachweis eines mutagenen Potenzials im Ames-Test [12] und auch keinen für klastogenes Potenzial im

⁴³ DMSO wurde eingesetzt, um Auszüge für die in-vitro-Untersuchungen zu erhalten, Sesamöl, um Auszüge für die in-vivo-Untersuchung zu haben.

Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten [13]. Im Chromosomenaberrationstest wurde das Vorhandensein von dizentrischen Chromosomen (seltene Art der Chromosomenaberration) in Kulturen nachgewiesen, die gegenüber den Auszügen zweier Gele mit NaCl 0,9% exponiert waren. Nach einer zweiten Ablesung der Platten [17] wurde in Betracht gezogen, dass diese Aberration einem der Spender der Probe zugeordnet werden kann.

Kommentare Afssaps

Die in-vitro-Untersuchungen haben keinen Nachweis eines mutagenen Potenzials der getesteten Gel-Auszüge erbracht. Dazu sei jedoch angemerkt, dass die Aussage dieser Resultate hinsichtlich der Risikobewertung aus folgenden Gründen als sehr begrenzt anzusehen ist:

- Für jedes Gel wurden zwei Auszüge hergestellt, einer mit einer polaren Extraktionslösung, der andere mit einer unpolaren Extraktionslösung. Ein bestimmtes Volumen jedes Auszugs wurde mit den Zellkulturen in Berührung gebracht. Letztlich scheint es also, dass nur eine Konzentration jedes Auszugs getestet wurde, was eine Abweichung von den OECD-Richtlinien Nr. 471 und 473 bedeutet, die empfehlen, 5 bzw. 3 Konzentrationen zu testen, um die Beziehung Dosis - Reaktion zu untersuchen, wobei der letztere Parameter eines der Beurteilungs- und Interpretationskriterien für die Ergebnisse bildet, das hier fehlt [8,18].
- Die Ergebnisse für alle getesteten Auszüge legen nahe, dass hinreichend starke Konzentrationen nicht erzielt wurden. Tatsächlich wurde nie dargelegt, ob es einen begrenzenden Faktor für die Steigerung der Konzentrationen gibt (wegen der Zytotoxizität oder eines Problems mit der Löslichkeit der Auszüge), was normalerweise eine zu erfüllende Bedingung ist, um einen Test zu validieren.

Der von BIOMATECH gewählte Ansatz besteht darin, das getestete Auszugsvolumen zu der Gelmenge ins Verhältnis zu setzen, die zu Anfang mit der Extraktionslösung in Kontakt gekommen war, und dabei ein Verhältnis von 0,2 g Gel/ml Lösung anzusetzen, das in der Norm vorgesehen ist. Diese Gelmenge wird dann mit den maximalen Konzentrationen der Probe verglichen, die die OECD-Richtlinien 471 und 473 vorsehen (5mg/Platte oder 5 µ/ml, 5mg/ml, 0,01 m). Für den Ames-Test beispielsweise entsprach das getestete Volumen von 0,1ml Auszug 20 mg Gel. Da diese Menge über der Dosis von 5 mg liegt, die die OECD empfiehlt, und in Anbetracht der negativen Ergebnisse, die man bei einer solchen „Top-Dosis“ erhält, wurde es im BIOMATECH-Labor für nicht nötig erachtet, Untersuchungen mit einer Reihe von Konzentrationen vorzunehmen. Die fehlende Benennung der Substanzen, die aus dem Gel extrahiert wurden, und ihrer Konzentration bilden die Grenze dieses Ansatzes.

In vivo wurde das mutagene Potenzial der Auszüge der Gele im Mikrokerntest an Erythrozyten von Mäusen nach intraperitonealer Gabe bewertet [14]. Das Behandlungsprotokoll beinhaltete für jeden Auszug zwei Injektionen im Abstand von 24 Stunden und das Töten der Tiere 18 bis 24 Stunden nach der letzten Injektion. Die Ergebnisse weisen für die meisten Auszüge eine Knochenmarktoxizität (Erythrozytenlinie) nach. Die Häufigkeit von mikronukleären polychromatischen Erythrozyten war bei den behandelten Tieren statistisch nicht höher als bei den Kontrollen. Die Anfangsergebnisse legten jedoch eine erhöhte Häufigkeit bei bestimmten Tieren nahe, die mit verschiedenen Auszügen behandelt wurden, und zwar wegen der hohen Mittelwerte in Verbindung mit erheblichen Standard-Abweichungen. Das bestätigte sich bei der Prüfung der Einzelwerte. Bei diesen Tieren lag die Häufigkeit der Mikrokerne über den historischen Werten des Stammes.

Angesichts dieser Ergebnisse hat das Unternehmen BIOMATECH die Platten erneut abgelesen

und die ersten Ergebnisse bestätigt, d.h. das Fehlen einer statistisch signifikanten mutagenen Wirkung, aber bei bestimmten Tieren, die mit verschiedenen Auszügen behandelt wurden, eine größere Häufigkeit von mikronuklearen polychromatischen Erythrozyten als in der Kontrollgruppe der Untersuchung und bei den historischen Kontrollen des Stammes.

Letztendlich haben von der Afssaps befragte Sachverständige diese Resultate als „strittig“ eingestuft, sie bedürfen einer zusätzlichen Erforschung, um den Ursprung dieser Beobachtungen zu klären. Unter anderem wurde der Gedanke geäußert, dass die Tiere nicht maximalen Bedingungen ausgesetzt waren (Auszüge, relativ kurze Kontaktzeit, Verwendung der gleichen Proben für mehrere Tests, was zur Verdunstung flüchtiger Bestandteile führte⁴⁴) und das, obwohl eine leichte Knochenmarktoxizität beobachtet worden war. Zur Klärung dieser Ergebnisse hat die Afssaps beschlossen, eine neue *in-vivo*-Versuchsreihe (Mikrokern und Kometentest) unter maximalen Expositionsbedingungen durchzuführen

Kommentare Afssaps

Im ersten Mikrokerntest war ein statistisch signifikanter mutagener Effekt nicht berichtet worden [14]. Doch die Beobachtung eines Anstiegs der Häufigkeit von mikronuklearen polychromatischen Erythrozyten gegenüber der Kontrollgruppe der Untersuchung und gegenüber den historischen Kontrollen des Stammes bei mehreren behandelten Tieren wurde als Ergebnis strittigen Charakters identifiziert, das eine Klärung durch neue Untersuchungen unter maximalen Expositionsbedingungen erfordert. Nach dem Bericht der Untersuchung wären alle Auszüge von dieser Zunahme der Häufigkeit von mikronuklearen polychromatischen Erythrozyten betroffen, mit Ausnahme der Sesamölextrakte der Gele der Prothesen mit der Referenz IMGHC-TX-S-125 und IMGHC-LS-H-470. Trotz der Verwendung nur einer Dosierung pro Auszugs-Art ist festzustellen, dass die Verwendung einer höheren Dosis durch die Knochenmarktoxizität beeinflusst worden wäre, die in dieser Studie für die meisten Auszüge nachgewiesen wurde (die allerdings ein Beweis für die Exposition ist).

• Zweite Studienreihe (2011)

Um die zuvor erzielten Ergebnisse zu klären, wurden ein Mikrokerntest [15] und ein Kometentest an der Leber [16] bei Mäusen durchgeführt. Alle Gele der analysierten Implantate waren hoch kohäsiv. Sie wurden den Prothesen mit den folgenden Referenzen entnommen: IMGHC-LS-H-250, IMGHC-LS-H-330, IMGHC-MX-H-390, IMGHC-TX-S-365, IMGHC-TX-H-570 (nur Mikrokern), und IMGHC-TX-S-245 (nur Kometentest).

Der Mikrokerntest mit Erythrozyten von Mäusen wurde von der Firma BIOMATECH nach folgendem Versuchsprotokoll durchgeführt. Am Tag J0 wurden 2x1 ml jedes Silikongels durch Ausbildung einer Tasche im Gewebe dorsal subkutan implantiert - angemerkt sei, dass die Kontrollgruppen keine Implantation erhalten haben, sondern sich von J0 bis J12 im Tierstall befanden. An J13 und J14 wurden die Tiere intraperitoneal mit einem Auszug des entsprechenden Silikongels behandelt, der mit Hilfe einer polaren Lösung (NaCl 0,9%) oder unpolaren Lösung (Sesamöl) gewonnen wurde. Das injizierte Auszugsvolumen war das Vierfache dessen, was auf dem gleichen Wege in der ersten Mikrokernstudie injiziert worden war (50 ml/kg gegenüber 12,5 ml/kg). Die Tiere wurden 18 bis 24 Stunden nach der letzten Injektion getötet.

Der Kometentest an der Leber weiblicher Mäuse wurde vom INSTITUT PASTEUR DE LILLE nach folgendem Versuchsprotokoll durchgeführt. Die Tiere erhielten eine subkutane Injektion jedes Gel-Typs an drei aufeinander folgenden Tagen, und zwar 1 ml/Maus/Tag. Die Tiere wurden

⁴⁴ wegen der begrenzten Zahl verfügbarer Prothesen wurden die Auszüge aus Gel zubereitet, das in Prothesen war, die zur Durchführung anderer Tests bereits geöffnet waren; daher ist es wahrscheinlich, dass die in diesen Gelen enthaltenen flüchtigen Substanzen vor der Herstellung der Auszüge verdampft sind, die in diesem Mikrokerntest verwendet wurden.

nach einer Expressionszeit von 3 bis 6 Stunden nach der letzten Injektion getötet.

Insgesamt bieten die Ergebnisse keinen Nachweise einer signifikanten mutagenen Wirkung der Gele, auch nicht für die Kombinationen Gel + polarer Auszug oder Gel + unpolarer Auszug aus den Implantaten mit folgenden Referenzen: IMGHC-LS-H-250, IMGHC-LS-H-330, IMGHC-MX-H-390 (NUSIL) und IMGHC-TX-S-365.

Allerdings lassen die Ergebnisse, die mit Gelen erzielt wurden, die nur einer Art Test unterzogen worden waren, keinen klaren Schluss auf das Fehlen einer mutagenen Wirkung zu:

- Implantat-Gel mit der Referenz IMGHC-TX-H-570, Kombination Gel + Auszug NaCl 0,9%: Die Häufigkeit der Mikrokerne, die zwar gegenüber der Negativkontrolle statistisch nicht signifikant ist, wird als bei männlichen Tieren als besonders hoch berichtet, verglichen mit den Werten, die gleichzeitig in der Negativkontrollgruppe und in den anderen behandelten Gruppen erreicht wurden. Wie im Versuchsbericht vermerkt, müsste dieses Ergebnis geklärt werden;
- Implantat-Gel mit der Referenz IMGHC-TX-S-245: Der Durchschnittswert der Mediane des Prozentsatzes DNS im Schweif, berechnet aus den Einzelwerten der 4 Tiere, ist in der Gruppe besonders hoch, die mit diesem Gel behandelt wurde, wenn man ihn mit den anderen behandelten Gruppen vergleicht. Genauer gesagt, wiesen 2/4 Tieren Werte für den Prozentsatz DNS im Schweif auf, die nahe oder etwas über dem oberen Wert der historischen Kontrollen liegen (unterschiedlichen Geschlechts⁴⁵), und 2/4 hatten Werte für den Prozentsatz DNS im Schweif, die leicht über dem unteren Wert der historischen Kontrollen (unterschiedlichen Geschlechts) liegen. Es wird auf das Fehlen eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen diesem Mittelwert und dem in der Negativkontrollgruppe erhaltenen geschlossen. Doch der Mittelwert der Mediane des Prozentsatzes DNS im Schweif ist in der Negativkontrollgruppe hoch (5,08), höchstwahrscheinlich wegen des sehr hohen Wertes für das Tier Nr. 903 (15,74, d.h. nahezu doppelt so hoch wie der höchste Wert für die männlichen historischen Kontrollgruppen⁴⁵). Zum Vergleich: Die Werte bei den anderen drei Kontrollnegativgruppen der Mäuse lagen zwischen 0,46 und 2,92. Im Versuchsbericht heißt es, dass „in [der Gruppe] mit dem Kontrollmittel [...] der Median des prozentualen Anteils von DNS im Schweif im Intervall der historischen Kontrollgruppen lag.“ Anzumerken ist, dass es sich vielmehr um den Durchschnittswert der Mediane des Prozentsatzes DNS im Schweif handelt, der im Intervall der historischen Kontrollgruppen liegt, um so das Phänomen der Variabilität zwischen Individuen abzuschwächen, wie bei dem Tier Nr. 903 beobachtet. Letztendlich kann dieser Punkt die Ergebnisse der Untersuchung für das Gel Ref. IMGHC-TX-S-245 sehr stark beeinflussen. Ausgehend von den aktuell verfügbaren Elementen kann geschlussfolgert werden, dass für diese Gel-Charge eine mehrdeutige Antwort erzielt wurde.

Kommentare Afssaps

Die zweite in-vivo-Versuchsreihe hat Protokolle maximaler Exposition gegenüber dem ersten in-vivo-Mutagenitätstest verwendet [14]: subkutane Implantation des Gels über 15 Tage, kombiniert mit der Verabreichung eines vierfachen Auszugvolumens (im Verhältnis zum Körpergewicht) im zweiten Mikrokerntest [15], subkutane Verabreichung des Gels im Kometentest [16].

Methodologisch betreffen die wichtigsten Abweichungen die unzureichende Zahl getesteter Dosierungen (nur 1 pro Gel oder Kombination Gel-Auszug) in den beiden Studien und den

⁴⁵ Anzumerken ist, dass die angegebenen historischen Daten bei Männchen erzielt wurden, während der Versuch mit Weibchen gemacht wurde.

fehlenden Expositionsnachweis des „Ziel“-Organs, das im Kometentest untersucht wurde, also die Leber. Diese Frage kann sich im Hinblick auf den gewählten Expositions weg, den Typ der injizierten Substanz (Gel) und das Fehlen toxikokinetischer Daten stellen. Beim Mikrokerntest lassen die Daten aus der ersten Versuchsreihe, in dem sie sich auf die beobachtete Knochenmarktoxizität stützen, die Schlussfolgerung einer Exposition des Knochenmarks der Tiere zu.

