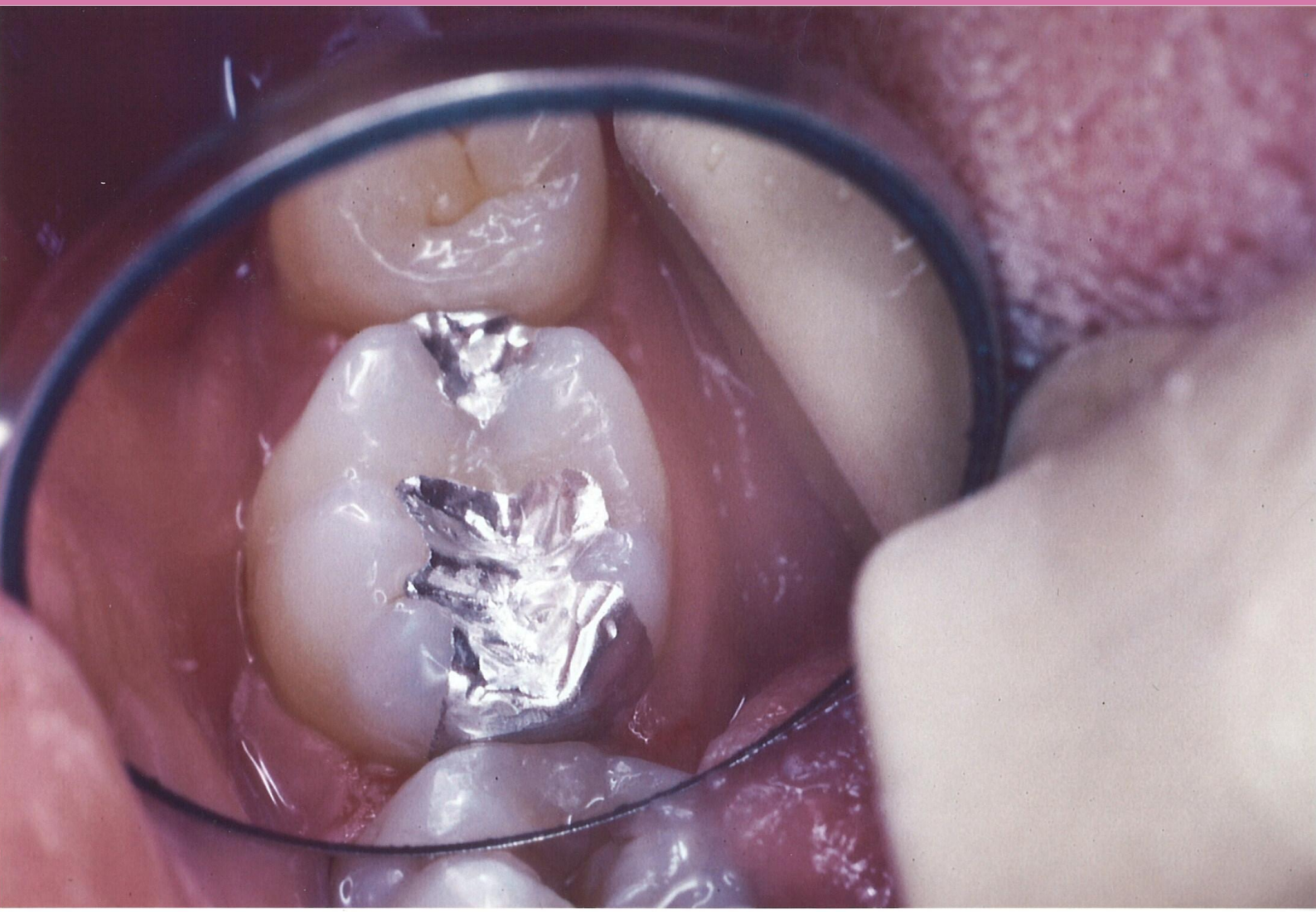
Stellungnahmen und Empfehlungen

Orientierende Recherche zur toxikologischen und allergologischen Risikoabschätzung von Amalgamfüllungen

Bestehen Hinweise für die Notwendigkeit einer Überprüfung der Behandlungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses?



MDS
Medizinischer Dienst
des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e.V.

Impressum

Herausgeber
Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e.V. (MDS)
Theodor-Althoff-Straße 47
45133 Essen-Bredeney
Telefon: 0201 8327-0
Telefax: 0201 8327-100
E-Mail: office@mds-ev.de
Internet: http://www.mds-ev.org

Doku-Zeichen: 2.81.35.01.02

Inhalt

Abkürzungen und Maße 6
1 Zusammenfassung 7
1.1 Zusammenfassung für den raschen Überblick 7
1.2 Fachlich detaillierte Zusammenfassung 10
2 Fragestellung 16
3 Beschreibung des medizinischen Hintergrunds 18
4 Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens 19
4.1 Pathophysiologische/technische Grundlagen 19
4.1.1 Quecksilbertoxikologie 19
4.1.1.1 Vorkommensformen: Metallisches Quecksilber und Quecksilberdampf, anorganische sowie organische Quecksilberverbindungen 20
4.1.1.2 Akute Toxikologie des Quecksilbers 23
4.1.1.3 Chronische Toxizität des Quecksilbers 23
4.1.1.4 Symptome einer subakuten und einer chronischen Quecksilbervergiftung 23
4.1.1.5 Quecksilberaufnahme und -ausscheidung 24
4.1.1.6 Dosisabhängigkeit toxischer Effekte 24
4.1.1.7 Toxikologische Prüfung 25
4.1.1.8 Toxikologische Risikoermittlung als Basis für präventive Gefährdungsminimierung 26
4.1.1.9 Grenzwerte für die Quecksilberbelastung 26
4.1.1.10 Quecksilberbelastung und Zeichen einer chronischen Vergiftung 28
4.1.1.11 Quecksilbereintrag durch Amalgamfüllungen in Bezug auf Grenzwerte 28
4.1.1.12 Interindividuelle Variabilität gesundheitlicher Auswirkungen der Amalgamexposition in Abhängigkeit von genetischen Varianten? 29
4.1.1.13 Reproduktionstoxikologie 31
4.1.1.14 Kanzerogenität 32
4.1.2 Allergisierende Eigenschaften von Amalgam 32
4.2 Verbreitung und Anerkennung 33
4.3 Anforderungen an die Durchführung des Verfahrens 34
4.4 Bisherige Erfahrungen im MDK 34
4.5 Rechtliche Aspekte 34
4.5.1 Gesetzliche Regelungen 34
4.5.2 Regelungen der Behandlungsrichtlinie 34
4.5.3 Informationen des BfArM 35
4.5.4 Gebrauchsinformationen der Hersteller 36
4.5.5 Regelungen des Bema-Z und des BMV-Z/EKVZ 37
5 Methode (Beurteilungskriterien) 39
5.1 Sozialmedizinische Perspektive 39
5.2 Verfahrensordnung des G-BA und vertragszahnärztliche Behandlungsrichtlinie 39
5.3 Medizinproduktegesetz 41
5.3.1 Füllungswerkstoffe als Medizinprodukte 41
5.3.2 CE-Kennzeichnung, Vorschriften des MPG 41