Zudem besteht die Haupteinschränkung dieser zweiten Versuchsreihe in der Verwendung von Gelen anderer Chargen als die, die in der ersten Versuchsreihe benutzt wurden. Das erklärt sich durch die Umstände der zweiten Durchsuchung, die es nicht zuließen, genau die gleichen Chargen wie für die erste Versuchsreihe zu entnehmen - das Unternehmen war abgewickelt und verlassen. Die Proben wurden dennoch von ähnlichen Prothesenarten und aus ähnlichen Zeiträumen genommen. Die Elemente für die Versuche dürfen daher nicht *a priori* als ähnlich betrachtet werden. Diese Hypothese wird durch die physikalisch-chemischen Analysen gestützt, die die Heterogenität der Chargen der Mamma-Prothesen zeigen. Folglich erscheint es also schwierig, durch diese neuen Versuche die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe zu klären, die als strittig galten.

Das Problem der Heterogenität in der Zusammensetzung der Gele von einer Charge zur anderen könnte im Übrigen den Unterschied erklären, der bei den Ergebnissen des ersten und zweiten Mikrokerntests beobachtet wurde. Insbesondere die Nichtreproduzierbarkeit der Knochenmarktoxizität im zweiten Versuch, obwohl eine höhere Exposition gegenüber den Gelen verwendet wurde.

Im Kometentest ist neben der unerwarteten Reaktion eines Tieres der Negativkontrolle (Nr. 903) anzumerken, dass ein Tier (von 3), das mit der Positivkontrolle behandelt wurde, einen Medianwert für den DNS-Anteil im Schweif des Kometen in den Grenzen der historischen Kontrollen aufwies. Anzumerken ist ebenfalls, dass die betrachteten historischen Werte bei Männchen gefunden wurden, während die Studie Weibchen verwendete, und dass über die Auswirkungen eines mit dem Geschlecht verbundenen Unterschieds bei den Parametern nichts bekannt ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei 4 Gel-Chargen negative Ergebnisse erzielt wurden, von denen eines dem offiziell zugelassenen Gel NUSIL entspricht. Strittige Resultate gab es bei den Gelen der Implantate mit den Referenzen IMGHC-TX-H-570 und IMGHC-TX-S-245. Die Variabilität der Ergebnisse in den Kontrollgruppen selbst kompliziert die Interpretation der Resultate zusätzlich. Unter normalen Herstellungsbedingungen würde die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse von einer Charge zur anderen die strittigen Resultate durch die negativen entkräften, die man bei der Mehrheit der Chargen erzielte. Angesichts der Heterogenität zwischen den Chargen im Falle der PIP-Prothesen, die physikalisch-chemisch nachgewiesen und *a posteriori* sehr ausführlich dokumentiert ist, hat es nicht den Anschein, dass die strittigen Ergebnisse aus zwei Chargen durch die negativen Resultate bei vier anderen Gel-Chargen entkräftet werden können. Ähnlich können die negativen Ergebnisse aus der zweiten Versuchsreihe [15-16] nicht die strittigen Resultate (nicht signifikanter Anstieg der Zahl der Mikrokerne) mit anderen Gel-Chargen aus der ersten Versuchsreihe [14] entkräften.

C.3. Zusammenfassende Tabellen der Studien an den PIP-Gelen

Wie nachstehend dargestellt, wurden die toxikologischen Untersuchungen der PIP-Gele in zwei Tabellen und nach zwei Schwerpunkten zusammengestellt:

- Tabelle 6 gibt einen Überblick über diese Studien mit der Priorität für die Arten der getesteten Gele. So bietet diese Tabelle für jedes Gel einen Überblick über die Daten zu dem Gel (Art der erwarteten Mischung) und zu den verschiedenen toxikologischen

Untersuchungen.

- Tabelle 7 dagegen fasst die Daten zusammen und konzentriert sich auf die durchgeführten Studien, indem für jede die wichtigsten methodologischen Kommentare oder solche der Ergebnisse resümiert werden.

D. Allgemeine Schlussfolgerung

Generell und im Rahmen dieses besonderen Betrugs bildet das Problem der Heterogenität zwischen den Chargen der PIP-Gele bislang das größte Hindernis für die Beschreibung eines toxikologischen Profils für alle diese Prothesen. Diese Heterogenität scheint zum einen mit der Variabilität des Herstellungsverfahrens der PIP-Gele zusammenzuhängen und zum anderen mit den unterschiedlichen Ursprüngen und Anteilen der Ausgangsstoffe. Alle diese Elemente bewirken eine Variabilität der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Gele, zu der das Fehlen einer Nachverfolgbarkeit des Herstellungsverfahrens kommt.

Im Rahmen der Risikobewertung für die Patientinnen, die diesen Gelen gegenüber exponiert sind, ist es in erster Linie angeraten, die Ergebnisse des intradermalen Reizungstests bei den Kaninchen zu berücksichtigen, die die Nichtkonformität aller getesteten Gele (4 Referenzen) gezeigt haben, die ein leicht bis mittelgradiges Reizungspotenzial aufwiesen. Die Induktion einer entzündlichen Reaktion unter den Versuchsbedingungen dieses Tests steht mit den Beobachtungen von chronischen entzündlichen Reaktionen im Einklang, die zu einigen implantierten Frauen berichtet wurden. Das Vorhandensein einer lokalen chronischen entzündlichen Reaktion ist ein anerkannter Risikofaktor für Krebs [19-24], selbst wenn dieses Risiko bisher im Falle der PIP-Gele nicht experimentell objektiviert ist.

Unter den angewandten Versuchsbedingungen für die Mutagenitätsstudie wurde je nach Art der durchgeführten Studie und der Charge des getesteten Gels ein negativer oder strittiger mutagener Effekt beobachtet. Bedenkt man jedoch die methodologischen Grenzen dieser Studien sowie die Variabilität zwischen den Chargen, die vor allem durch die physikalisch-chemischen Analysen nachgewiesen ist, kann eine globale Schlussfolgerung hinsichtlich des mutagenen Potenzials „des PIP-Gels“ nicht gezogen werden. Jede Charge scheint anders. Wegen der beachtlichen Heterogenität der Gel-Chargen zur Füllung der von der Firma PIP hergestellten Prothesen ist es nicht möglich, ein spezielles mutagenes Potenzial des „PIP-Gels“ zu identifizieren. Schließlich präjudiziert nicht das mutagene Potenzial alleine die kanzerogene Eigenschaft eines Produkts.

Die Nichtkonformität, der Mangel an Qualität, die Variabilität zwischen den Chargen und das Reizungsvermögen sind vier Elemente, die an sich bereits der Vorsicht halber die Explantation der Prothesen und die Nachbetreuung der implantierten Frauen begründen. Gesundheitspolitisch und im Hinblick auf die Entscheidungen, die bereits über die Explantation und die Nachbetreuung der Frauen getroffen wurden, könnten neue Mutagenitätstests nichts Sachdienliches erbringen, um das Risiko besser abschätzen zu können. Die einzige Möglichkeit, das kanzerogene Risiko dieser Gele auf der Grundlage von Versuchsdaten zu erforschen, bestünde in Kanzerogenitätsstudien unter Implantationsbedingungen *in vivo*, die denen bei den implantierten Frauen so nahe wie möglich kommen. Dennoch wäre es in Anbetracht der relativ begrenzten Zahl von Prothesen, die aus einer Gel-Charge hergestellt wurden, und der Variabilität zwischen diesen Chargen außerordentlich schwierig, das Ergebnis der Daten aus diesen Untersuchungen für die Gesamtheit der PIP-Prothesen zu extrapolieren. Die Risikoanalyse sowohl insgesamt als auch individuell wäre extrem schwierig.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Studien zu den PIP-Füllgelen - Schwerpunkt Gele

Gel	Tests					Getestete	Vol./Dos./	Ergebnisse
Referenz	Typ ^a	SN	Typ [Ref.]	System	Weg	Substanz(en)	Konz.	
Untersuchungen 2010 (Juni - August)								
IMGHC-TX- S-125 ^b (Charge 57206)	PIP1	059	Genetische Veränderung [12]	S.typhimurium , E.coli ^c	<i>in vitro</i>	Auszug NaCl 0,9% DMSO-Auszug	0,1 ml 0,1 ml	- nicht mutagen - nicht mutagen
			AC [13, 17]	humane Lymphocyten	<i>in vitro</i>	Auszug NaCl 0,9% DMSO-Auszug	0,4 ml 0,04 ml	- nicht klastogen - nicht klastogen
		057	Mikrokern [14]	Mäuse (5/Geschlecht/ Auszug)	IP	Auszug NaCl 0,9%	12,5 ml/kg	- Knochenmarktoxizität (↓PCE/NCE) - ↑ NS Häufigkeit Mikrokerne - Knochenmarktoxizität (↓PCE/NCE)
			Reizung [11]	Kaninchen (5 m)	ID	HS-Auszug Gel	12,5 ml/kg 2x0,2 ml	- Légèrement irritant
IMGHC-LS- H-470 ^b (Charge 10708)	PIP 2	044	Genetische Veränderung [12]	S.typhimurium , E.coli ^c	<i>in vitro</i>	Auszug NaCl 0,9% DMSO-Auszug	0,1 ml 0,1 ml	- nicht mutagen - nicht mutagen
			AC [13, 17]	humane Lymphocyten	<i>in vitro</i>	Auszug NaCl 0,9% DMSO-Auszug	0,4 ml 0,04 ml	- nicht klastogen - nicht klastogen
		049	Mikrokern [14]	Mäuse (5/Geschlecht/ Auszug)	IP	Auszug NaCl 0,9%	12,5 ml/kg	- Knochenmarktoxizität (↓PCE/NCE) - ↑ NS Häufigkeit Mikrokerne - Knochenmarktoxizität (↓PCE/NCE)
			Reizung [11]	Kaninchen (5 m)	ID	HS-Auszug Gel	12,5 ml/kg 2x0,2 ml	- mittelgradig reizend
IMGHC-LS- UH-435 (Charge 01910)	PIP 2	118	Genetische Veränderung [12]	S.typhimurium , E.coli ^c	<i>in vitro</i>	<u>Auszug NaCl 0,9%</u> DMSO-Auszug	0,1 ml 0,1 ml	- nicht mutagen - nicht mutagen
			AC [13, 17]	humane Lymphocyten	<i>in vitro</i>	<u>Auszug NaCl 0,9%</u> DMSO-Auszug	0,4 ml 0,04 ml	- nicht klastogen - nicht klastogen
		258	Mikrokern [14]	Mäuse (5/Geschlecht/	IP	Auszug NaCl 0,9%	12,5 ml/kg	- Knochenmarktoxizität (↓PCE/NCE) - ↑ NS Häufigkeit Mikrokerne

Gel Referenz	Typ ^a	SN	Tests			Getestete Substanz(en)	Vol./Dos./ Konz.	Ergebnisse
			Typ [Ref.]	System	Weg			
			Auszug)			HS-Auszug	12,5 ml/kg	- Fehlen von Knochenmarktoxizität - ↑ NS Häufigkeit Mikrokerne
			Reizung [11]			Kaninchen (5 m)	Gel 2x0,2 ml	- mittelgradig reizend
IMGHC-TX- UH-575 (Charge 32109)	PIP 2 385	Genetische Veränderung [12]	S.typhimurium, <i>in vitro</i> E.coli ^c	Auszug DMSO-Auszug	NaCl 0,9% 0,1 ml 0,1 ml	Auszug	NaCl 0,9% 0,1 ml	- nicht mutagen - nicht mutagen
						<i>in vitro</i>	NaCl 0,9% 0,4 ml	- nicht klastogen
	392	Mikrokern [14]	humane Lymphocyten Mäuse (5/Geschlecht/ Auszug)	IP	Auszug NaCl 0,9% 12,5 ml/kg	DMSO-Auszug	0,04 ml	- nicht klastogen
						HS-Auszug	12,5 ml/kg	- Fehlen von Knochenmarktoxizität - ↑ NS Häufigkeit Mikrokerne
Untersuchungen 2011 (Januar - April)								
IMGHC-LS- H-250 ^b (Charge 22308)	PIP 2 023	Mikrokern [15] & 029	Mäuse (5/Geschlecht/ Auszug)	SC+ IP	Gel+ Auszug	2 ml	NaCl 0,9% 50 ml/kg	- Fehlen von Knochenmarktoxizität - nicht mutagen
						2 ml		- Fehlen von Knochenmarktoxizität - nicht mutagen
	NR	COMET-Leber [16]	Mäuse (5 w/ Auszug)	SC	Gel	1 ml/Maus/d (3 Tage)	50 ml/kg	- nicht mutagen
								- nicht mutagen
IMGHC-LS- H-330 ^b (Charge 45309)	PIP 2 032	Mikrokern [15] & 052	Mäuse (5/Geschlecht/ Auszug)	SC+ IP	Gel+ Auszug	2 ml	NaCl 0,9% 50 ml/kg	- Fehlen von Knochenmarktoxizität - nicht mutagen
						2 ml		- Fehlen von Knochenmarktoxizität - nicht mutagen
	NR	COMET-Leber [16]	Mäuse (5 w/ Auszug)	SC	Gel	1 ml/Maus/d (3 Tage)	50 ml/kg	- nicht mutagen
								- nicht mutagen

Gel	Tests						Getestete Vol./Dos./		Ergebnisse	
Referenz	Typ ^a	SN	Typ [Ref.]	System	Weg	Substanz(en)	Konz.			
IMGHC-MX- NUSIL H-390 ^b (Charge 00710)	245 & 285	Mikrokern [15]	Mäuse (5/Geschlecht/ Auszug)	SC+ IP	Gel+ Auszug NaCl 0,9%	2 ml 50 ml/kg	- Fehlen von Knochenmarktoxizität - nicht mutagen			
				SC+	Gel+	2 ml	- Fehlen von Knochenmarktoxizität			
	NR	COMET-Leber 16	Mäuse (5 w/ Auszug)	IP	HS-Auszug	50 ml/kg	- nicht mutagen			
				SC	Gel	1 ml/Maus/d (3 Tage)	- nicht mutagen			
IMGHC-TX- PIP 2 S-365 ^b (Charge 33809)	286 & 289	Mikrokern [15]	Mäuse (5/Geschlecht/ Auszug)	SC+ IP	Gel+ Auszug NaCl 0,9%	2 ml 50 ml/kg	- Fehlen von Knochenmarktoxizität - nicht mutagen			
				SC+	Gel +	2 ml	- Fehlen von Knochenmarktoxizität			
	NR	COMET-Leber [16]	Mäuse (5 w/Auszug)	IP	HS-Auszug	50 ml/kg	- nicht mutagen			
				SC	Gel	1 ml/Maus/d (3 Tage)	- nicht mutagen			
IMGHC-TX- PIP 1 H-570 ^b (Charge 40406)	118 & 126	Mikrokern [15]	Mäuse (5/Geschlecht/ Auszug)	SC+ IP	Gel + Auszug NaCl 0,9%	2 ml 50 ml/kg	- Fehlen von Knochenmarktoxizität - ↑ Häufigkeit der Mikrokerne bei Männchen, NS, aber als besonders wichtig gekennzeichnet			
				SC+ IP	Gel + HS-Auszug	2 ml 50 ml/kg	- Fehlen von Knochenmarktoxizität, nicht mutagen			
	NR	COMET – Leber [16]	Mäuse (5 w/Auszug)	SC	Gel	1 ml/Maus/d (3 Tage)	- ↑ NS durchschnittlicher Prozentsatz DNS im Schweif, als mehrdeutig betrachtet wegen der abnormal starken Reaktion einer Negativkontrolle, die die durchschnittliche Negativkontrolle anhob, und der Variabilität zwischen den Individuen			

AC : Chromosomenaberrationen; IP : intraperitoneal; ID : intradermal; HS : Sesamöl ; NS : statistisch nicht signifikant

^a erwartete Mischung nach Probenplan DEDIM ; ^bhoch kohäsives Gel; ^c *Salmonella typhimurium* Stämme TA98, TA100, TA1535, TA1537 - *Escherichia coli* Stamm WP2uvrA

Tabelle 7: Zusammenfassung der Studien über die PIP-Füllgele - Schwerpunkt Studien

Art des Tests [Ref.]	getestete Gele	getestete Substanzen	Kommentare
Genmutation [12] S.typhimurium, E.coli ^a <i>in vitro</i>	IMGHC-TX-S-125, Charge 57206 IMGHC-LS-H-470, Charge 10708 IMGHC-LS-UH-435, Charge 01910 IMGHC-TX-UH-575, Charge 32109	Auszüge NaCl 0,9% und DMSO	<u>Methodologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Zusammensetzung der Auszüge unbekannt und klinische Pertinenz unbekannt - nur eine Konzentration getestet, also Abweichung von OECD 471, die 5 vorsieht; Auswahl der Konzentration nicht begründet und im Hinblick auf die erhaltenen Ergebnisse kritikwürdig (keine Zytotoxizität oder Löslichkeitsproblem) <u>Ergebnisse</u> <ul style="list-style-type: none"> - kein mutagener Effekt beobachtet
AC [13, 17] humane Lymphocyten <i>in vitro</i>	IMGHC-TX-S-125, Charge 57206 IMGHC-LS-H-470, Charge 10708 IMGHC-LS-UH-435, Charge 01910 IMGHC-TX-UH-575, Charge 32109	Auszüge NaCl 0,9% und DMSO	<u>Methodologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Zusammensetzung der Auszüge unbekannt und klinische Pertinenz unbekannt - nur eine Konzentration getestet, daher Abweichung von OECD 473 - Auswahl der Konzentration nicht begründet und im Hinblick auf die erhaltenen Ergebnisse kritikwürdig (keine Zytotoxizität oder Löslichkeitsproblem) <u>Ergebnisse</u> <ul style="list-style-type: none"> - keine Induktion von AC - eine zweite Ablesung der Platten war nötig, um bestimmte AC zu klären, die bei der ersten Ablesung aufgetreten sind und global einem der Spender zugeordnet wurden, die die Probe bildeten
Mikrokern [14] Mäuse IP	IMGHC-TX-S-125, Charge 57206 IMGHC-LS-H-470, Charge 10708 IMGHC-LS-UH-435, Charge 01910 IMGHC-TX-UH-575, Charge 32109	Auszüge NaCl 0,9% und HS	<u>Methodologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Exposition der Tiere unter nicht maximalen Bedingungen und von strittiger klinischer Pertinenz (Verabreichung von Auszügen, kurze Kontaktzeiten, wahrscheinliche Verdampfung flüchtiger Substanzen vor der Zubereitung der Auszüge usw.) - nur eine Dosis pro Auszug ist getestet worden <u>Ergebnisse</u> <ul style="list-style-type: none"> - Knochenmarktoxizität wurde für die meisten Auszüge berichtet (also a priori ein begrenzender Faktor für die Steigerung der Dosis) - ↑ NS der Häufigkeit der Mikrokerne im Vergleich zu den Kontrollgruppen der Studie und den historischen Kontrollgruppen des Stammes bei mehreren Tieren, die mit den meisten der Auszüge behandelt wurden - bestätigt durch eine zweite Ablesung der Platten

Art des Tests [Ref.] System Weg	getestete Gele	getestete Substanzen	Kommentare
Reizung intradermal [11] Kaninchen ID	IMGHC-TX-S-125, Charge 57206 IMGHC-LS-H-470, Charge 10708 IMGHC-LS-UH-435, Charge 01910 IMGHC-TX-UH-575, Charge 32109	Gel	<p><u>Ergebnisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - erythematöse und ödematöse Reaktionen an der Injektionsstelle, nicht reversibel - Gele eingestuft als leicht (IMGHC-TX-S-125, Charge 57206; IMGHC-LS-UH-435, Charge 01910; IMGHC-TX-UH-575, Charge 32109) bis mittelgradig (IMGHC-LS-H-470, Charge 10708) reizend
Mikrokern [15] Mäuse SC+ IP	IMGHC-LS-H-250, Charge 22308 IMGHC-LS-H-330, Charge 45309 IMGHC-MX-H-390, Charge 00710 IMGHC-TX-H-570, Charge 40406 IMGHC-TX-S-365, Charge 33809	Gel + Auszug NaCl 0,9% oder HS	<p><u>Methodologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - andere Gele als die bei den früheren Untersuchungen getesteten, daher Extrapolation der Ergebnisse kompliziert - nur eine Dosis jeder Kombination Gel-Auszug ist getestet worden <p><u>Ergebnisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nichtreproduzierbarkeit der Knochenmarktoxizität, die in dem früheren Mikrokerntest beobachtet wurde, was eine Variabilität der Chargen nahelegt - besonders große Häufigkeit von Mikrokernen, die von den Männchen berichtet wird, die mit einer Kombination Gel - Auszug behandelt wurden - dieses Gel wurde nicht mit dem Kometentest getestet (auch mit keinem anderen Test)
COMET Leber[16] Mäuse SC	IMGHC-LS-H-250, Charge 22308 IMGHC-LS-H-330, Charge 45309 IMGHC-MX-H-390, Charge 00710 IMGHC-TX-S-245, Charge 51106 IMGHC-TX-S-365, Charge 32809	Gel	<p><u>Methodologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nur eine Dosis jedes Gels ist getestet worden - Nachweis für die Exposition der Leber fehlt - Bezug auf historische Daten für die Männchen, während der Test mit Weibchen durchgeführt wurde, ohne Begründung dafür, dass das Geschlecht keine Rolle spielt <p><u>Ergebnisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mehrdeutige Reaktion mit einem Gel - statistisch nicht signifikant, kann aber in einem hohen Mittelwert der Negativkontrolle aufgrund des Ergebnisses für das Tier Nr. 903 begründet sein - dieses Gel wurde nicht im Mikrokerntest getestet (auch in keinem anderen Test) - nicht erwartete Reaktion bei 1/3 Positivkontrollen (bei den Werten der historischen Kontrollen)

AC: Chromosomenaberrationen; IP: intraperitoneal; ID: intradermal; HS: Sesamöl

^a *Salmonella typhimurium* Stämme TA98, TA100, TA1535, TA1537 - *Escherichia coli* Stamm WP2uvrA

E. Literatur

1. Marimbert, J., Décision du 29 mars 2010 portant retrait et suspension de la mise sur le marché, de la distribution, de l'exportation, et de l'utilisation des implants mammaires pré remplis de gel de silicone fabriqués par la société POLY IMPLANT PROTHESE. 2010, AFSSAPS: Saint-Denis, France.
2. Le Coq, S. and S. Girard, Dossier L031493. 2010, LNE (Laboratoire national de métrologie et d'essai): Trappes, France.
3. Grasmick, C., et al., Dossier Poly Implant Prothèse - réquisition judiciaire du 31 mai 2010. Rapport des analyses réalisées par la DLC sur les prothèses mammaires. Réf 2010R/DM070. 2010, AFSSAPS: Montpellier-Vendargues, France.
4. Grasmick, C. and C. Civade, Note de synthèse sur le complément d'enquête "Poly Implant Prothèses": résultats des contrôles physico-chimiques de la DLC sur implants mammaires et matières premières. Réf 2011/T/DM/055. 2011, AFSSAPS: Montpellier-Vendargues, France.
5. Ganachaud, F., Conformité d'implants mammaires remplis de gel silicone - compte-rendu d'analyse. 2010, ENSCM (Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier): Montpellier, France.
6. Ganachaud, F., Conformité d'implants mammaires remplis de gel silicone - partie 2: rhéologie des gels 2011, INSA (Institut National des Sciences Appliquées): Villeurbanne, France.
7. NUSIL Silicone Technology, MED3-6300. Biological testing annex. Test-article GB-052. 2010 (date de transmission des données à l'Afssaps).
8. OCDE, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test. 1997, OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques): Paris, France.
9. Olivier, C., Courrier Réf CO/372/01 "Tests de biocompatibilité sur la matière première des enveloppes des implants mammaires pré-remplis de gel de silicone" accompagné des études n°: BC 01/011-1 (cytotoxicité), BC 01/011-2 (hémolyse in vitro), BC 01/011-3 (toxicité aiguë chez la souris), BC 01/011-4 (injection intradermique chez le lapin), BC 01/011-5 (implantation intramusculaire chez le lapin pendant 90 jours), BC 01/011-6 (test d'Ames). 2001, Société PIP: La Seyne-sur-Mer, France.
10. Fabre, I. and P.A. Bonnet, Prothèses mammaires. Rapport de synthèse. Evaluation de la cytotoxicité. Réf 2010/T/DM/027. 2010, AFSSAPS: Montpellier-Vendargues, France.
11. Drai, F., Test d'irritation cutanée par injection intradermique chez le lapin selon la norme ISO 10993 - étude n°98131. 2010, BIOMATECH: Chasse-sur-Rhône, France.
12. François, L., Génotoxicité: test de mutation réverse sur bactéries (extraits polaire et non polaire) - étude n°98128. 2010, BIOMATECH: Chasse-sur-Rhône, France.
13. Barbeaux, G., Génotoxicité: étude d'aberration chromosomique in vitro sur lymphocytes humains selon l'ISO 10993 (extraits polaires et non polaires) - étude n°98129. 2010, BIOMATECH: Chasse-sur-Rhône, France.
14. Drai, F., Test de micronoyaux sur érythrocytes de souris (deux extraits) - étude n°98130. 2010, BIOMATECH: Chasse-sur-Rhône, France.
15. Drai, F., Test de micronoyaux sur les érythrocytes de souris par implantation et injection intrapéritonéale (deux extraits) réalisé en adaptation de l'OCDE 474 - étude n°109590. 2011, BIOMATECH: Chasse-sur-Rhône, France.
16. Simar, S., Test des comètes in vivo chez la souris femelle, étude réalisée au niveau du foie (3 traitements, 1 temps de prélèvement) - étude n°FSR-IPL 110201. 2011, INSTITUT PASTEUR DE LILLE: Lille, France.
17. Barbeaux, G., Compte-rendu des relectures de lames d'aberration chromosomique pour l'étude n°98129. 2010, BIOMATECH: Chasse-sur-Rhône, France.
18. OCDE, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Test No. 473: In vitro Mammalian Chromosome Aberration Test. 1997, OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques): Paris, France.
19. Ames, B.N., L.S. Gold, and W.C. Willett, The causes and prevention of cancer. Proc Natl Acad Sci USA, 1995. 92(12): p. 5258-65.
20. Schwartzburd, P.M., Chronic inflammation as inductor of pro-cancer microenvironment: pathogenesis of dysregulated feedback control. Cancer Metastasis Rev, 2003. 22(1): p. 95-102.

21. de Visser, K.E., L.V. Korets, and L.M. Coussens, De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. *Cancer Cell*, 2005. 7(5): p. 411-23.
22. Federico, A., et al., Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer*, 2007. 121(11): p. 2381-6.
23. Chow, M.T., A. Moller, and M.J. Smyth, Inflammation and immune surveillance in cancer. *Semin Cancer Biol*, 2011.
24. Hartnett, L. and L.J. Egan, Inflammation, DNA Methylation and Colitis-Associated Cancer. *Carcinogenesis*, 2012.

VI. Besondere Schritte zur Gesundheitssicherheit ab 2010

Die Afssaps hat am 29. März 2010 eine Entscheidung zur Aussetzung der Vermarktung und Verwendung von mit Silikongel vorgefüllten PIP-Brustimplantaten getroffen.

Schritte unmittelbar nach der Entscheidung vom 30. März 2010

Dieser Beschluss, der am 30. März 2010 bekannt gemacht wurde, war Inhalt einer Pressekonferenz, es gab Empfehlungen für die Chirurgen, die Kunden von PIP waren, zur Nachbetreuung der Frauen mit diesen Prothesen. Die Chirurgen wurden aufgefordert, mit den Frauen, denen sie PIP-Silikongel-Prothesen implantiert hatten, einen Termin zu vereinbaren, um ihnen diese Informationen zur Kenntnis zu geben und ihnen eine Ultraschalluntersuchung zur Kontrolle des Implantats innerhalb von höchstens sechs Monaten zu verordnen.