5.3.3 Grundlegende Anforderungen 42
5.3.4 Konformitätsverfahren....42
5.3.5 Klinische Bewertung 42
5.3.6 Keine klinische Prüfung bei Produkten der Klasse IIa 43
5.4 Verfahren der Risikobewertung: präventive Gefährdungsminimierung versus medizinische Risikoabschätzung 43
5.5 Fazit: Kriterien für die Nutzen- und Risikobewertung und für die Änderung der Behandlungsrichtlinie 44
6 Beschreibung des Vorgehens....45
6.1 Vorgelegte Unterlagen....45
6.2 Recherche 45
6.3 Umfeld-Recherche....46
6.4 Einschlusskriterien....46
6.5 Vorgehensweise 47
6.6 Bearbeitung der ausgewählten Studien 47
6.6.1 Datenextraktion, Bewertung der Einzelstudien....47
6.6.2 Zusammenfassende Bewertung 48
7 Ergebnisse 49
7.1 Ergebnis der Recherche....49
7.2 Darstellung und Begründung ausgeschlossener Studien/Quellen....50
7.3 Genereller Nutzen der Methode Amalgamfüllung im Vergleich zu Alternativmethoden 53
7.4 Risiken der Alternativmethoden....54
7.5 Zusammenfassungen und Einzeldarstellungen einbezogener Studien 55
7.5.1 Frage 1: Retrograde Wurzelfüllung....55
7.5.1.1 Nutzen.... 55
7.5.1.2 Risiken 55
7.5.2 Frage 2: Füllungsmaterial in gegossenen Kronen....56
7.5.2.1 Nutzen.... 56
7.5.2.2 Risiken 56
7.5.3 Frage 3: Stumpfaufbauten 56
7.5.3.1 Nutzen.... 56
7.5.3.2 Risiken 56
7.5.4 Frage 4: Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen....57
7.5.5 Frage 5: Allergie lt. Nachweis gemäß den Kriterien der Kontaktallergiegruppe der DGD 57
7.5.6 Frage 6: Kontakt von Amalgamfüllungen mit metallischen Restaurationen 58
7.5.6.1 Nutzen.... 58
7.5.6.2 Risiken 58
7.5.7 Fragen 7a und 7b: Kinder unter und über sechs Jahre 60
7.5.8 Frage 8: Schwangerschaft....61
7.5.9 Frage 9: weitere Patientengruppen 66
7.6 Zusammenfassende Darstellung....69
8 Diskussion: Mögliche Einschränkung der Hörfähigkeit 70
9 Fazit und zusammenfassende sozialmedizinische Empfehlung 71

9.1 Nutzen der Amalgamfüllung im Vergleich zur Alternativversorgung 71
9.2 Risiken der Alternativversorgung 71
9.3 Toxikologische und allergologische Nutzen-Risikoabwägung 72
9.3.1 Zu Frage 1: Retrograde Wurzelfüllung 72
9.3.2 Zu Frage 2: Füllungsmaterial in gegossenen Kronen 72
9.3.3 Zu Frage 3: Material für Stumpfaufbauten 72
9.3.4 Zu Frage 4: Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen 72
9.3.5 Zu Frage 5: Allergie lt. Nachweis gemäß den Kriterien der Kontaktallergiegruppe der DGD 73
9.3.6 Zu Frage 6: Kontakt mit metallischen Restaurationen 73
9.3.7 Zu Fragen 7a und b: Kinder unter und über sechs Jahre 73
9.3.8 Zu Frage 8: Schwangerschaft 74
9.3.9 Zu Frage 9: Weitere Patientengruppen 74
9.4 Fazit im Hinblick auf eine mögliche Neuformulierung der Behandlungsrichtlinie 75
9.4.1 Retrograde Wurzelfüllung (1) 75
9.4.2 „Schwere Nierenfunktionsstörungen (4)“ und „Allergie (5)“ 76
9.4.3 Verweis auf Kriterien zur Allergiediagnostik 76
9.4.4 Verweis der Behandlungsrichtlinie auf Publikation des BfArM hinsichtlich Füllungsmaterial in gegossenen Kronen (2), Material für Stumpfaufbauten (3), Kontakt mit metallischen Restaurationen (6), Kinder unter und über sechs Jahre (7a, 7b) und Schwangere (8) 76
9.4.5 Weitere Personengruppen (9) 78
9.5 Offene Fragen 78
10 Literatur 78

Abkürzungen und Maße

ADI-Wert	Acceptable daily intake: tolerierbare Dosis eines Stoffes, einschließlich Sicherheitsfaktoren bei lebenslanger täglicher Einnahme
AMG	Arzneimittelgesetz
BBFU	Bundesverband der Beratungsstellen für Umweltgifte, insbesondere Amalgam, Schwermetalle und Holzschutzmittel e. V.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
d	Tag
DGD	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
EBM	Evidenzbasierte Medizin. „Evidenz“ bedeutet hier so viel wie „Beleg“. Als „evidenzbasiert“ werden medizinische Entscheidungen dann bezeichnet, wenn sie sich erkennbar auf die Ergebnisse aus wissenschaftlicher Forschung, durchgeführt meistens in Form von klinischen Studien, stützen.
EG	Europäische Gemeinschaft, mit Inkrafttreten des Vertrags von Lissabon am 1. Dezember 2009 durch die Europäische Union abgelöst
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
h	Stunde
Hg	Chemisches Zeichen für das Element Quecksilber
Hg^{2+}	Zweifach positiv geladenes Quecksilberion
HTA	Health Technology Assessment, systematische wissenschaftliche Bewertung gesundheitsrelevanter Maßnahmen (Impfungen, medizinische Behandlungen, Vorsorgemaßnahmen etc.), untersucht die Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit sowie soziale, ethische, juristische und organisatorische Auswirkungen einer gesundheitlichen Intervention
IQ	Intelligenzquotient
kg	Kilogramm
l	Liter
LD_{50}	Mittlere letale (tödliche) Dosis eines Stoffes, bei dessen Aufnahme die Hälfte der dem Stoff ausgesetzten Lebewesen stirbt
m^3	Kubikmeter
µg	Mikrogramm, 1/1.000.000 Gramm
mg	Milligramm, 1/1000 Gramm
MPG	Medizinproduktegesetz
MS	Multiple Sklerose
NOAEL	No observed adverse effect level: Dosisniveau eines Stoffs, bei dem keine Negativeffekte festgestellt werden
NOEL	No observed effect level: Dosisniveau eines Stoffes, bei dem keine statistisch signifikante Wirkung festgestellt werden kann

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung für den raschen Überblick

Fragestellung: Der GKV-SV bittet um Stellungnahme, ob seit dem 1. Januar 2004 (dem Tag des Inkrafttretens der gültigen Behandlungsrichtlinie des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen) Erkenntnisse hinsichtlich der Toxizität (u. a. im Hinblick auf: Fatigue-Syndrom, Alzheimer-Erkrankung, Myalgie, Neurodegeneration, Depressionen, Konzentrationsprobleme) und der allergisierenden Eigenschaften von Amalgam als Füllungswerkstoff gewonnen wurden, und ob insofern die Behandlungsrichtlinie zu ändern ist. Die Aufgaben des Bundesausschusses übernahm unterdessen der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), welcher die Verfahren der Nutzen-Risikoabwägung präzisierte.

Medizinischer Hintergrund: Amalgamfüllungen können kariesbedingte Defekte in Seitenzähnen restaurieren, die Wurzelspitze nach Wurzelspitzenresektionen und nach Wurzelfüllungen den Zugang zum Wurzelkanal in künstlichen Kronen verschließen sowie gemeinsam mit Wurzelstiften als Stumpfaufbau fungieren, welcher einer Krone Halt gibt. Dentalamalgam ist eine Legierung aus Silber, Zinn, Kupfer und Quecksilber. Amalgam hat gute werkstoffkundliche Eigenschaften, nachteilig sind die Materialfarbe und die Freisetzung geringer Mengen gasförmigen Quecksilbers. Alternativen sind beispielsweise Kompositfüllungen.

Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens: Quecksilber (Hg) reichert sich im Gehirn und in der Niere an. Mit dem Ziel der präventiven Gefährdungsminimierung hat der Gesetzgeber Grenzwerte für Hg festgelegt.

Die Frage, ob genetische Unterschiede die Ausscheidung und Speicherung von Hg beeinflussen, ist wegen widersprüchlicher Studienergebnisse nicht geklärt.

Amalgam ist nicht erbgutschädigend oder krebserregend. Quecksilberallergien sind Ausdruck einer Kontaktallergie.

Amalgam ist weltweit durch Fachgesellschaften anerkannt. Einige skandinavische Länder haben die Verwendung aus Umweltgründen oder wegen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes eingeschränkt.

Die bestehende Richtlinie des G-BA verweist auf Informationen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) („Die aktuellen Gebrauchs- und Fachinformationen und Aufbereitungsmonographien sollen berücksichtigt werden."). Der Begriff „Aufbereitungsmonographie" wird nicht mehr verwendet; aktuell bezeichnet das BfArM die entsprechende Publikation mit dem Begriff „Informationsschrift" (BfArM 2005). Diese formuliert absolute Kontraindikationen (Gegebenheiten, bei denen eine medizinische Methode nicht angewandt werden soll) für die Amalgamverwendung: (1) retrograde Wurzelfüllung, (2) Füllungsmaterial in Kronen, (3) Material für Stumpfaufbauten, (4) Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, (5) nachgewiesene Allergie, sowie relative Kontraindikationen: (6) Kontakt mit metallischen Restaurationen, (7a) Kinder unter sechs Jahren, (7b) Kinder über sechs Jahre und (8) Schwangere. Gebrauchsinformationen der Amalgamhersteller formulieren zwischen einer und acht Kontraindikationen. Nach dem vertragszahnärztlichen Leistungsverzeichnis Bema-Z sind adhäsiv verankerte Kompositfüllungen im Seitenzahnbereich abrechnungsfähig, wenn eine Amalgamfüllung absolut kontraindiziert ist. Nach einer Protokollnotiz des Erweiterten Bewertungsausschusses ist dies der Fall, wenn mit einer besonderen Me-

thodik eine Allergie auf Amalgam oder seine Bestandteile festgestellt wurde oder der Patient eine schwere Niereninsuffizienz aufweist. In diesen Fällen sind Kompositfüllungen nach Bema-Z abrechenbar. Ansonsten haben Versicherte nach § 28 Abs. 2 Satz 2 ff. Mehrkosten für Füllungen, die über das hinausgehen, was nach Bema-Z für die preiswerteste Füllung abgerechnet wird, selbst zu tragen.

Methode (Beurteilungskriterien): Nach der G-BA-Verfahrensordnung erfolgt die Nutzen-Schadenabwägung gemäß den Regeln der evidenzbasierten Medizin (Evidenz = wissenschaftliche Belege). Dabei sind qualitativ angemessene Unterlagen heranzuziehen, wobei die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Unterlagen, die Konsistenz der Ergebnisse sowie die Maßnahmen zur Vermeidung von verzerrten Studienergebnissen zu bewerten sind. Die vorliegende Nutzen-Risikobewertung erfolgt unter sinngemäßer Anwendung der Regelungen der Verfahrensordnung. Sowohl der Nutzen als auch das Schadensrisiko der Amalgamfüllung wird im Vergleich zu dem der Kompositfüllung bzw. im Milchgebiss zu Glasionomer- und Kompomerfüllungen bewertet.

Amalgamfüllungen sind Medizinprodukte der Klasse IIa. Die Regelungen des Medizinproduktegesetzes bleiben für die Nutzen-Risikoabwägung außer Acht, weil sie keine klinische Prüfung vorsehen.

Für die vorliegende Stellungnahme wurden vorgelegte Unterlagen analysiert und eine Literaturrecherche in Datenbanken durchgeführt. Einschlusskriterien bezogen sich auf das Studiendesign (klinische Studien, nur ersatzweise Laborstudien oder Tierversuche), die Studienqualität und das Publikationsjahr (2004 ff.). Auf eine Recherche hinsichtlich Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde verzichtet.

Ergebnisse: Von 207 identifizierten Quellen wurden 169 nach Durchsicht der Zusammenfassung oder des Volltextes ausgeschlossen; das gleiche traf auf 31 der 33 vom BBFU angegebenen Quellen zu.

Amalgamfüllung weisen im Milchgebiss den gleichen Nutzen auf wie Glasionomer- und Kompomerfüllungen. Für das bleibende Gebiss wurde eine etwa mit Kompositfüllungen vergleichbare Haltbarkeit der Amalgamfüllungen ermittelt; unter Berücksichtigung des Kariesrisikos fanden sich vergleichbare Haltbarkeitsdaten zu Amalgam- und Kompositfüllungen. Die Erforschung der toxischen Risiken von Kompositen und Konditionierungsmaterialien steht noch am Anfang.

Retrograde Wurzelfüllungen aus Amalgam führten zu Entzündungsreaktion an der Wurzelspitze. Amalgamfüllungen in Kronen führen regelhaft zum dichten Verschluss der Kavität. Studien zu den Risiken konnten nicht identifiziert werden. Amalgam ist das bruchfesteste Material für Stumpfaufbauten; Studien zu Risiken fanden sich nicht. Bei nur 4% der Patienten mit Materialunverträglichkeiten lag eine Sensibilisierung gegen Amalgam oder seine Bestandteile vor. Bei Patienten mit derartigen Sensibilisierungen heilten lichenoide Schleimhautveränderungen (weiße Streifen bis hin zu schmerzhaften Wundstellen/Blasen) nach Entfernung von Amalgamfüllungen größtenteils ab. Hinsichtlich des Kontakts von Amalgamfüllungen mit metallischen Restaurationen anderer Zusammensetzung wurde ein „unklarer“ Nutzen angenommen; die Risiken sind ebenfalls „unklar“, weil sich widersprechende Studienergebnisse fanden. Zwei randomisierte experimentelle Studien (Zufallszuweisung der Patienten zu Test- und Kontrollgruppe mit Amalgam- bzw. Kompositfüllungen) und eine Ver-

gleichsstudie an Kindern von sieben bis elf Jahren ergaben bei Nachbeobachtungsdauern von vier sieben Jahren keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Nierenfunktion und Testergebnissen zu beispielsweise Auge-Hand-Koordination sowie zu Verhalten, Persönlichkeit und Intelligenzquotient.

Im Rahmen einer Beobachtungsstudie bei Schwangeren mit und ohne Amalgamfüllungen ergaben sich beim Kind bei 46 von 48 statistischen Auswertungen keine Unterschiede hinsichtlich der Wahrnehmung von und des Wissens über Gegenstände und des sozialen Verhaltens; bei zwei verbleibenden Auswertungen fanden sich bei Jungen schwach signifikante negative Zusammenhänge der Testergebnisse mit dem Vorliegen von Amalgamfüllungen, bei acht Auswertungen schwach signifikant positive Zusammenhänge bei Mädchen.

Bei 40 – 45-jährigen Frauen fanden sich signifikante Korrelationen zwischen der Zahl der Amalgamfüllungen und einer erhöhten Hörschwelle beim Hochfrequenzhören.

Eine Beobachtungsstudie untersuchte 20.000 Militärangehörige, bei denen zu Studienbeginn alle Seitenzähne vorhanden waren und die bei Studienabschluss maximal 46 Jahre alt waren. Für höhere Amalgamexposition ergab sich ein höheres Risikoverhältnis, an „Sonstigen Lähmungen“, „Mononeuropathie der oberen Gliedmaßen und Mononeuritis multiplex“ sowie Multipler Sklerose zu leiden. Ein geringeres Risikoverhältnis ergab sich für Nierenerkrankungen und für zwei spezielle psychiatrische und eine neurologische Diagnosen. Eine systematische Auswertung dieser und drei weiterer Studien ergab für Amalgamträger ein statistisch geringfügig erhöhtes Risiko, an Multipler Sklerose zu erkranken.

Darüber hinaus konnten in der Literatur keine durch hinreichende Evidenz gesicherten Hinweise darauf gefunden werden, dass die Amalgamverwendung mit dem Auftreten eines Fatigue-Syndrom, einer Alzheimer-Erkrankung, einer Myalgie, einer Neurodegeneration, Depressionen oder Konzentrationsproblemen in kausalem Zusammenhang steht.

Diskussion: Die Studie zur möglichen Einschränkung der Hörfähigkeit ist methodisch problematisch; die Annahme der Forschungsgruppe, Amalgamfüllungen trügen zur „Altersschwerhörigkeit“ bei, ist aufgrund fehlender Nachuntersuchungen im höheren Alter spekulativ.

Fazit und zusammenfassende sozialmedizinische Empfehlung: Nach § 92 SGB V können GKV-Leistungen ausgeschlossen werden, wenn nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen nicht nachgewiesen ist. Die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses sieht eine „Abwägung des Nutzens gegen die Risiken“ vor. Der Stand der medizinischen Erkenntnisse ist nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin und damit durch wissenschaftliche Belege zu ermitteln.