Die jeweiligen Stellen zur Meldung von Vorkommnissen mit Medizinprodukten sowie die Leiter der betroffenen Gesundheitseinrichtungen haben diese Information ebenfalls am 30. März 2010 erhalten.

Am gleichen Tag wurde ein Dokument mit den Antworten auf die am häufigsten gestellten Fragen auf der Internetseite der Afssaps veröffentlicht.

Eine kostenlose Rufnummer wurde am 1. April 2010 geschaltet, um die zahlreichen Fragen zu beantworten, die infolge dieses Beschlusses und der damit einhergehenden Empfehlungen zu beantworten. 350 Anrufe sind in der ersten Stunde nach Freischaltung dieser kostenlosen Rufnummer eingegangen. Die Bilanz zum 30. April verzeichnete 8.846 Anrufe in einem Monat, davon 5428 in den ersten drei Tagen, 1560 in der zweiten Woche, 1188 in der dritten Woche, 459 in der vierten Woche und 211 in den letzten Tagen des April.

Nach der gesundheitspolizeilichen Entscheidung vom 29. März 2010 ist die Zahl der Meldungen zu den PIP-Implantaten erheblich gestiegen, vor allem Meldungen durch Patientinnen. Um ihre Anzeigen zu vereinfachen, wurden spezielle Formulare für PIP-Silikongel-Mamma-Implantate auf der Internetseite der Afssaps veröffentlicht (1 Formular für das Fachpersonal im Gesundheitswesen und 1 Formular für die Patientinnen).

Die Empfehlungen zur Nachbetreuung von Frauen mit PIP-Mamma-Prothesen, die mit Silikongel vorgefüllt sind, wurden nach jeder neuen Information überarbeitet und aktualisiert.

Zusammenstellung der 2010 unternommenen Schritte und eingesetzten Kommunikationsmittel

30. März 2010:

- Pressekonferenz zur Verkündung des Verbotsbeschlusses in Anwesenheit der Generaldirektion, von DEDIM, DIE und der Presse
- Schaltung einer kostenlosen Rufnummer (am 30. April 2010 abgeschaltet, die verbleibenden Anrufe werden an einen Platz bei der DEDIM weitergeleitet). 8.846 eingegangene Anrufe
- Pressemitteilungen: Silikongel-Brustimplantate der Firma Poly Implant Prothèse
- Informationen/Empfehlungen an die Einrichtungen des Gesundheitswesens aus der Kundenkartei von PIP zu Händen der Leiter und an die jeweiligen Stellen zur Meldung von Vorkommnissen mit Medizinprodukten zur Weiterleitung an den im Schreiben genannten Chirurg
- Schreiben an das Fachpersonal im Gesundheitswesen aus der Kundenkartei von PIP, mit

Ausnahme der Einrichtungen des Gesundheitswesens

- Fragen/Antworten: Mamma-Implantate auf der Basis von Silikongelen der Firma Poly Implant Prothèse (Aktualisierung im Juli 2010, September 2010 und April 2011)

Bei der Sitzung der Gesundheitssicherheitsbehörde am 31. März 2010 wurden folgende Punkte behandelt: Rückruf aller Implantate des Unternehmens, verstärkte Ultraschall-Überwachung der implantierten Frauen ohne systematische Explantation, Information des Fachpersonals im Gesundheitswesen, Pressemitteilung und Schalten eines landesweiten Informationstelefons, Informieren der Staatsanwaltschaft und des OCLAES (Office Central de Lutte contre les Atteintes à l'Environnement et à la Santé Publique - Zentrales Büro zum Kampf gegen Angriffe auf die Umwelt und die öffentliche Gesundheit), physikalisch-chemische Risikoanalysen des verwendeten Gels.

Am 1. April 2010 übergibt die Direction générale de la santé (Generaldirektion für Gesundheit) dem Secrétariat général des affaires européennes (Generalsekretariat für Europa-Angelegenheiten) die gesundheitspolizeiliche Entscheidung vom 29. März zur Mitteilung an die Europäische Kommission.

Bei der Sitzung der Gesundheitssicherheitsbehörde am 7. und 14. April 2010 werden die Probleme bei der Fortführung der Untersuchungen des Verhaltens des nichtkonformen Gels im Kontakt zu den Prothesenhüllen und seiner Biokompatibilität besprochen.

Am 8. Juli 2010 wird ein Treffen des Patientinnenverbandes „PPP“ mit der Direction générale de la santé veranstaltet, um dessen Forderungen entgegenzunehmen.

Bei der Sitzung der Gesundheitssicherheitsbehörde vom 15. Juli 2010 geht es um die Ergebnisse der Tests zur Biokompatibilität, die für Ende September 2010 erwartet werden.

Bei der Sitzung der Gesundheitssicherheitsbehörde am 22. September 2010 geht es darum, dass die Tests nachgewiesen haben, dass die Vernetzung dieses Gels geringer ist, was eine Gefahr des Brechens der Prothese und des verstärkten Aussickerns des Gels impliziert, und dass das Reizungsvermögen über dem des zugelassenen Gels liegt. Im Hinblick auf die Beurteilungen der Mutagenität erbrachte nur der Kerntest atypische Ergebnisse, die noch genauer untersucht werden müssen und dann erst in einigen Monaten zur Verfügung stehen, die anderen in-vivo- und in-vitro-Versuche mit Mäusen waren negativ. Die Forderung einer systematischen Explantation wird bisher nicht ins Auge gefasst, denn sie verlangt eine individuelle Risikobewertung und bereitet Probleme bei der Kostenübernahme durch die Krankenversicherung.

Empfehlungen

Im Rahmen der Nachbetreuung der Frauen mit diesen Prothesen hat die Afssaps die Chirurgen aufgefordert, mit den Frauen, denen sie PIP-Silikongel-Prothesen implantiert hatten, einen Termin zu vereinbaren, um ihnen diese Informationen zur Kenntnis zu geben und ihnen eine Ultraschalluntersuchung zur Kontrolle des Implantats innerhalb von höchstens sechs Monaten zu verordnen.

27. September 2010:

- Ersuchen um Stellungnahme der Patientenverbände und der SOFCPRE (Société Française de Chirurgie Plastique Reconstrucente et Esthétique - Französische Gesellschaft für rekonstruierende und ästhetische plastische Chirurgie) zum Vorhaben neuer Empfehlungen zur Nachbetreuung der Frauen mit Implantat
- Schreiben an das Fachpersonal des Gesundheitswesens: Sicherheitsinformationen/-empfehlungen im Hinblick auf die Ergebnisse der Tests an von

der Firma PIP hergestellten und mit Silikongel vorgefüllten Mamma-Implantaten an die Einrichtungen des Gesundheitswesens und die Kunden von PIP in Frankreich, Europa und außerhalb Europas

- Aktualisierung der Frage-Antwort-Seite
- Informationen an die zuständigen europäischen Behörden, die Ministerien außerhalb Europas und die WHO
- Information der ARS (Agences régionales de santé - Regionale Gesundheitsbehörden)
- Information per Email oder Post an alle Frauen, die sich zu diesem Thema an die Afssaps gewandt haben
- Mail der Agentur mit vertraulichen Informationen über die Testergebnisse an die zuständigen europäischen Behörden + die Kommission (Kontakt Medical device expert group) vor Beginn der Pressekonferenz am 28.09.2010

28. September 2010:

- Pressekonferenz der AFSSAPS zu den Ergebnissen der Tests an von der Firma PIP hergestellten und mit Silikongel vorgefüllten Mamma-Implantaten
- Schalten einer kostenlosen Rufnummer bis 26. November 2010; Eingang von knapp 500 Anrufen in dieser Zeit
- Online-Informationsblatt zu den Ergebnissen der Tests von Mamma-Implantaten auf der Basis von Silikongel des Unternehmens Poly Implant Prothèse (das Dokument wurde nach einer Stellungnahme durch die SOFCPRE erarbeitet)
- Fragen/Antworten auf der Internetseite aktualisiert
- Treffen mit dem Verband „PPP“ und Herrn Dr. COURTOIS und der Direction générale de la santé nach Analyse der von der AFSSAPS in Auftrag gegebenen Tests
- Schreiben der Ministerin für Gesundheit an den Generaldirektor der nationalen Kasse für die Krankenversicherung der Arbeitnehmer mit der Aufforderung, die Betreuung der die explantierten Patientinnen entsprechend den Empfehlungen der AFSSAPS vom gleichen Tage in die Wege zu leiten

Auf der Sitzung der Gesundheitssicherheitsbehörde vom 29. September 2010 wird die Einsetzung einer Arbeitsgruppe zur Zurückweisung der Empfehlungen zur Nachbetreuung und Kostenübernahme durch die Chirurgen und die Patientinnen beschlossen. Die Ministerin hat entschieden, dass die Kostenübernahme durch die Krankenversicherung erfolgt (vgl. ihr o.g. Schreiben vom 28. September)

Am 22. Oktober 2010 wird eine Anweisung der DGOS/DGS/AFSSAPS an die regionalen Gesundheitsagenturen gesandt, die für die Leiter der Gesundheitseinrichtungen bestimmt ist. Explantationen von Mamma-Prothesen der Firma PIP sind der AFSSAPS zu melden.

Auf der Sitzung der Gesundheitssicherheitsbehörde vom 24. November 2010 wird ein Dokument geprüft, das die praktischen Ärzte bei der Nutzen-Risiko-Analyse einer Explantationsentscheidung über diese Prothesen aus Gründen der Vorsicht unterstützen soll, das vor seiner Weiterleitung an das Fachpersonal des Gesundheitswesens den Patientenverbänden vorgelegt werden soll.

Auf der Sitzung der Gesundheitssicherheitsbehörde vom 1. Dezember 2010 wird ein Dokument diskutiert, das die praktischen Ärzte bei der Nutzen-Risiko-Analyse und ihrem Gespräch mit der

Patientin darüber unterstützt, ob diese Prothesen explantiert werden sollen oder nicht, wenn keine Ruptur oder kein Anzeichen für eine Ruptur vorliegt, ein Dokument, zu dem die Patientenverbände eine Stellungnahme abgegeben haben.

Aktualisierung der Empfehlungen

Im September 2010 hat die Afssaps aus Gründen der Vorsicht empfohlen, die Abstände für die Nachbetreuung der Personen mit PIP-Implantaten so zu verkürzen, dass jede eine klinische Untersuchung erhält, die durch eine Ultraschalluntersuchung ergänzt wird, die höchstens 6 Monate alt ist. Es wurde gleichermaßen empfohlen, dass bei Feststellung einer Ruptur oder des Verdachts auf eine Ruptur der Prothese bei diesen Untersuchungen, sie ebenso wie die zweite Prothese explantiert werden soll. Schließlich wurde präzisiert, dass bei dem nächsten Kontakt zwischen Chirurg und Patientin die Gelegenheit genutzt wird, um mit ihr eine eventuelle Explantation auch ohne klinische Anzeichen für eine Beschädigung der Prothese zu besprechen.

6. Dezember 2010:

- Online gestellte Entscheidungshilfe auf der Internetseite der AFSSAPS (Dokument wurde nach der Stellungnahme der SOFCPRE und eines Patientenverbandes erarbeitet); diese Anleitung soll das Gespräch zwischen Chirurg und Patientin hauptsächlich über eine präventive Explantation erleichtern. Sie ist Inhalt einer speziellen Informationen bei Patientenverbänden, der SOFCPRE, der CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie - Nationale Krankenversicherung), Sachverständigen, Allgemeinmedizinern, der Staatsanwaltschaft, der Fachgesellschaften und der Berufsverbände.
- Informationen/Empfehlungen an die Leiter der Gesundheitseinrichtungen und die jeweiligen Stellen für die Meldung von Vorkommnissen mit Medizinprodukten zur Weiterleitung an die betreffenden Chirurgen

8. Dezember 2010:

- Sitzung der Gesundheitssicherheitsbehörde: online stellen der Endfassung des Dokuments, das die praktischen Ärzte bei der Nutzen-Risiko-Analyse und ihrem Gespräch mit der Patientin darüber unterstützt, ob diese Prothesen explantiert werden sollen oder nicht, wenn keine Ruptur oder kein Anzeichen für eine Ruptur vorliegt

10. Dezember 2010:

- Informations-Mail über die DPS vom 29. März und die Betreuung der Frauen mit Implantaten an die Hausärzte

Zusammenstellung der 2011 unternommenen Schritte und eingesetzten Kommunikationsmittel

31. März 2011:

- Treffen bei der AFSSAPS zur Präsentation der Ergebnisse einer Umfrage, die der Patientenverband MDFPIP (Mouvement de défense des femmes porteuses d'implants et de prothèses - Bewegung zum Schutz der Frauen mit Implantaten und Prothesen) bei seinen Mitgliedern durchgeführt hat
- Treffen mit der Vorsitzenden des Verbands „PPP“ und Herrn Dr. COURTOIS und der Direction générale de la santé nach Vorliegen der Ergebnisse der von der AFSSAPS durchgeföhrten letzten Mutagenitätstests

12. April 2011:

- Ersuchen um Stellungnahme der Fachgesellschaften und Patientenverbände zur Aktualisierung der Empfehlungen zur Nachbetreuung der Frauen infolge der Ergebnisse der durchgeföhrten Tests

15. April 2011:

- Online stellen der Zusammenfassung der Daten aus Vorkommnissen mit implantierbaren Mamma-Prothesen von Poly Implant Prothèse; aus diesem Dokument geht vor allem hervor, dass die Analyse der Daten von 2008 eine Zunahme der Zahl von Vorkommnissen mit Silikon-Prothesen von PIP ergeben hat, insbesondere der Zahl von Rupturen; die Zahl von Rupturen hat sich 2008 beispielsweise verdoppelt, selbst wenn sie in der gleichen Größenordnung liegt wie die anderer Hersteller, was für die Ermittlung der Ursache wenig hilfreich war.
- Aktualisierung der Frage-Antwort-Seite
- Aktualisierung der Entscheidungshilfe;
- Pressemitteilung zu den Ergebnissen der zusätzlichen Tests mit Mamma-Implantaten auf der Basis von Silikongel des Unternehmens Poly Implant Prothèse (das Dokument wurde nach einer Stellungnahme durch die SOFCPRE, die die Informationen auf ihrer Webseite weitergibt, und der Patientenverbände erarbeitet) Dieses Informationsblatt über die Resultate der neuen Tests sowie die neuen Empfehlungen für die Frauen mit Implantaten sind Inhalt einer speziellen Information bei Fachgesellschaften und Berufsverbänden, wie auch die aktualisierten Dokumente im Internet speziell an die Patientenverbände übersandt wurden.
- Informationen/Empfehlungen an die Leiter der Gesundheitseinrichtungen und die jeweiligen Stellen für die Meldung von Vorkommnissen mit Medizinprodukten zur Weiterleitung an die betreffenden Chirurgen und Mediziner; das gleiche Dokument an die Chirurgen, die Kunden von PIP waren, außerhalb von Gesundheitseinrichtungen
- Information per Email oder Post an alle Frauen, die Fragen zu diesem Thema gestellt haben

Aktualisierung der Empfehlungen

Im April 2011 hat die Afssaps anlässlich der Veröffentlichung der Ergebnisse der zusätzlichen Tests ihre früheren Empfehlungen beibehalten und angesichts der Daten aus der Medizinprodukte-Überwachung präzisiert, dass die klinische und die Ultraschalluntersuchung alle 6 Monate die Brüste und die Lymphbereiche der Achseln beinhalten und der Verdacht auf Aussickern zum Explantieren des Implantats führen müsse. Empfohlen wurde ebenfalls, bei einer Explantation einer Prothese mit ungewöhnlichen Anzeichen von Entzündung eine histologische und immunhistochemische Probe der Kapsel zu entnehmen.