Amalgamfüllungen weisen für die Versorgung im Milchgebiss einen gleich großen Nutzen auf wie Glasionomerzemente und Kompomere, im bleibenden Gebiss einen gleich großen Nutzen wie Kompositfüllungen.

Für die Risikobewertung ist das Verfahren der Risikobewertung, welches der Hersteller vor der CE-Kennzeichnung durchzuführen hat, nicht ausreichend.

Nachgewiesene Gesundheitsschäden bei adhäsiv verankerten Kompositen, Kompomeren und Glasionomerzementen sind nicht bekannt. Im Vergleich zu den unten angegebenen Risikoabwägungen für Amalgamfüllung sind die Risiken bei den Alternativmaterialien gleich

hoch, abgesehen von Amalgamfüllungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Allergien.

Auf Basis der Literatur in den Jahren vor und nach 2004 lässt sich im Vergleich zwischen Amalgam und der wesentlichsten Alternativmethode Komposit schließen, dass retrograde Wurzelfüllungen (1) sowie Amalgamfüllungen bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (4) und bei Patienten mit Allergie lt. Nachweis gemäß den Kriterien der Kontaktallergiegruppe der DGD (5) zwar einen gleichwertiger Nutzen, aber auch ein höheres Schadensrisiko aufweisen.

Amalgam als Füllungsmaterial in gegossenen Kronen (2), im Kontakt mit metallischen Restaurationen (6), Amalgamfüllungen bei Kindern unter und über sechs Jahre (7a und 7b), bei Schwangeren (8) sowie bei weiteren Patientengruppen (9) sind gleichwertig hinsichtlich Nutzen und Schadensrisiko.

Einen überlegenen Nutzen und Gleichwertigkeit hinsichtlich des Schadensrisikos weist Amalgam als Material für Stumpfaufbauten (3) auf.

Es ergibt sich kein Hinweis, Kontraindikationen für Amalgam als Füllungsmaterial in gegossenen Kronen (2), als Material für Stumpfaufbauten (3), den Kontakt mit metallischen Restaurationen (6), Füllungsmaterial bei Kindern (7) und Schwangeren (8) in die Behandlungsrichtlinie aufzunehmen.

Hinsichtlich weiterer Personengruppen ergab die Nutzen-Risikoabwägung keine Hinweise auf die Notwendigkeit, die Behandlungsrichtlinie zu ergänzen.

1.2 Fachlich detaillierte Zusammenfassung

Fragestellung: Der GKV-SV bittet um Stellungnahme, ob seit dem 1. Januar 2004 (dem Tag des Inkrafttretens der gültigen Behandlungsrichtlinie des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen/des Gemeinsamen Bundesausschusses) Erkenntnisse hinsichtlich der Toxizität und der allergisierenden Eigenschaften von Amalgam als Füllungswerkstoff gewonnen wurden, und ob insofern die Behandlungsrichtlinie zu ändern ist. Hinsichtlich toxikologischer Fragen seien u. a. die folgenden Erkrankungen von Bedeutung: Fatigue-Syndrom, Alzheimer-Erkrankung, Myalgie, Neurodegeneration, Depressionen sowie Konzentrationsprobleme. Sowohl die Richtlinie als auch das vertragszahnärztliche Leistungsverzeichnis Bema-Z, welches ebenfalls am 1. Januar 2004 in Kraft trat, treffen Aussagen zu Kontraindikationen für Amalgamfüllungen. 2008 übernahm der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Aufgaben des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen und präzisierte die Verfahren zur Nutzen-Risikoabwägung.

Beschreibung des medizinischen Hintergrunds: Die Indikation für Amalgamfüllungen besteht bei Vorliegen von kariesbedingten Defekten an Seitenzähnen. Weitere Anwendungsmöglichkeiten bestehen bei den folgenden Indikationen: Retrograde Wurzelfüllungen werden im Rahmen einer Wurzelspitzenresektion gelegt, bei der die infizierte Wurzelspitze chirurgisch entfernt wird. Füllungen in zahntechnisch hergestellten Kronen werden gelegt, wenn eine Wurzelkanalbehandlung durch die Krone hindurch vorgenommen wurde und die Zugangskavität wieder verschlossen werden muss. Stumpfaufbauten sind Restaurationen,

die zusammen mit einem Wurzelstift nach Wurzelkanalbehandlungen verloren gegangene Zahnsubstanz ersetzen und den Zahn wieder aufbauen, um einer Krone Halt zu geben.

Ein Vorteil des Amalgams sind gute werkstoffkundliche Eigenschaften, Nachteile sind die Materialfarbe und die bei manchen Patienten vorhandene Befürchtungen hinsichtlich Gesundheitsschäden aufgrund von Quecksilberfreisetzung. Dentalamalgam ist eine Legierung aus Silber, Zinn, Kupfer und Quecksilber, die geringe Mengen an gasförmigem Quecksilber freisetzt. Das Quecksilber wird über die Lunge resorbiert, geht in den Blutkreislauf über und wird teilweise ausgeschieden bzw. in den wesentlichen Zielorganen des Nervensystems sowie der Niere angereichert. Alternativen sind beispielsweise Kompositfüllungen.

Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens: Quecksilber ist als elementares Quecksilber (Hg), insbesondere als Quecksilberdampf, als anorganische Verbindung (Salz) sowie als organische Verbindung, insbesondere Methylquecksilber, toxikologisch relevant. Eine akute und chronische Toxizität wird für alle Stoffgruppen beschrieben. Aufgenommenes elementares Hg überwindet Blut-Gewebeschranken und wird intrazellulär zu ionischem Hg oxidiert. Dieses diffundiert nur in geringem Maß durch die Blut-Hirnschranke, wird im Gehirn nur in geringem Umfang zu Hg reduziert und akkumuliert daher dort. Der größte Teil der Quecksilberbelastung der Durchschnittsbevölkerung stammt aus in Nahrungsmitteln – insbesondere in Fischen – enthaltenen organischen Quecksilberverbindungen. Auch diese Hg-Verbindungen akkumulieren u. a. im Gehirn.

Der Gesetzgeber ist bestrebt, toxische Risiken durch das Festlegen von Grenzwerten auf ein tolerables Maß zu begrenzen. Üblicherweise wird eine um 100-fach geringere Konzentration eines Stoffes angesetzt als diejenige, bei der im Tierversuch erste Schädigungen festgestellt wurden. Die Festlegung von Grenzwerten auf dieser Basis dient der präventiven Gefährdungsminimierung.

Der Tolerable Resorbierte Dosiswert (TRD-Wert) für die inhalative Aufnahme von Quecksilberdampf liegt bei 0,03 µg/kg/Tag, für einen Erwachsenen von 70 kg bei 2,1 µg/d. Erwachsene Amalgamträger haben eine durchschnittliche Aufnahme von 1,7 bis 4,8 µg je Tag. Damit liegt die inhalative Quecksilberaufnahme im Bereich des TRD-Werts, bei dem mit hinreichender Wahrscheinlichkeit keine nachteiligen Effekte auf die menschliche Gesundheit erwartet werden.

Es ist anzunehmen, dass die Aktivität körpereigener Enzyme und anderer Proteine einen Einfluss auf die Toxikokinetik (Aufnahme, Verteilung, Speicherung und Ausscheidung von Giftstoffen, darunter Schwermetalle einschließlich Hg) hat. Diese Aktivität von Proteinen ist in Abhängigkeit von genetischen Varianten interindividuell unterschiedlich ausgeprägt. Studienergebnisse hinsichtlich so genannter Polymorphismen (Sequenzvariationen, geänderte Abfolge der Nukleotide – aus denen die DNA als Träger der Erbinformation zusammengesetzt ist –, die die Abfolge der Aminosäuren in den Proteinen kodiert) im Genom, die für fremdstoffmetabolisierende Enzyme eine große Rolle spielen, sind jedoch widersprüchlich.

Die Verwendung und Verarbeitung von Amalgam stellt kein reproduktionstoxisches Risiko dar. Es gibt keine Anhaltspunkte für eine kanzerogene Wirkung des Quecksilbers und seiner Verbindungen.

Quecksilberallergien sind Ausdruck einer Kontaktallergie (Typ IV-Allergie). Eine allergische Reaktion auf Amalgam kann durch Epikutantest mit Spätablesungen (mindestens 72 h)

nachgewiesen werden. Bei urtikariell-exanthemischen oder akuten ekzematösen Hauterscheinungen, die in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit neuen Amalgam-Füllungen auftreten und unter adäquater Therapie nicht innerhalb weniger Wochen abheilen, ist nach Auffassung der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe bei zukünftigen Kavitätenversorgungen auf Amalgam zu verzichten.

Die Amalgamverwendung ist weltweit durch Fachgesellschaften anerkannt. In einigen skandinavischen Ländern wurde die Amalgamverwendung aus Umwelt- oder Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes eingeschränkt.

Amalgamfüllungen werden in Deutschland nur von approbierten Zahnärzten gelegt.

Die Krankenkassen beauftragen die Medizinischen Dienste in Einzelfällen mit der Beurteilung von Allergien oder vermuteten Unverträglichkeiten von Amalgamfüllungen.

§ 28 Abs. 2 SGB V kodifiziert die Mehrkostenregelung bei Füllungen. Nach der Behandlungsrichtlinie des G-BA sind die aktuellen Gebrauchs- und Fachinformationen und Aufbereitungsmonographien zu beachten. Letztere sind Informationen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Diese formulieren absolute Kontraindikationen (KI) für die Amalgamverwendung: (1) Retrograde Wurzelfüllung (die Nrn. beziffern hier die Fragestellungen), (2) Füllungsmaterial in Kronen, (3) Material für Stumpfaufbauten, (4) Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, (5) nachgewiesene Allergie, sowie relative KI: (6) Kontakt mit metallischen Restaurationen, (7a) Kinder unter sechs Jahren, (7b) Kinder über sechs Jahre und (8) Schwangere.

Gebrauchsinformationen der Amalgamhersteller formulieren zwischen einer und acht KI.

Nach dem vertragszahnärztlichen Leistungsverzeichnis Bema-Z sind adhäsiv verankerte Kompositfüllungen im Seitenzahnbereich abrechnungsfähig, wenn eine Amalgamfüllung absolut kontraindiziert ist. Eine Protokollnotiz zu einem Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses ergänzt das vertragszahnärztliche Leistungsverzeichnis Bema. Danach sind Amalgamfüllungen absolut kontraindiziert, wenn eine Allergie mit der oben dargestellten Methodik festgestellt wurde oder der Patient eine schwere Niereninsuffizienz aufweist. Nur in diesen Fällen sind Kompositfüllungen nach den Bema-Nrn. 13 e, f und g abrechenbar. Patienten, auf die diese Kontraindikationen nicht zutreffen, können unter Bezugnahme auf § 28 Abs. 2 Satz 2 ff. („Wählen Versicherte bei Zahnfüllungen eine darüber hinausgehende Versorgung, haben sie die Mehrkosten selbst zu tragen“) die Füllungskosten abzüglich des über die KZV abgerechneten Anteils nach dem privatzahnärztlichen Gebührenverzeichnis GOZ in Rechnung gestellt werden.

Methode (Beurteilungskriterien): Medizinische Methoden werden nach der Verfahrensordnung des G-BA unter Abwägung des Nutzens gegen die Risiken geprüft. Der Nachweis hat nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin zu erfolgen. Die Nutzen-Schadenabwägung erfolgt aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen. Je mehr dabei von Evidenzstufe I abgewichen wird, umso mehr ist eine Begründung erforderlich. Demnach sind zur Entscheidungsfindung des G-BA *wissenschaftliche Studien zur Risikomessung gemäß den Regeln der evidenzbasierten Medizin*, nicht jedoch politisch-administrative Entscheidungen im Hinblick auf eine präventive Gefährdungsminimierung heranzuziehen.

Die vorliegende orientierende Nutzen-Risikobewertung erfolgt unter sinngemäßer Anwendung der Regelungen der Verfahrensordnung. Der Nutzen der Amalgamfüllung wird im Ver-

gleich zu dem der Kompositfüllung bewertet. Die Schadensrisiken werden auf Basis von Informationen beurteilt, mit welcher Wahrscheinlichkeit bei einer definierten Exposition mit einer unerwünschten Wirkung zu rechnen ist.

Amalgamfüllungen sind Medizinprodukte der Klasse IIa, für die nach dem Medizinproduktegesetz keine klinische Prüfung vorgeschrieben sind.

Beschreibung des Vorgehens: Vorgelegte Unterlagen wurden analysiert und eine Literaturrecherche in Datenbanken durchgeführt. Die Einschlusskriterien für in die Analyse eingegangene Quellen bezogen sich u. a. auf das Studiendesign (klinische Studien, nur ersatzweise Laborstudien oder Tierversuche), die Studienqualität (anhand definierter Bewertungskriterien) und das Publikationsjahr (2004 ff.). Auf die Recherche zur Frage der Versorgung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit Amalgamfüllungen wurde im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme verzichtet.

Ergebnisse: Von den im Rahmen der Recherche ermittelten 207 Quellen wurden 169 nach Durchsicht der Abstracts oder Volltexte ausgeschlossen; das gleiche traf auf 31 der 33 vom BBFU angegebenen Quellen zu. Hauptausschlussgründe waren, dass es sich nicht um Studien handelte, dass es sich um Reviews mit Bezug nur auf Studien vor 2004 handelte, und dass die Studienqualität mangelhaft war.

Zum generellen Nutzen der Methode Amalgamfüllung im Milchgebiss ermittelten Yengopal et al. (2009) keinen Unterschied zu Glasionomer- und Kompomerfüllungen. Für das bleibende Gebiss ermittelte Goldstein (2010) eine etwa mit Kompositfüllungen vergleichbare Haltbarkeit der Amalgamfüllungen. Auch Opdam et a. (2010) fanden unter Berücksichtigung des Kariesrisikos vergleichbare Haltbarkeitsdaten zu Amalgam- und Kompositfüllungen. Die Erforschung der toxischen Risiken von Kompositen und Konditionierungsmaterialien steht noch am Anfang.

In klinischen Studien wiesen retrograde Wurzelfüllungen aus Amalgam einen geringeren Nutzen auf als Füllungen aus anderen Materialien und führten zu mäßig bis deutlich ausgeprägten Entzündungsreaktion an der Wurzelspitze.

Amalgamfüllungen in Kronen führen regelhaft zum dichten Verschluss der Zugangskavität für Wurzelfüllungen, so dass vom Nutzennachweis ausgegangen werden kann. Studien zu den Risiken konnten nicht identifiziert werden.

Ein Literaturreview von Larson et al. (2004) zum Nutzen von Stumpfaufbauten zeigte, dass Amalgam das bruchfesteste und geeignetste Material ist. Studien zu Risiken fanden sich nicht.

Studien zu Allergiefragen ermittelten, dass bei nur 4% der Patienten mit Materialunverträglichkeiten eine Sensibilisierung gegen Amalgam oder seine Bestandteile vorlag (Raap et al. 2009, Reitemeier 2009). Bei den wenigen Patienten mit derartigen Sensibilisierungen heilten lichenoide Schleimhautveränderungen zu einem großen Teil nach Entfernung von Amalgamfüllungen ab (Dietrichova et al. 2007).

Hinsichtlich des Kontakts von Amalgamfüllungen mit metallischen Restaurationen anderer Zusammensetzung wurde auf die Nutzenrecherche verzichtet und ein „unklarer“ Nutzen angenommen. Hinsichtlich der Risiken von Amalgam-Metall-Kontakten wurde zwar über Symptome wie Metallgeschmack berichtet (Procházková et al. 2006), die Studie kann aber wegen qualitativer Mängel nichts zum Erkenntnisgewinn beitragen. Sutow et al. (2008) fanden Hinweise auf eine elektrisch isolierende Schicht zwischen den Restaurationen, wodurch die gal-

vanische Korrosion, die zur unerwünschten Freisetzung von Metallionen führt, auf kleine oder zu vernachlässigende Werte reduziert werde. Insgesamt sind die Risiken unklar.