Alle aktualisierten Unterlagen wurden am 15. April 2011 den ARS zur Information übergeben, wie auch den zuständigen europäischen Stellen, den Ministerien außerhalb Europas, der WHO und den PIP-Kunden außerhalb Europas. Darin wird dargelegt, dass die zusätzlichen Tests das Fehlen einer mutagenen Wirkung des PIP-Gels ergeben haben; es wurde auch auf die Heterogenität der Qualität der Prothesen und das Aussickern des Gels durch die Hülle verwiesen, was zu Schmerzen und Entzündungen führen kann.

25. November 2011:

- Schalten einer bis heute arbeitenden kostenlosen Rufnummer; Bilanz der Anrufe im November - Dezember 2011: 10.900.

28.-29. November 2011 :

- Kurzinformation online über den Fall eines anaplastischen großzelligen Lymphoms der Brust bei einer Frau mit Mamma-Implantaten, vorgefüllt mit Silikongel von Poly Implant Prothèse
- Schreiben an das Fachpersonal des Gesundheitswesens, die Gesundheitseinrichtungen und die Kunden von PIP Frankreich über den Fall eines anaplastischen großzelligen Lymphoms der Brust bei einer Frau mit Mamma-Implantaten, vorgefüllt mit Silikongel von Poly Implant Prothèse

30. November 2011:

- Pressemitteilungen zur Aktualisierung der Empfehlungen bezüglich der Brustimplantate
- Pressemitteilungen: Fall eines anaplastischen großzelligen Lymphoms der Brust bei einer Frau mit Mamma-Implantaten, vorgefüllt mit Silikongel von Poly Implant Prothèse
- Fragen/Antworten: Neues zu Mamma-Implantaten von Poly Implant Prothèse

Aktualisierung der Empfehlungen

Im November 2011 hat die Afssaps nach einem Fall eines anaplastischen großzelligen Lymphoms in der Brust einer Patientin, die PIP-Prothesen getragen hat, auf ihre Empfehlungen von April 2011 verwiesen und sie präzisiert, d. h.:

- Die Patientinnen müssen alle 6 Monate systematisch eine klinische und eine Ultraschall-Untersuchung erhalten, mit denen jeweils die Brüste und die Lymphbereiche der Achseln untersucht werden;
- jede Ruptur, jeder Verdacht auf Ruptur oder Aussickerung aus einem Implantat muss zu seiner Explantation führen, wie auch der des zweiten Implantats.
- „Die Möglichkeit eines anaplastischen großzelligen Lymphoms der Brust muss vor allem in Fällen seröser Ergüsse periimplantär im Umfeld des Eingriffs in Betracht gezogen werden, wie auch in bestimmten Fällen einer Kapselkontraktur oder von Gewebemassen in der Nähe seröser Ergüsse.“
- Die Afssaps fordert das Fachpersonal auf, sich mit den Patientinnen in Verbindung zu setzen, um mit ihnen die Möglichkeit einer Explantation auch ohne klinische Anzeichen für eine Beschädigung des Implantats zu besprechen. Diese Entscheidung soll nach dem Abwägen von individuellem Nutzen und Risiko zusammen mit dem Chirurgen getroffen werden, wobei es auch um die Gefahr von Komplikationen im Zusammenhang mit dem Eingriff gehen muss.

5. Dezember 2011:

- Befassung des INCa mit der Bildung einer Arbeitsgruppe zur Verfahrensweise des Fachpersonals im Gesundheitswesen durch die Direction générale de la santé Mit Schreiben vom 9. Dezember 2011 bestätigt das INCa den Eingang der Befassung und bittet um Neuformulierung bestimmter Fragen.

7. Dezember 2011:

- Schreiben des Gesundheitsministers an den Generaldirektor für Gesundheit und den

Generaldirektor der AFSSAPS mit der Bitte um einen Sachstandsbericht zu den bei PIP vorgenommenen Kontrollen

- Schreiben des Gesundheitsministers an den Generaldirektor für Gesundheit mit der Bitte um Einsetzung eines Begleitausschusses für Frauen mit PIP-Mamma-Prothesen

8. Dezember 2011:

- Pressemitteilung zur Bekräftigung der Empfehlungen bezüglich der Mamma-Prothesen von Poly Implant Prothèse
- Fragen/Antworten zu Brustkrebs und Mamma-Implantaten von Poly Implant Prothèse
- Schreiben an das Fachpersonal im Gesundheitswesen und Einrichtungen des Gesundheitswesens: Neue Information über einen Fall von Brustkrebs (Adenokarzinom) bei einer Frau mit Mamma-Implantaten, vorgefüllt mit Silikongelen von Poly Implant Prothèse
- Kurzinformation im Internet

9. Dezember 2011:

- Befassungen der ARS PACA (Regionale Gesundheitsbehörde Provence-Alpes-Côte d'Azur) und der Generaldirektion Gesundheitsversorgung durch die Generaldirektion Gesundheit, um Informationen über die Begehung des Unternehmens PIP im Jahr 1996 zu erhalten

13. Dezember 2011:

- Befassung der DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes - Generaldirektion für Wettbewerb, Verbraucherschutz und Bekämpfung betrügerischer Praktiken) durch die Generaldirektion Gesundheit, um Informationen über die Begehung des Unternehmens PIP im Jahr 1996 zu erhalten

14. Dezember 2011:

- Erstes Treffen des Begleitausschusses für Frauen mit PIP-Mamma-Prothesen
- Pressemitteilungen über das erste Treffen des Begleitausschusses für Frauen mit Mamma-Prothesen von Poly Implant Prothèse
- Einrichtung eines internen „PIP-Begleitausschusses“ bei der AFSSAPS

15. Dezember 2011:

- Im Internet veröffentlichte Zusammenfassung der Daten zu angezeigten Vorkommnissen bei Frauen mit Implantaten von Poly Implant Prothèse : bis zu diesem Tag wurden der AFSSAPS 8 Fälle maligner Erkrankungen bei Frauen mit PIP-Implantaten gemeldet: davon sind 2 Fälle von Lymphomen (dabei ein anaplastisches großzelliges), 5 Fälle eines Adenokarzinoms der Brust und 1 Fall von akuter myeloblastischer Leukämie. Bislang lassen sich diese Krebsfälle nicht dem Tragen von PIP-Implantaten zuordnen.

19. Dezember 2011:

- Präzisierung der Befassung des INCa vom 5. Dezember 2011 durch die Generaldirektion Gesundheit Antwort des INCa mit Schreiben vom 22. Dezember 2011

22. Dezember 2011:

- Befassungen der Nationalen Krankenversicherung für Arbeitnehmer (CNAMTS) und des Nationalrats des Berufsverbands für Ärzte (CNOM) durch die Generaldirektion Gesundheit mit der Einrichtung einer einheitlichen Verschlüsselung bzw. der Sensibilisierung für die Honorare, die von den Ärzten erhoben werden Antwort des CNOM mit Schreiben vom 10. Januar 2012

23. Dezember 2011:

- Pressemitteilung des Ministers zur Empfehlung der systematischen präventiven Explantation und Bekräftigung der Empfehlungen hinsichtlich der Mamma-Prothesen von Poly Implant Prothèse (Dokumente wurden an die Fachgesellschaften, Berufsverbände, Hausärzte weitergegeben)
- Pressekonferenz DGS/DGOS/AFSSAPS/INCA/CNAM
- Stellungnahme des Inca zum Vorschlag von Verhaltensweisen gegenüber Frauen mit PIP-Implantaten
- Schreiben an das Fachpersonal des Gesundheitswesens: Wichtige Information über die Nachbetreuung von Frauen mit Mamma-Implantaten, vorgefüllt mit Silikongel von Poly Implant Prothèse (Dokumente an die Patientenverbände weitergegeben)
- Fragen/Antworten: Praktische Informationen für Frauen mit Mamma-Prothesen von Poly Implant Prothèse
- Weiterleitung der Pressemitteilung in englischer Sprache an alle zuständigen Behörden in Europa, die anderen Ministerien und Kunden von PIP außerhalb Europas sowie an die Europäische Kommission

Aktualisierung der Empfehlungen

Die vom INCA zusammengeführten Sachverständigen haben die folgenden Schlussfolgerungen gezogen:

Bislang gibt es keine Daten, die den Schluss auf das Risiko von anaplastischen großzelligen Lymphomen speziell für die PIP-Prothese gegenüber anderen Implantaten oder auf ein gesichertes Risiko eines Mamma-Adenokarzinoms speziell für die PIP-Prothese im Vergleich zum Auftreten von Brustkrebs der Frau zulassen.

Es gibt bislang kein Argument für die Begründung einer Not-Explantation, doch weist die Sachverständigengruppe auf die Gefahr einer vorzeitigen Ruptur und auf Unsicherheiten im Hinblick auf Komplikationen hin, die mit den Reizungseigenschaften dieses Gels verbunden sind. Sind keine Symptome vorhanden, wird für die Betreuung der Patientinnen auf die Empfehlungen der Afssaps verweisen, d.h. alle sechs Monate eine klinische und eine Ultraschallkontrolle, bei denen jeweils die Brüste und die Lymphbereiche der Achseln untersucht werden.

Bei abnormalen Anzeichen wird die Konsultation eines Facharztes befürwortet. Vor einer Explantation müssen bildgebende Untersuchungen (einschließlich Mammografie und Ultraschall der Brust und der Achseln) neueren Datums zur Verfügung stehen.

Bei einer verdächtigen periprothetischen Läsion sind bei der Explantation die entnommenen Proben einzufrieren. Bei Diagnose oder Verdacht auf Lymphom nach anatomisch-zytopathologischer Untersuchung ist eine Übersendung an das LYMPHOPATH-Netz nötig.

Nach einer Explantation wird keine spezielle Nachbehandlung angeraten, sondern die, die für die

Brustkrebsvorsorge empfohlen ist.

Im Nachgang zu diesem Gutachten und auf Verlangen des Ministers für Arbeit, Beschäftigung und Gesundheit werden die folgenden Empfehlungen gegeben:

- vorbeugend und nicht als Notfall wird empfohlen, den betroffenen Frauen die Explantation der Prothesen vorzuschlagen, auch ohne klinische Anzeichen einer Beschädigung des Implantats. Dieser Vorschlag kann bei der bereits empfohlenen Konsultation ihres Chirurgen gemacht werden.
- eine prospektive epidemiologische Studie über gerissene Implantate durchzuführen. Diese Studie, die dem Inserm in Verbindung mit dem INCa und der AFSSAPS übertragen wurde, ist in Arbeit.

So werden die folgenden Anweisungen, die die der AFSSAPS und die Empfehlungen der vom INCa zusammengeführten Sachverständigen bekräftigen sollen, von der DGS und der DGOS an die regionalen Gesundheitsbehörden gerichtet:

- Frauen mit Mamma-Prothesen sollen die Marke der Prothese auf der Karte prüfen, die sie erhalten haben. Fehlt diese Karte, sollen sie sich mit ihrem Chirurgen oder andernfalls mit der Gesundheitseinrichtung in Verbindung setzen, in der der Eingriff vorgenommen wurde.
- Die Patientinnen mit PIP-Prothesen müssen ihren Chirurg konsultieren. Bei dieser Gelegenheit wird ihnen eine präventive Explantation auch ohne klinische Anzeichen einer Beschädigung des Implantats vorgeschlagen werden. Wünschen sie keine Explantation, erhalten sie Kontrolluntersuchungen mit Ultraschall der Brust und der Achseln alle 6 Monate.
- Jede Ruptur, jeder Verdacht einer Ruptur oder Aussickerung aus einem Implantat muss zu seiner Explantation führen, wie auch der des zweiten Implantats.
- Vor jeder Explantation, gleich aus welchem Grund, müssen bildgebende Untersuchungen (einschließlich Mammografie und Ultraschall der Brust und der Achseln) neueren Datums zur Verfügung stehen.
- Der Ablauf muss so gestaltet werden, dass jede Frau, die eine präventive Explantation wünscht, darauf zurückgreifen kann. So fordern die Minister die Agences Régionales de Santé (ARS - regionale Gesundheitsbehörden) auf, ab Anfang Januar eine Telefonnummer für Patientinnen mit PIP-Mamma-Implantaten zu schalten, die Schwierigkeiten haben, einen Facharzt zu finden, der ihnen eine Liste mit Einrichtungen geben kann, die sie aufnehmen.
- Die Gesundheitseinrichtungen und das Fachpersonal des Gesundheitswesens werden parallel über diese Entscheidung und die neuen Empfehlungen informiert.
- Die Kosten für diese eventuelle Explantation, einschließlich der für den Krankenhausaufenthalt, werden von der Krankenversicherung getragen. Frauen mit einer Rekonstruktion nach chirurgischem Eingriff bei Brustkrebs werden auch die Kosten für das Einbringen eines neuen Implantats erstattet.

29. Dezember 2011:

- Formular für Angaben zu implantierbaren Mamma-Prothesen mit Silikongel von Poly Implant Prothèse (Meldeformular) auf die Internetseite gestellt

30. Dezember 2011:

- Pressemitteilungen zur Aktualisierung der Daten zu Vorkommnissen, die bei Frauen mit Mamma-Implantaten mit Silikongel von Poly Implant Prothèse angezeigt wurden
- Die aktualisierten Daten ziehen nicht die Schlussfolgerungen der Sachverständigengruppe des INCA in Zweifel, wonach die Fälle von Krebs nicht dem Tragen von PIP-Implantaten

zugeordnet werden können.

- Der Anstieg der Zahl der Meldungen seit 14. Dezember 2011 geht vor allem auf gesammelten Meldungen zurück, die ein Patientenverband übermittelt hat.

5. Januar 2012:

- Zweites Treffen des Begleitausschusses für Frauen mit PIP-Mamma-Prothesen

18. Januar 2012:

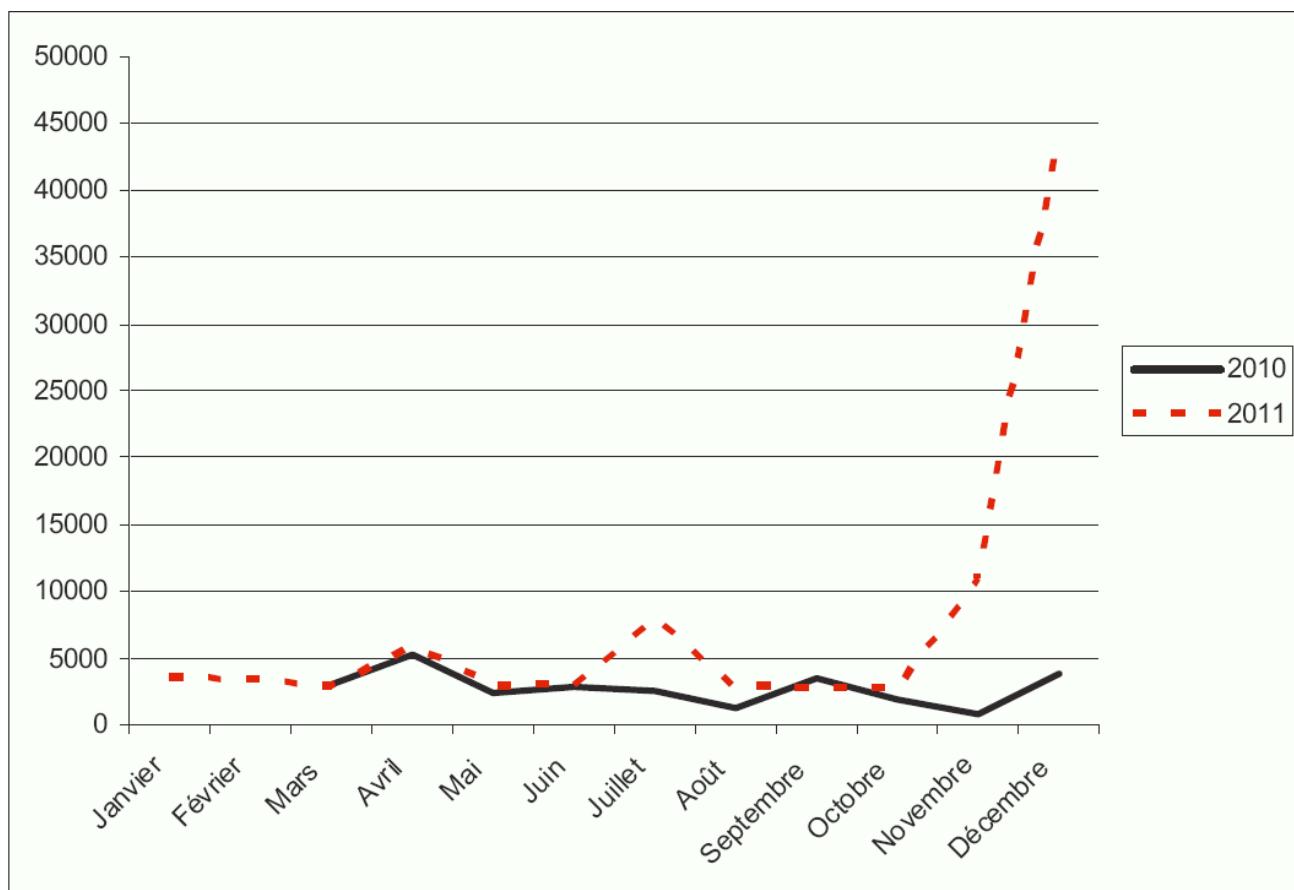
- Einladung der Gewerkschaften der in der Medizintechnikindustrie Beschäftigten (SNITEM und APPAMED) mit dem Ziel der Integration des Begleitausschusses für Frauen mit PIP-Mamma-Prothesen
- Schreiben an die Europäischen Kommission zur Beantwortung der Fragen zu dem Vorgang der inneren Mamma-Prothesen des Unternehmens PIP

23. Januar 2012:

- Note der Generaldirektion für Gesundheit zur Information des Außenministeriums bezüglich der Kostenübernahme für Untersuchungen und Explantationen von inneren Mamma-Prothesen des Unternehmens PIP

Bilanz der Klicks auf die Internetseite der AFSSAPS speziell zu dem Vorgang PIP

März 10	3009	Jan 11	3429
Apr 10	5244	Febr 11	3270
Mai 10	2461	März 11	2788
Juni 10	2875	Apr 11	5873
Juli 10	2469	Mai 11	2904
Aug 10	1278	Juni 11	2946
Sept 10	3497	Juli 11	7891
Okt 10	1857	Aug 11	2903
Nov 10	796	Sept 11	2748
Dez 10	3816	Okt 11	2684
Gesamt	27302	Nov 11	10967
		Dez 11	44030
		Gesamt	92433



Januar
Februar
März
April
Mai
Juni
Juli
August
September
Oktober
November
Dezember

VII. Internationale Auswirkungen des Falles der inneren Mamma-Prothesen der Marke Poly Implant Prothèse

Am 30. März 2010 hat die AFSSAPS die europaweite und internationale Warnmeldung ausgelöst, indem sie die zuständigen nationalen Behörden des europäischen Netzwerks zur Überwachung des Medizinprodukte-Sektors über die Entscheidung zur Aussetzung der Vermarktung und zum Rückruf der Prothesen der Marke PIP informierte.

Von diesem Zeitpunkt an wurden die zuständigen nationalen Stellen regelmäßig über die in Frankreich getroffenen Entscheidungen sowie über die Ergebnisse der Gutachten und Tests zu den betreffenden Prothesen informiert.

Dieses Netzwerk zur Überwachung der Medizinprodukte, das alle Länder der Europäischen Union sowie die Europäische Kommission umfasst, schließt auch die Länder außerhalb Europas ein, die am Programm „*National Competent Authorities Report*“ (NCAR) im Rahmen der „*Global Harmonization Task Force*“ (GHTF) teilnehmen, nämlich die USA, Kanada, Japan und Australien.

Um alle für die Überwachung des Marktes zuständigen Akteure zu erreichen, liefern die Informationen auch über das Netz der europäischen Ansprechpartner zur Überwachung des Medizinprodukte-Marktes. Dieses zweite Netz befasst sich mit Informationen, die nicht zwangsläufig mit Warnmeldungen oder Rückrufen von Produkten zusammenhängen.

Das Unternehmen PIP hat seine Silikonimplantate in 71 Ländern der Welt vertrieben. Über die Kundenkartei des Unternehmens konnte die AFSSAPS die Kunden von PIP außerhalb Europas sowie die zuständigen nationalen Behörden der jeweiligen Länder über die Entscheidungen und die Empfehlungen auf dem Laufenden halten. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat die gleichen Informationen erhalten.

Da die Behörden in Großbritannien und Australien einige Tests an den vom Markt genommenen Prothesen durchgeführt haben, wurden die Schlussfolgerungen aus diesen Tests 2010 und 2011 ausgetauscht. Offizielle Unterlagen hat die AFSSAPS dazu nicht erhalten.

Neben den schriftlich übermittelten Informationen über das Netz der Ansprechpartner war die Verfolgung des Falles PIP Inhalt von Präsentationen bei Tagungen der europäischen Arbeitsgruppen des Medizinprodukte-Sektors in Brüssel. Bei dieser Gelegenheit hat die Europäische Kommission die Mitgliedstaaten häufig danach gefragt, warum die Mitgliedstaaten aufgrund der übermittelten Informationen nicht die gleichen Entscheidungen trafen und nicht den Empfehlungen Frankreichs folgten.

2010 gab es einen Austausch insbesondere mit Australien, Großbritannien, den Niederlanden und Irland.

Im November 2011 wurden die neuesten Informationen über einen Fall von anaplastischem großzelligem Lymphom oder Fällen von Adenokarzinom bei Frauen mit PIP-Prothesen in Frankreich sofort von der AFSSAPS an das europäische Netz und die internationalen Ansprechpartner weitergegeben.

Die AFSSAPS hat die zuständigen nationalen Behörden in Europa aufgefordert, die Überwachungsdaten in ihren Ländern zu sammeln, insbesondere alle Informationen über Prothesen der Marke PIP, die ihnen übermittelt werden, sowie alle Informationen über das Auftreten von Lymphomen oder Krebs bei Frauen mit diesen Prothesen.

Informationen über Vorkommnisse in anderen Ländern betreffen Rupturen, mitunter mit Reizzungen oder Entzündungen einhergehend, oder Silikome.

Nur Schweden meldet über das Schwedische Nationale Brustkrebsregister 2 Fälle von anaplastischen großzelligen Lymphomen, identifiziert nach Explantation der Mamma-Implantate. Laut der schwedischen „Medical Products Agency“ betreffen diese 2 Fälle nicht Frauen mit Prothesen der Marke PIP, die Marken der betreffenden Prothesen sind bisher nicht bekannt. Aus den Niederlanden wurde eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2008 über 2 Patientinnen mit Silikonprothesen gemeldet, bei denen sich ein anaplastisches großzelliges Lymphom in der Gewebetasche der Prothesen gebildet hatte.

Aus Deutschland wird eine Publikation aus dem Jahr 2006 erwähnt, die den Fall eines anaplastischen großzelligen Lymphoms bei einer Frau mit Silikon- und Polyurethan-Implantaten beschreibt.

Diese beiden Publikationen betreffen nicht die Silikonimplantate von PIP.

Generell hatten 2010 die zuständigen nationalen Stellen in Europa entschieden, die von Frankreich und Großbritannien gelieferten Informationen mitzuteilen. Die Empfehlungen richteten sich zumeist an Chirurgen, um sie zu veranlassen, ihre Patientinnen erneut zu einer Kontrolluntersuchung aufzufordern oder die Nachbetreuung sogar durch kurzfristige Ultraschall-Kontrollen zu unterstützen.

Die Mitgliedstaaten haben sich zu diesem Thema kaum bewegt, die meisten gaben an, keine Meldung eines Vorkommnisses zu PIP-Prothesen zu haben.

Ende 2011 hat sich die Situation infolge fortlaufender Informationen aus Frankreich im November und Dezember nach den neuesten Empfehlungen des französischen Gesundheitsministeriums, die am 23. Dezember 2011 veröffentlicht worden waren, radikal geändert.

Die Presse in Frankreich, aber auch überall in Europa hat die Situation sehr breit thematisiert. Jeder neue Zeitungsartikel hat eine Welle von Anfragen der zuständigen nationalen Stellen bei der AFSSAPS ausgelöst, um den Inhalt der Informationen zu überprüfen. Eine Vielzahl von Anfragen vor allem nach den Analyse-Berichten der Prothesen ging ein. Alle Anfragen gingen zentral an die Agentur und wurden beantwortet.

Die AFSSAPS wurde auch aus Brasilien, China, Hongkong und wiederum aus Australien angesprochen. Die FDA, die auf die Informationen 2010 nicht reagiert hatte, hat Kontakt zur AFSSAPS aufgenommen.

Ende Dezember, vor der Veröffentlichung der Entscheidungen vom 23. Dezember 2011, hat sich Frankreich an das „Health Security Committee“ (HSC) gewandt, um den europäischen Gesundheitsbehörden die neuesten Informationen über die Implantate des Unternehmens PIP mitzuteilen.

Das HSC, das der Europäischen Kommission untersteht, ist für die Krisenstrategie im Bereich Gesundheit auf der Ebene der Europäischen Union zuständig.

Nach drei Telefonkonferenzen hat die Europäische Kommission auf Verlangen der zuständigen nationalen Stellen entschieden, das „*Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*“ (SCENIHR) zu veranlassen, eine wissenschaftliche Stellungnahme über die Gefahren, die Risiken und das Verhältnis von Nutzen-Risiken bezüglich des Problems der PIP-Mamma-Prothesen und ihrer eventuellen präventiven Explantation einzuholen. Das SCENIHR muss der Kommission in Brüssel bis Ende Januar 2012 eine Stellungnahme vorlegen.