Hinsichtlich der Gruppen der Kinder, Schwangeren und weiterer Patientengruppen waren die nachfolgend beschriebenen neun Studien relevant. Die *Casa-Pia-Studie* (Portugal, DeRouen et al. 2006, Lauterbach et al. 2008, Woods et al. 2008) untersuchte Effekte von Amalgam auf neuropsychologische und Nierenparameter bei 507 Kindern im Alter von acht bis zehn Jahren, wobei die randomisiert gebildete Vergleichsgruppe Kompositfüllungen erhielt. Nach sieben Jahren ergaben sich hinsichtlich 12 standardisierter validierter Tests (u. a. Gedächtnis, Aufmerksamkeit, visuell-motorische Fähigkeiten, Nervenleitfähigkeit und Maße für die Nierenfunktion) keine klinisch relevanten Differenzen zwischen den beiden Gruppen.

Die Studie *New England Children's Amalgam Trial* (Bellinger et al. 2006 und weitere Publikationen) verglich randomisiert gebildete Gruppen von 534 Kindern, die mit Amalgam bzw. Komposit versorgt wurden. Nach vier bzw. fünf Jahren wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des allgemeinen Gedächtnisindexes, visomotorischer Tests, Indikatoren für eine Nierenschädigung und 17 Erkrankungen und Gesundheitsstörungen (beispielsweise Anämie, Asthma, Schwächegefühl) ermittelt.

Bei Kindern im Alter von 7 – 11 Jahren in *Shanghai* (Ye 2009) unterschieden sich diejenigen mit und diejenigen ohne Amalgamfüllungen nicht hinsichtlich verschiedener Biomarker für die Nierenfunktion und Testergebnissen zur Verhaltens-, Persönlichkeits- und IQ-Messung.

In einer auf den *Seychellen* durchgeführten Studie untersuchten Watson et al. (2011) 587 Kinder von Müttern, die vor oder während der Schwangerschaft mindestens eine bzw. keine Amalgamfüllung erhalten hatten. Dabei wurden Kovariablen wie die postnatale Methylquecksilber-Aufnahme (aus Fischkonsum), das Geburtsgewicht und das Alter der Mutter, die Qualität des Erziehungsumfelds, der sozioökonomische Status und der Intelligenzscore der Erziehungsperson berücksichtigt. Bei 46 von 48 logistischen Modellen ergaben sich bei den Kindern keine negativen Zusammenhänge zwischen Amalgamfüllungen und den sechs kognitiven und sozialen Zielvariablen. Bei zwei Modellen wurde bei Jungen ein schwach signifikant ($p=0,04$) negativer Zusammenhang zwischen der höchsten Schätzung der Zahl der erhaltenen Amalgamfüllungen und dem Woodcock-Johnson Test of Achievement Score gefunden (Letter-Word Identification), währenddessen sich in acht Modellen bei Mädchen schwach signifikant positive Zusammenhänge fanden.

Rothwell und Boyd (2008) ermittelten bei 40 – 45-jährigen Frauen im Vereinigten Königreich unter Berücksichtigung des Sozialstatus signifikante Korrelationen zwischen der Zahl der Amalgamfüllungen und einer erhöhten *Hörschwelle* bei 12,5, 14 und 16 kHz (Hochfrequenzhören).

Bates (2004) untersuchte mit einer retrospektiven Beobachtungsdauer von 20 Jahren Militärpersonal in Neuseeland. Einschlusskritierien waren: Zu Studienbeginn Vorhandensein aller Seitenzähne und maximales Alter 26 Jahre. Für höhere Amalgamexposition ergab sich ein höheres Risikoverhältnis, an „Sonstigen Lähmungen", „Mononeuropathie der oberen Gliedmaßen und Mononeuritis multiplex" sowie Multipler Sklerose zu leiden. Ein geringeres Risikoverhältnis ergab sich für Nierenerkrankungen und für zwei spezielle psychiatrische und eine neurologische Diagnosen. Für das verschiedentlich mit Amalgam in Zusammenhang gebrachte „Chronische Erschöpfungssyndrom" (bzw. die Symptomengruppe unter Ein-

schluss von Schwindel, Schlafstörungen, Unwohlsein und Ermattung) fand sich kein Zusammenhang zur Amalgamexposition. Aminzadeh (2007) führte auf der Basis dieser und zweier anderer Studie eine Metaanalyse durch und fand bei Amalgamträgern ein Risikoverhältnis, an Multipler Sklerose zu erkranken, von 1,24.

Darüber hinaus konnten in der Literatur keine durch hinreichende Evidenz gesicherten Hinweise darauf gefunden werden, dass die Amalgamverwendung mit dem Auftreten eines Fatigue-Syndrom, einer Alzheimer-Erkrankung, einer Myalgie, einer Neurodegeneration, Depressionen oder Konzentrationsproblemen in kausalem Zusammenhang steht.

Diskussion: Die Studie von Rothwell und Boyd (2008) ist aufgrund der geringen Probandenzahl und der Tatsache, dass auch die Probanden ohne Amalgamfüllungen eine verminderte Hörfähigkeit aufwiesen, in ihrer Aussagefähigkeit stark eingeschränkt. Die Annahme, Amalgamfüllungen seien aufgrund von Ototoxizität eine Komponente von Presbyakusis („Altersschwerhörigkeit“) muss aufgrund fehlender Nachuntersuchungen im höheren Alter als spekulativ bewertet werden. Der mögliche Zusammenhang zwischen Amalgamfüllungen und Hörverlust bedarf einer Untersuchung durch umfangreichere und methodisch ausgereifte Studien.

Fazit und zusammenfassende sozialmedizinische Empfehlung: Nach § 92 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Erbringung von Leistungen ausschließen, „wenn nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der […] therapeutische Nutzen […] nicht nachgewiesen“ ist. Darauf aufbauend sieht die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses eine „Abwägung des Nutzens gegen die Risiken“ vor. Der Stand der medizinischen Erkenntnisse ist nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin und damit durch wissenschaftliche Belege zu ermitteln.

Amalgamfüllungen weisen für die Versorgung im Milchgebiss einen gleich großen Nutzen auf wie Glasionomerzemente und Kompomere, im bleibenden Gebiss einen gleich großen Nutzen wie Kompositfüllungen.

Für die Risikobewertung ist das Verfahren der Risikobewertung, welches der Hersteller vor der CE-Kennzeichnung durchzuführen hat, nicht ausreichend.

Nachgewiesene Gesundheitsschäden bei adhäsiv verankerten Kompositen, Kompomeren und Glasionomerzementen sind nicht bekannt. Im Vergleich zu den unten angegebenen Risikoabwägungen für Amalgamfüllung sind die Risiken bei den Alternativmaterialien gleich hoch, abgesehen von Amalgamfüllungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Allergien.

Auf Basis der Literatur in den Jahren vor und nach 2004 lässt sich im Vergleich zwischen Amalgam und der wesentlichsten Alternativmethode Komposit folgendes schließen:

<u>Gleichwertiger Nutzen, aber höheres Schadensrisiko:</u>

- Retrograde Wurzelfüllung (1)
- Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (4)
- Allergie lt. Nachweis gemäß den Kriterien der Kontaktallergiegruppe der DGD (5)

<u>Gleichwertig hinsichtlich Nutzen und Schadensrisiko</u>

- Füllungsmaterial in gegossenen Kronen (2)

- Kontakt mit metallischen Restaurationen (6)
- Kinder unter und über sechs Jahre (7a und 7b)
- Schwangere (8)
- Weitere Patientengruppen (9)

Überlegener Nutzen, gleichwertig hinsichtlich Schadensrisiko:

- Material für Stumpfaufbauten (3)

Hinsichtlich weiterer Personengruppen ergab die Nutzen-Risikoabwägung keine Hinweise auf die Notwendigkeit, die Behandlungsrichtlinie zu ergänzen.