Aus diesem Grunde hat die Europäische Kommission die Mitgliedstaaten aufgefordert, der SCENIHR alles zur Verfügung zu stellen, was ihr hilft, eine kritische Analyse der Situation und der getroffenen Entscheidungen zu erarbeiten.

In diesem Rahmen hat die AFSSAPS allen Mitgliedern der von der SCENIHR eingesetzten Ad-hoc-Gruppe alle Ergebnisse der Analysen übergeben, die an den PIP-Prothesen durchgeführt wurden, die man 2010 aus dem Vorrat des Herstellers beschlagnahmt hatte.

Zahlreiche Mitgliedstaaten warten auf die Schlussfolgerungen des SCENIHR, bevor sie sich zu weiteren Entscheidungen und neuen Empfehlungen äußern.

Bis heute haben nur Frankreich, Deutschland und die Tschechische Republik ein präventive Entfernung der Prothesen der Marke PIP auch ohne nachweisbare klinische Anzeichen empfohlen. Deutschland begründet diese neuen Empfehlungen, die am 6.Januar d.J. veröffentlicht wurden, mit der Welle von Anzeigen, die den Informationen, die aus Frankreich kamen, gefolgt sind. Die Deutschen sind über die erhebliche Anzahl von angezeigten Aussickerungen, sogar ohne einen röntgenologischen Nachweis, und eine erhöhte Neigung des PIP-Gels, in das Lymphgewebe zu migrieren und sich in anderen Geweben zu sammeln, beunruhigt.

VIII. Wichtige Schlussfolgerungen und Vorschläge

1) Feststellungen

Nach Untersuchung aller Bestandteile dieses Vorgangs scheint es, dass die implantierten Frauen, das betreffende Fachpersonal im Gesundheitswesen und die Gesundheitsbehörden einem Betrug großen Ausmaßes erlegen sind, den die führenden Mitarbeiter des Unternehmens Poly Implant Prothèse organisiert haben.

Es erweist sich gleichermaßen, dass die zunehmende Etablierung einer EU-Gesetzgebung zu Medizinprodukten, die seit 1994 ihren Ausdruck im Code de la Santé Publique (Gesetzbuch für das Öffentliche Gesundheitswesen) fand, nicht ausgereicht hat, um den Fortgang dieses Betrugs bis zu seiner Aufdeckung durch die französischen Gesundheitsbehörden im März 2010 zu verhindern.

Aus dem Dossier gehen chronologisch folgende Punkte hervor:

- o Die Untersuchung der Archive erst der direction des hôpitaux, dann der AFSSAPS zeigt, dass sich bald nach Beginn der Vermarktung der inneren Brustprothesen durch die Firma PIP und unabhängig von ihrem Inhalt (physiologisches Serum, Hydrogel oder Silikongel) Meldungen von Rupturen, Schriftwechsel (teils in Verbindung mit einer Anschuldigung) und Kontrollen finden, von denen einige zu einer zeitweiligen Unterbrechung der Tätigkeit dieses Unternehmens führten.
- o 1996 richtet sich die Aufmerksamkeit der Verwaltung zum ersten Mal auf das 1991 gegründete Unternehmen PIP. So kommt es zu einer ersten Begehung, die bis 1997 eine spezielle Überwachung zur Folge hat. Für den Zeitraum bis zum Jahr 2000 gibt es keine Information über eine spezielle Beobachtung dieser Firma.
- o PIP-Prothesen auf Silikonbasis wurden am 18. April 2001 in Verkehr gebracht, nachdem das Unternehmen nach einem entsprechenden Schriftwechsel die Unterlagen eingereicht hat, die dem Pflichtenheft entsprechen, das von den französischen Gesundheitsbehörden verlangt wird. Im Rahmen der Überwachungskampagne von Brustimplantaten findet Anfang Juni 2001 ein Kontrollbesuch statt. Er erbringt eine erhebliche Anzahl von Abweichungen. Die als zufriedenstellend beurteilten Antworten der Firma PIP auf die bei der Begehung vorgefundene Abweichungen sowie die Untersuchungsergebnisse, die sich als konform mit den entnommenen Proben erwiesen, haben dazu geführt, dass die nationalen Gesundheitsbehörden für die folgenden Jahre keine Kontrolle geplant haben, die vorgeschriebene Prüfung erfolgte durch die benannte Stelle (TÜV), die die Firma ausgewählt hat.
- o So wurde die Firma PIP zwischen 2002 und 2008 neben der regelmäßigen Kontrolle durch die benannte Stelle TÜV, deren Jahresberichte nicht an die AFSSAPS weitergeleitet wurden, nur mittels der Angaben zu Vorkommnissen bei Medizinprodukten überwacht, die zu keiner signifikanten Warnung führten. Die Zahlen des Jahres 2008, die Mitte des Jahres 2009 analysiert wurden, als die Umsätze der Firma bekannt waren, zeigen auf dem Höhepunkt dieser Meldungen eine Wende.
- o Diese Zunahme im Zusammenhang mit einer speziellen Warnung eines Chirurgen und einer

Anschuldigung veranlassen die AFSSAPS , die Firma Ende 2009 vorzuladen und aufgrund des Mangels an Konsistenz bei bestimmten Aussagen eine Begehung für März 2010 anzusetzen, die gesetzwidriges Verhalten aufdecken soll.

- o Nach der gesundheitspolizeilichen Entscheidung ist die Anzahl von Meldungen von Rupturen von PIP-Prothesen erheblich gestiegen. Viele dieser Rupturen, die seit März 2010 angezeigt wurden, traten zwischen 2008 und 2009 auf.
- o Frankreich war die erste nationale Behörde, die auf eine Gesundheitswarnung wegen der PIP-Silikonimplantate erkannt hat.

So ergibt sich Folgendes:

- o Die bereits zweimal überprüfte Firma PIP wurde im Zeitraum 2001 - 2010 nicht inspiziert. Es ist nicht sicher, dass eine unangekündigte Begehung diesen besonders geschickten Betrug aufgedeckt hätte.
- o Selbst wenn eine wachsende Zahl von Meldungen zu Rupturen von Prothesen und eine Anschuldigung halfen, den Betrug aufzudecken, ist die Zahl der Meldungen von Vorkommnissen mit Medizinprodukten, die bei der AFSSAPS vor 2009 eingegangen sind, nicht groß genug, um eine sichere Gefahr durch die PIP-Prothesen im Vergleich zu denen anderer Hersteller auszumachen.
- o Anzumerken ist, dass die Meldung eines Mediziners außerhalb des Rahmens der Vorkommnisse mit Medizinprodukten, falls sie in die Datenbank aufgenommen worden ist, keine Eingangsbestätigung an den Mediziner zeitigte, aus der hervorgeht, dass seine Information sehr wohl zur Kenntnis genommen worden sei, und schon gar keinen Schriftwechsel mit dem Mediziner, um die Meldung genauer zu hinterfragen.
- o Wie bereits für die Arzneimittelüberwachung betont, muss die Analyse der Daten aus der Meldung von Vorkommnissen mit Medizinprodukten mit einer Reihe von Indizien kombiniert werden (Häufigkeit, Schwere, erwartete oder unerwartete Auswirkungen, Feststellungen bei Begehung usw.), um einen Zusammenhang mit der Gefährlichkeit eines Produkts herzustellen.
- o Festzustellen ist ein mangelndes Echo der Europäischen Gemeinschaft und international auf die Weiterleitung der Informationen und Ersuche, insbesondere auf die Meldungen der AFSSAPS zu diesem Fall seit März 2010.
- o Das gegenwärtige Zertifizierungssystem der Konformität mit den grundlegenden Anforderungen an die Sicherheit und Gesundheit, die die EU-Richtlinien an die Medizinprodukte stellen, ist nicht ausreichend, insbesondere hinsichtlich der Rolle und der Kontrolle der benannten Stellen und ihrer Beziehungen zu den zuständigen nationalen Behörden, um eine maximale Sicherheit für diese Art Produkte zu gewährleisten.

Auf gesundheitlicher Ebene:

- o Die Inspektion und die Laborkontrollen 2010 haben den Betrug dokumentiert. Sie haben gezeigt, dass die große Mehrheit der von der Firma PIP verwendeten Gele im Zeitraum der Vermarktung nicht konform waren. Zudem lassen die festgestellten Abweichungen zwischen den Entnahmen und der firmeneigenen Referenzierung des Typs der verwendeten Gele sowie ihre große Heterogenität keine chargenweise Rückverfolgbarkeit der eingesetzten Ausgangsstoffe zu.
- o Die Analysen der genommenen Proben beweisen nicht den mutagenen Charakter der verwendeten Gele, wobei die Heterogenität der Zubereitungsbedingungen der Gele diese Aussage einschränkt.
- o Die Nichtkonformität, die mangelnde Qualität, die Unterschiede zwischen den Chargen und das Reizungsvermögen sind vier Elemente, die für sich den Vorschlag einer Explantation der PIP-Prothesen der Vorsicht halber rechtfertigen.

2) Nationale und EU-weite Empfehlungen und Vorschläge

Im Hinblick auf die Feststellung der in diesem Bericht dargelegten Punkte ist die Stärkung der Anforderungen an das Inverkehrbringen und die Überwachung des Marktes der Medizinprodukte notwendig. Diese Bekräftigung muss für zwei Ebenen gelten- national und EU-weit.

2-1 Stärkung des Überwachungs- und Kontrollinstrumentariums für den nationalen Medizinprodukte-Markt

2-1-1. Stärkung der Inspektion durch die AFSSAPS

o Zeitliche Abstände und Modalitäten der Inspektionen

Ausgehend von den Besonderheiten bestimmter Medizinprodukte (implantierbar, lange Nutzungsdauer) ist es angeraten, bei den Herstellern regelmäßige und unangekündigte Begehungen durchzuführen, deren Abstände im Ergebnis einer Risikoanalyse festgelegt werden. Bei den Medizinprodukten mit dem höchsten Risiko müssen die Inspektionen jährlich erfolgen und mit Probenahmen zu Analysezwecken verbunden sein. Das verlangt eine engere Zusammenarbeit der Inspektionen der Gesundheitsbehörden der anderen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union, denn die Mehrzahl der Implantate kommt aus anderen europäischen Ländern.

Die Häufigkeit der Verdachtskontrollen muss zunehmen und einen systematischen buchhalterischen Abgleich zwischen Ausgangsstoffen und Fertigprodukten vorsehen.

Die Kontrolleure müssen alle technischen und buchhalterischen Unterlagen der geprüften Unternehmen zur Verfügung haben, damit sie vor allem Einblick in die Preise der verwendeten Ausgangsstoffe erhalten (geringe Kosten für Ausgangsstoffe können einen Hinweis auf geringer wertige Endprodukte geben).

- o Kontrollberichte

Die Berichte über die Kontrollen der Hersteller durch eine zuständige Behörde müssen den anderen zuständigen Behörden, den betreffenden benannten Stellen und den entsprechenden europäischen Gremien übergeben werden.

2-1-2. Verstärkte Überwachung des Marktes

Die Meldung unerwünschter Ereignisse erleichtern

Festzustellen ist, dass die vorgeschriebene Anzeigepflicht für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch Personal des Gesundheitswesens, gleich, um welche Art Gesundheitsprodukt es geht, nicht ausreicht.

Wenn das System effizient sein soll, ist es unerlässlich, dass die Meldung einfach, gut zugänglich und schnell erfolgen kann mit einer Rückmeldung an den Anzeigenden.

So muss die heute viel zu sperrige Organisation des Überwachungssystems im Allgemeinen zügig auf folgenden Grundlagen umgebaut werden:

- ein einheitliches nationales Meldeportal für alle Überwachungen;
- ein einheitliches vereinfachtes Meldeformular;
- eine systematische Gliederung, die auf regionaler Ebene beginnt;
- eine systematische Rückmeldung an den Anzeigenden.

Anzeigen durch die Patienten müssen erleichtert werden, wie bei den Arzneimitteln.

Die Überwachungsbehörde muss den Bereich der Überwachung erweitern und alle Meldungen berücksichtigen, gleich, woher sie kommen.

Es ist angebracht, die Hersteller zu verpflichten, der AFSSAPS unverzüglich alle Verbote, Einschränkungen durch die zuständige Behörde aller Länder, in denen das Medizinprodukt vermarktet wird, sowie jedes Vermarktungsverbot, gleich, aus welchem Grund, mitzuteilen.

Eine Zusammenarbeit zwischen den Justizbehörden und der AFSSAPS müsste gestärkt werden in dem Bestreben, eine bessere Information der Agentur über Haftungsklagen zu einem Produkt, das in ihre Zuständigkeit fällt, zu sichern; eine solche Information käme einer zusätzlichen Warnung zu den Anzeigen bei der Überwachungsstelle gleich.

- o ***Stärkung der Meldestelle für Vorkommnisse bei Medizinprodukten***

Hersteller müssen aufgefordert werden, den zuständigen Stellen einen detaillierten Jahresbericht über Vorkommnisse bei bestimmten Medizinprodukten (die zuvor festgelegt werden und eine hohe Gefährdung aufweisen) einzureichen. Ein solches Vorgehen ordnet sich in den Kontext des Informationsflusses ein, der für die verstärkte Überwachung des Marktes nötig ist.

2-2. Stärkung des Instrumentariums für das Inverkehrbringen und die Überwachung der Medizinprodukte auf EU-Ebene: Überarbeitung der Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte

Die Überarbeitung dieser Richtlinie hat 2008 begonnen- Die Diskussionen werden 2012 fortgeführt. Im Zuge dieser Revision macht Frankreich seine Position und seine Anforderungen an die Stärkung der Gesundheitssicherheit von Medizinprodukten geltend.

Die Hauptpunkte zur Verbesserung des Systems, die von Frankreich vorangebracht werden müssen, sind Folgende:

2-2-1 Stärkung der grundlegenden Anforderungen (Anhang I der Richtlinie)

Um das CE-Kennzeichen zu erhalten, muss ein Medizinprodukt den grundlegenden Anforderungen insbesondere an die Sicherheit und die Gesundheit der Patienten, der Nutzer und Dritter genügen.

- o Hinsichtlich der Sicherheit sieht die derzeitige Richtlinie ein Risikoniveau vor, das ausgehend von den positiven Auswirkungen auf den Patienten akzeptabel ist. Diese Risikobewertung sollte dahingehend verändert werden, dass vom Hersteller systematisch der Nachweis eines günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses verlangt wird.

Ergänzend dazu ist er aufgefordert, zusätzlichen grundlegenden Anforderungen speziell für implantierbare Medizinprodukte zu genügen, die das größte Risiko bilden.

Vor allem müssen die Verpflichtungen zu klinischen Prüfungen aller langfristigen implantierbaren und invasiven Medizinprodukte der Klassen IIb und III vor einer CE-Kennzeichnung gestärkt werden sowie zum Sammeln klinischer Daten zur Bestätigung nach dem Inverkehrbringen, wie in Anhang X der Richtlinie 2007/47/EU betont wird.

So muss der Hersteller belastbare klinische Daten aus tatsächlichen Kliniktests vorlegen, die die Bewertung von Nutzen/Risiko des implantierbaren Medizinprodukts durch eine unabhängige und transparente europäische Evaluierung dieser Daten zulassen.

Diese Bestimmung könnte durch die Schaffung eines Katalogs klinischer Prüfungen untermauert werden, der allen Mitgliedsstaaten zur Verfügung stehen.

Von den Herstellern könnten systematische Untersuchungen der Medizinprodukte insbesondere der Klasse III (oder der mit dem höchsten Risiko) nach erfolgter CE-Kennzeichnung verlangt werden, die sich auf die Nachbetreuung der Patienten stützen.

2-2-2. Verbesserung der Arbeitsweise der benannten Stellen

Die benannten Stellen sind für die Bewertung der Konformität der Medizinprodukte mit den grundlegenden Anforderungen verantwortlich. Hinsichtlich ihrer Aufgabenstellung scheint es erforderlich, Maßnahmen vorzuschlagen, mit denen ihre Arbeit besser umschrieben werden kann.

o *Bestellung der benannten Stellen*

Bei der Bestellung dieser Gremien müssen in erster Linie die Kriterien für ihre Akkreditierung betont werden. Dazu ist es erforderlich, hinsichtlich ihrer Akkreditierung nicht länger Mindestkriterien im Pflichtenheft anzulegen, sondern maximale Kriterien festzuschreiben, beispielsweise dahingehend, dass sie über Mittel und ausreichendes und kompetentes Personal verfügen, um eine Mindestzahl von jährlichen Audits durchzuführen.

Die Bestellung der benannten Gremien sollte im Wege einer doppelten Bewertung (zuständige nationale Behörde/zuständige Behörden anderer Länder) oder einer gemeinsamen Bewertung erfolgen.

Ein Verfahren zur ausdrücklichen Erneuerung der Akkreditierung muss eingeführt werden.

Die Kriterien für die Akkreditierung müssen auch gestärkt werden, damit sie je nach zu zertifizierendem Medizinprodukt größeren Ansprüchen genügen. Jedenfalls muss der Rückgriff dieser Stellen auf externe Expertise in den Modalitäten verankert werden, insbesondere, wo es um den Umgang mit Interessenbindungen geht.

o *Arbeitsweise der benannten Stellen*

Die Kontroll- und Bewertungsvollmachten der benannten Stellen gegenüber den Verantwortlichen für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten mit hohem Risiko müssen im Rahmen der Bewertung der Konformität der Medizinprodukte mit den grundlegenden Anforderungen gestärkt werden, indem unangekündigte Audits möglich sein müssen und indem ein verbindlicher Abstand zwischen den Kontrollen festgelegt wird.

Außerdem sollte die geltende Pflicht zur Information der zuständigen Behörden für Aussetzungen und Aberkennungen von Zertifikaten auf Beobachtungen größerer Fälle von Nichtkonformität erweitert werden. Zudem muss die Transparenz der Arbeitsweise der benannten Stellen verbessert werden, indem vor allem die Veröffentlichung ihrer jährlichen Tätigkeitsberichte verpflichtend wird (Vorschlag der Europäischen Kommission aus dem Jahre 2008).

Schließlich könnte ein Sanktionsmechanismus der benannten Stellen geschaffen werden, den die EU auslöst, wenn durch die Inspektionen, durchgeführt von den Mitgliedstaaten, Nichterfüllungen nachgewiesen werden (Inspektion von Medizinprodukte-Herstellern oder von benannten Stellen).

2-2-3. Verstärkte Überwachung des Marktes

o *Kooperation bei der Meldung von Vorkommnissen bei Medizinprodukten*

Um einen besseren Fluss der Meldungen von Vorkommnissen bei Medizinprodukten zu erlauben und es so jedem Mitgliedsstaat zu ermöglichen, die geeigneten Maßnahmen zu treffen, können zwei Vorschläge gemacht werden:

- ein Verfahren zur Zentralisierung und Bearbeitung der Meldungen bei den zuständigen nationalen Behörden etablieren, das greift, wenn eine Meldung von einem Mitgliedsstaat oder

einem Hersteller ausgelöst wird; die Definition der erwarteten Meldungen muss dahingehend überarbeitet werden, dass sie auf die Auswirkung auf den Patienten ausgerichtet ist und nicht nur auf die Fehlfunktion des Produkts.

- in das Instrumentarium der Richtlinie die Pflicht des Herstellers aufnehmen, die zuständigen nationalen Stellen direkt und unverzüglich über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit seinen Produkten und über die Gründe für die Rücknahme seiner Produkte vom Markt zu informieren.
- In jedem Mitgliedsstaat sollte die Meldung unerwünschter Wirkungen durch Fachpersonal im Gesundheitswesen verpflichtend sein und die Verbindungen zwischen den nationalen Stellen erleichtert werden. Gleichermaßen ist die Möglichkeit für Patienten und Patientenverbände vorzusehen, unerwünschte Wirkungen direkt bei den zuständigen Behörden zu melden.

o Information über und Nachverfolgbarkeit von Medizinprodukten

Zunächst geht es um das Erstellen einer Zusammenfassung der Produktmerkmale (résumé des caractéristiques du produit - RCP) als Teil der technischen Dokumentation. Diese RCP steht sowohl dem Fachpersonal des Gesundheitswesens als auch der Öffentlichkeit zur Verfügung. Sie sollte den medizinischen Verwendungszweck, gegebenenfalls die Kontraindikationen, die Anwendungsweise, Hinweise auf besondere Vorsicht bei der Anwendung, die Zusammenfassung der klinischen Daten, die zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens zur Verfügung stehen, sowie die bekannten unerwünschten Wirkungen des Produkts beinhalten.

Im Falle von langfristig implantierbaren und invasiven Produkten sollte den Patienten vor Erteilung der Zustimmung ein Dokument übergeben werden, das sie über das Verhältnis von Nutzen und Risiko des Produkts informiert.

o Rückverfolgbarkeit von Medizinprodukten

Um die Rückverfolgbarkeit der Medizinprodukte unter gesundheitlichen Gesichtspunkten zu erleichtern und um eine bessere Verfolgung ab dem Inverkehrbringen zu sichern, vor allem um die Probleme des Missbrauchs und von Zwischenfällen in Erfahrung zu bringen, müsste eine unverwechselbare Kennung (und nicht nur chargenweise) für die sensiblen Medizinprodukte vorgesehen werden.

Abgesehen von den Maßnahmen zur Rückverfolgbarkeit in den Gesundheitseinrichtungen müsste der Patient eine Information über die Identifizierung des Medizinprodukts sowie gegebenenfalls über das Datum erhalten, bis zu dem das Produkt sicher verwendet werden kann. Hier soll eine Bestimmung erweitert werden, die national bereits vorgesehen ist.

o Gründung eines Ad-hoc-Ausschusses auf EU-Ebene

Die Schaffung einer Stelle, die die zuständigen Behörden permanent koordiniert und die bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angesiedelt ist, könnte unter dem Vorbehalt ins Auge

gefasst werden, dass die Aufgabenstellungen und die Zuständigkeiten der EMA auf diesem Gebiet erweitert werden.

Aufgabe des Ausschusses wäre insbesondere:

- Ausüben einer Kontrolle vor der Konformitätszertifizierung der risikoreichsten oder als neueste geltenden Medizinprodukte durch Bewertung von Nutzen/Risiko aufgrund von Herstellerangaben
- Einfluss auf die Bestellung und Kontrolle der von den nationalen Behörden benannten Stellen
- Weiterleitung der von jeder nationalen Behörde gesammelten Angaben zu Vorkommnissen bei Medizinprodukten und Abstimmung der Überwachung des Medizinproduktes in der gesamten Europäischen Union.

2-2-4. Stärkung der Modalitäten von Inspektionen, des Austausches zwischen den für die Inspektion und die Kontrolle der Medizinprodukte zuständigen Behörden

Gemäß Artikel 111 und 122 des Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel wäre es ratsam:

- den Grundsatz der Inspektion in den EU-Texten zu präzisieren und seine Zielsetzungen zu definieren und die Modalitäten der Zusammenarbeit und Koordination zwischen den europäischen Ländern festzulegen;
- einen Mechanismus der gegenseitigen Information über die Inspektionen zwischen Ländern außerhalb der EU vorzusehen;
- auf europäischer Ebene ein Programm zur Laboruntersuchung von Proben zu schaffen, um die grundlegenden Sicherheitselemente bei Proben zu prüfen (Sterilität, mechanische Festigkeit, Zusammensetzung), die bei Verdachtsinspektionen bei Herstellern für den Markt, bei Händlern und bei Einrichtungen des Gesundheitswesens genommen wurden.

Glossar und Abkürzungen

AFNOR

Association française de normalisation:
Französischer Verein für Normung;
gegründet 1926, als gemeinnützig
anerkannt, insbesondere beauftragt mit
einer Mission von allgemeinem Interesse,
um der gesamten Normungstätigkeit des
französischen Normungssystems eine
Zielrichtung zu geben und sie voranzutragen.

AFSSAPS

Agence française de sécurité sanitaire des
produits de santé: Französische Agentur für
Gesundheitssicherheit von
Gesundheitsprodukten

ANDEM

Agence nationale pour le développement de
l'évaluation médicale: Nationale Agentur zur
Entwicklung der Beurteilung von
Medizinprodukten, im September 1989 als
Verband gegründet und im Juni 1997
aufgelöst, um unter der Bezeichnung
Nationale Agentur zur Akkreditierung und
Bewertung im Gesundheitswesen (ANAES) zu
einer öffentlichen Einrichtung zu werden

DAF

Direction des affaires financières:

Finanzdirektion der AFSSAPS

DEDIM

Direction de l'évaluation des dispositifs
médicaux: Direktion für die Bewertung der
Medizinprodukte der AFSSAPS

DIE

Direction de l'inspection et des
établissements: Direktion für Inspektion und
Einrichtungen bei der AFSSAPS

DLC

Directions des laboratoires et des contrôles:
Direktionen der Laboratorien und Kontrollen
bei der AFSSAPS

Direction des hôpitaux

Zentralverwaltung beim
Gesundheitsministerium, beauftragt mit der
Zulassung und den Genehmigungen zum
Inverkehrbringen von Großgeräten und
Medizintechnik, Beteiligung an der
Festlegung und Umsetzung - zusammen mit
der Generaldirektion Gesundheit - von
Überwachungssystemen und Beteiligung an
der Erarbeitung und Begleitung der Politik
der nationalen und internationalen Normung
auf dem Gebiet der Medizinprodukte und
der Medizintechnik

Dispositif médical (DM)

Medizinprodukt: alle einzeln oder
miteinander verbunden verwendeten

	Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Stoffe, Produkte - ausgenommen Produkte humanen Ursprungs - oder anderen Gegenstände, einschließlich des vom Hersteller speziell zur Anwendung für medizinische Zwecke bestimmten und für ein einwandfreies Funktionieren des Medizinprodukts eingesetzten Zubehörs und der Software, die vom Hersteller zur Anwendung für medizinische Zwecke beim Menschen bestimmt sind und bei denen die bestimmungsgemäß Hauptwirkung nicht pharmakologisch, metabolisch oder immunologisch erfolgt, sondern durch diese Mittel unterstützt werden kann. Auch eine Software ist als Medizinprodukt anzusehen, wenn sie vom Hersteller dazu bestimmt ist, speziell für Diagnose- oder Therapiezwecke verwendet zu werden.
Dispositif médical implantable actif (DMIA)	aktives implantierbares Medizinprodukt: jedes Medizinprodukt, das dafür vorgesehen ist, ganz oder teilweise in den menschlichen Körper oder in eine natürliche Körperöffnung eingeführt zu werden und dessen Betrieb auf eine elektrische Energiequelle oder eine andere Energiequelle als die unmittelbar durch den menschlichen Körper oder die Schwerkraft erzeugte Energie angewiesen ist.
DPS DRASS	Gesundheitspolizeiliche Entscheidung Direction régionale des affaires sanitaires et sociales: Regionaldirektion für gesundheitliche und soziale Angelegenheiten
Food and Drug Administration (FDA)	amerikanische Bundesagentur , zuständig für Fragen der Gesundheitssicherheit, insbesondere für Medizinprodukte Zertifizierungsstelle und französische benannte Stelle
G-MED	Überwachung von Ereignissen oder drohenden Ereignissen, die aus der Verwendung von Medizinprodukten nach ihrer Inverkehrbringung resultieren Mouvement de Défense des Femmes Porteuses d'Implants et de Prothèses:
Meldung von Vorkommnissen mit Medizinprodukten	
MDFPIP	

MEDDEV

Bewegung zum Schutz von Frauen, die
Implantate und Prothesen tragen
alle von der Europäischen Kommission
verfassten Leitfäden, die Leitlinien für die
Anwendung der EU-Richtlinien im Bereich
der Medizinprodukte geben

PPP

Verband zum Schutz von Trägerinnen von
Prothesen der Marke P.I.P.

SAJE

Service des affaires juridiques et
européennes de l'AFSSAPS: Dienststelle für
juristische und europäische Angelegenheiten
bei der AFSSAPS