2 Fragestellung

Der GKV-SV bittet um eine Überprüfung der Kontraindikationen der Amalgamfüllung.

Hintergrund ist die Anfrage einer Patientenhilfsorganisation (Bundesverband der Beratungsstellen für Umweltgifte, insbesondere Amalgam, Schwermetalle und Holzschutzmittel e. V., BBFU), die der Amalgamanwendung kritisch gegenübersteht. Der BBFU ist von der „Schädlichkeit von Amalgam“ überzeugt. Man könne nicht „garantieren, dass Amalgam in einem sich noch entwickelnden kindlichen Organismus nicht nachhaltig irreversible Schäden verursacht hat, die im Laufe des Lebens zu vielen Erkrankungen führen, ganz zu schweigen von der Exposition die über die vielen Jahre weiter wirkt, wenn die Amalgamfüllungen im Mund verbleiben.“ Die Humangenetik finde in der Wissenschaft einen immer höheren Stellenwert. Man wisse inzwischen genau, dass für viele Krankheiten genetische Dispositionen vorliegen. Zusammenhänge zwischen Amalgamversorgung und beispielsweise den folgenden Erkrankungen seien von Bedeutung: Fatigue-Syndrom, Alzheimer-Erkrankung, Myalgie, Neurodegeneration, Depressionen sowie Konzentrationsprobleme. Der Verband bittet um eine „Anhörung vor dem G-BA mit betroffenen Patienten und Ärzten, die ein Amalgamverbot fordern.“

Zum anderen verweist die damals neu gefasste zahnärztliche Behandlungsrichtlinie, die zum 1. Januar 2004 in Kraft trat, hinsichtlich der Füllungsmaterialverwendung auf eine Publikation des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), die bereits aus den Jahren 2003/2005 stammt. Eine überarbeitete Neufassung des vertragszahnärztlichen Leistungsverzeichnisses Bema-Z trifft Aussagen zu Kontraindikationen der Amalgamfüllung und trat ebenfalls Anfang 2004 in Kraft.

Des Weiteren übernahm der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2008 die Aufgaben des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen, welcher die Behandlungsrichtlinie 2004 beschlossen hatte. Die Entscheidungsgrundlagen des G-BA wurden seither in der Verfahrensordnung des G-BA niedergelegt und die Verfahren zur Nutzenbewertung präzisiert.

Spezifisch wird gebeten um:

1. Gutachtliche Stellungnahme zur Frage, ob seit dem 1. Januar 2004 neue Erkenntnisse hinsichtlich der Toxizität und den allergisierenden Eigenschaften von Amalgam als Füllungswerkstoff gewonnen wurden. Der Stichtag wurde gewählt, weil an diesem Tag die gültige Fassung der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche vertragszahnärztliche Versorgung (Behandlungs-Richtlinie) in Kraft trat.
2. Sofern diese Frage zu bejahen ist, ist zu prüfen, ob die bestehenden Behandlungsrichtlinien und die daraus resultierenden Bestimmungen im Bema-Z noch den neueren Erkenntnissen entsprechen

Weiter konkretisieren lässt sich die Fragestellung wie folgt (in Klammern: BfArM 2005):

Sollte die absoluten Kontraindikationen für die Verwendung von Amalgamfüllungen in den folgenden Fällen aufgehoben werden?

1. Retrograde Wurzelfüllung[1] („Nicht geeignet ist Amalgam für retrograde Wurzelfüllungen“)
2. Füllungsmaterial in Kronen („Nicht geeignet ist Amalgam […] als Füllungsmaterial in gegossenen Kronen“) […]
3. Material für Stumpfaufbauten[2] („[Amalgam] sollte nicht als Material für die Neuanfertigung von Stumpfaufbauten zur Aufnahme von Kronen oder Inlays verwendet werden.“)
4. Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen („Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen sollten keine neuen Amalgamfüllungen gelegt werden.“)
5. Allergie lt. Nachweis gemäß den Kriterien der Kontaktallergiegruppe der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DGD) („Bei einer nachgewiesenen Allergie gegen Bestandteile von Amalgam darf das Füllungsmaterial nicht angewendet werden.“)

Sollten die relativen Kontraindikationen für die Verwendung von Amalgamfüllungen in den folgenden Fällen aufgehoben oder im Gegenteil in absolute Kontraindikationen umgewandelt werden?

6. Kontakt mit metallischen Restaurationen, („Klinische Situationen eines direkten approximalen oder okklusalen Kontaktes von vorhandenen metallischen Restaurationen mit neu gelegten Amalgamfüllungen sollten nach Möglichkeit vermieden werden.“)
7. Anwendung bei Kindern, im Sinne der präventiven Gefährdungsminimierung und unter Abwägung der Risiken alternativer Füllungsmaterialien („…sollte aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes sorgfältig geprüft werden, ob eine Amalgamtherapie bei Kindern notwendig ist. Dies hat unter Berücksichtigung einer möglichen Belastung durch andere Restaurationsmaterialien zu erfolgen.“)
8. Umfangreiche Füllungstherapie in der Schwangerschaft, präventive Gefährdungsminimierung zum Schutz des ungeborenen Kindes („Amalgamfüllungen sollen bei Schwangeren möglichst nicht gelegt oder entfernt werden.“)

9. Sollten weitere relative oder absolute Kontraindikationen für die Verwendung von Amal-

[1] Verschluss des Wurzelkanals bei einer Wurzelspitzenresektion (chirurgische Entfernung der Wurzelspitze) durch eine Füllung an der verbleibenden Spitze der Wurzel

[2] Aufbau eines stark zerstörten Zahns durch eine Füllung (Stumpfaufbau) mit dem Ziel, eine Krone darauf zu verankern

gamfüllungen für weitere Patientengruppen eingeführt werden? („Die Entscheidung, ob Amalgam, ein anderes plastisches Füllungsmaterial oder eine andere Restaurationstechnik zur Anwendung kommt, ist stets im konkreten Einzelfall unter Berücksichtigung der jeweiligen individuellen Situation des Patienten zu treffen.“)

Die Bearbeitungstiefe sollte die einer G2-Stellungnahme sein, das komplexe Thema erforderte jedoch letztlich die Aufarbeitung in Form einer G3-Stellungnahme. Adressaten sind der GKV-SV und die Verbände der Krankenkassen auf Bundesebene.

3 Beschreibung des medizinischen Hintergrunds

Kinder im Alter von 12 Jahren weisen durchschnittlich 0,5 gefüllte und 0,2 kariöse Zähne auf. Bei Erwachsenen zwischen 35 und 44 Jahren liegen durchschnittlich 11,7 gefüllte/überkronte, 2,4 aufgrund von Karies extrahierte und 0,5 kariöse Zähne vor (Schiffner 2006).

Eine Indikation für eine Amalgamfüllung besteht, wenn bei Seitenzähnen ein kariesbedingter Defekt vorliegt, wenn ein Voranschreiten der Karies zu erwarten ist, und wenn der Defekt nicht so groß ist, dass eine Überkronung angezeigt ist.

Im Frontzahngebiet, also im sichtbaren Bereich, besteht aus kosmetischen Gründen keine Indikation für Amalgamfüllungen. Eine – seltene – Indikation für Amalgamfüllungen mag auf der palatinalen Seite der oberen Frontzähne bestehen, wenn es in Schmelzgrübchen zu einer Karies gekommen ist.

Retrograde Wurzelfüllungen werden im Rahmen einer Wurzelspitzenresektion gelegt, bei der die infizierte Wurzelspitze chirurgisch entfernt wird. Dabei wird der Wurzelkanal – nach Füllung mit dem üblichen Wurzelfüllmaterial – zusätzlich mit einer weiteren Füllung, eben der retrograden Wurzelfüllung, direkt an dem verbleibenden Teil der Wurzelspitze verschlossen.

Füllungen in Kronen werden gelegt, wenn eine Wurzelkanalbehandlung durch die Krone hindurch vorgenommen wurde und die Zugangskavität wieder verschlossen werden muss.

Stumpfaufbauten sind Restaurationen, die zusammen mit einem Wurzelstift nach Wurzelkanalbehandlungen verloren gegangene Zahnsubstanz ersetzen und den Zahn wieder aufbauen, um einer Krone Halt zu geben.

Alternative Füllungsmaterialien zum Amalgam sind Komposite, Kompositinlays, Komposite mit Inserts, Keramikinlays und gegossene Metallinlays. Vorteile von Amalgam sind gute werkstoffkundliche Materialeigenschaften, und dass der Werkstoff einfach und rasch zu verarbeiten sowie kostengünstig ist. Ein Nachteil ist, dass das Material nicht zahnfarben ist. Ein weiterer Nachteil ist, dass Amalgamfüllungen kontinuierlich geringe Mengen an Quecksilberdampf freisetzen, die durch Nasen- und Mundschleimhäute und in der Lunge resorbiert werden. Die Quecksilberfreisetzung führt bei Teilen der Bevölkerung zu Befürchtungen hinsichtlich negativer Auswirkungen auf die Gesundheit. Patienten, die Beschwerden auf Amalgamfüllungen zurückführen, klagen meist über unspezifische Allgemeinsymptome wie chronische Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Migräne (Erler et al. 2009).

Anfang der 1990er Jahre bestanden in einer ländlichen Region Deutschlands 60% der gelegten Füllungen aus Amalgam. 38% waren Kompositfüllungen, andere Füllungsmaterialien wurden zu 2% verwendet (Friedl et al. 1994, 1995). Das entspricht in etwa der zu erwarten-

den Verteilung, wenn alle Seitenzahnfüllungen mit Amalgam und alle Frontzahnfüllungen mit Komposit durchgeführt werden.

Im Jahr 2005 wurden bei einer Gruppe von australischen Zahnärzten nur noch 28% Amalgamfüllungen verzeichnet; 55% waren Komposit- und 17% Glasionomerfüllungen (Tyas 2005). Ein Praxisnetzwerk aus den USA, Schweden, Norwegen und Dänemark berichtete, Amalgam werde bei 47% der Molaren- und 45% der Prämolarenrestaurationen verwendet. Kompositfüllungen machten weitere 48 bzw. 50% aus. In den Industrieländern besteht demnach ein Trend zu einem immer weiteren Rückgang der Amalgamverwendung, hauptsächlich wohl wegen der gesundheitlichen Bedenken wegen des Quecksilbergehalts, aber auch aufgrund des Faktors, dass Patienten keine „grauen Zähne“ haben möchten (Christensen und Child 2010).

Belastbare aktuelle Zahlen zur Situation in Deutschland sind uns nicht bekannt. Ein Bericht schätzt auf Basis einer Expertenumfrage den Amalgamfüllungsanteil auf 10% (Bio Intelligence Service und EC 2012). Nach unserer Schätzung beträgt der Anteil der Amalgamfüllungen an allen Füllungen unter 5%.

4 Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens

4.1 Pathophysiologische/technische Grundlagen

4.1.1 Quecksilbertoxikologie

Dentalamalgam ist eine Legierung vor allem aus Silber, Quecksilber, Zinn und Kupfer. Hergestellt wird die Legierung, indem Metallspäne einer Silber-, Zinn- und Kupferlegierung mit etwa derselben Menge an – bei Zimmertemperatur flüssigem – Quecksilber vermischt werden. Dadurch wird ein plastisch verformbares Füllungsmaterial gewonnen. Es wird in die Kavität – das „Loch“ nach dem Entfernen der Karies – eingebracht, woraufhin sich die endgültige Legierung – Silberamalgam – bildet und das Material aushärtet. Nach dem Aushärten bildet sich auf der Oberfläche der Amalgamfüllung eine das Material abdeckende Passivierungsschicht aus Oxiden. Durch Kaudruck, Zähnebürsten oder Kaugummikauen wird die Passivierungsschicht jedoch teilweise entfernt, und es entweichen geringe Mengen an dampfförmigem Quecksilber aus der Füllung. Der Quecksilberdampf wird über die Lunge resorbiert, geht in den Blutkreislauf über, wird zum größten Teil durch den Urin ausgeschieden und lagert sich zum kleineren Teil in Organen an. Die wesentlichen Zielorgane sind das zentrale und periphere Nervensystem und die Niere (Kao 2004).

Weil hohe Konzentrationen von Quecksilber als toxisch bekannt sind, löste die Tatsache, dass Amalgamfüllungen in gewissem Umfang eine Quecksilberbelastung verursachen, Sicherheitsbesorgnisse aus (DeRouen et al. 2006).

4.1.1.1 Vorkommensformen: Metallisches Quecksilber und Quecksilberdampf, anorganische sowie organische Quecksilberverbindungen

Quecksilber ist in drei Formen toxikologisch relevant: in elementarer Form Hg^0 (als metallisches Quecksilber, insbesondere als Quecksilberdampf), als anorganische Verbindung (Salz) mit den Ionen Hg^+ oder Hg^{2+} (etwa als Queckilberacetat oder -chlorid, IFA 2012) sowie als organische Verbindung, insbesondere als Methylquecksilber. Auch wenn Amalgam weit überwiegend nur Hg^0 freisetzt, ist es zur Einordnung der toxikologischen Bedeutung dieser Freisetzung notwendig, über die Toxikologie der anderen Quecksilberformen orientiert zu sein. Nachfolgend wird deshalb auch deren Toxikokinetik dargestellt.

Metallisches Quecksilber und Quecksilberdampf

Metallisches Quecksilber (Hg^0) in flüssiger Form wird über die Haut oder den Magen-Darm-Trakt nur zu <0,001 % resorbiert. Quecksilberdampf (ebenfalls Hg^0) wird jedoch über die Lungen gut resorbiert (Dekant und Vamvakas 2009); inhalierter Quecksilberdampf wird von den Lungen zu 80% aufgenommen (Schäfer et al. 2004).

Unabhängig vom Aufnahmeweg wird im Blutplasma gelöstes unpolares, elementares Quecksilber (Hg^0) intrazellulär zu Hg^{2+} oxidiert (Oxidation: Abgabe von Elektronen). Die Oxidation des Hg^0 erfolgt wohl ausschließlich durch das Enzym Katalase. Sie vollzieht sich in Erythrozyten (roten Blutkörperchen) und in Darmbakterien (Schäfer et al. 2004).

Während das unpolare Hg^0 Blut-Gewebeschranken durch Diffusion überwindet, ist Hg^{2+} als polare Substanz kaum in der Lage, die Blut-Gewebeschranke zu überwinden. Das ist der Grund, warum das Metall im Gehirn akkumuliert, denn das im Gehirn mittels der oben beschriebenen Oxidationsvorgänge gebildete Hg^{2+} diffundiert nur in sehr geringem Umfang durch die Blut-Hirnschranke zurück ins Blut (Schäfer et al. 2004), um dann über den Urin ausgeschieden zu werden.

Prinzipiell ist eine Ausscheidung dadurch möglich, dass Hg^{2+} wieder zu Hg^0 reduziert und dieses dann ausgeschieden wird (Reduktion: Aufnahme von Elektronen). Jedoch ist die Reduktion von Hg^{2+} im Gehirn wenig effektiv. Das wird als Ursache für die dortige Anreicherung von Hg^{2+} diskutiert. Eine Anreicherung von Quecksilber wird ebenfalls in den Nieren und der Leber beobachtet (Dekant und Vamvakas 2009).

Der Hauptausscheidungsweg für Hg ist der Urin, für Hg^{2+} der Kot. Die Elimination ist mit einer Halbwertszeit von 30 bis 80 Tagen langsam (Dekant und Vamvakas 2009).

Die toxische Wirkung von Quecksilber und seiner Verbindungen beruht auf der Reaktivität des Elements gegenüber Amino- und vor allem Sulfhydrylgruppen (= „Schwefelwasserstoffgruppe“ = SH-Gruppe, chemische Gruppe aus einem Schwefelatom, welches mit einem Molekülrest und einem Wasserstoffatom verbunden ist) in Proteinen, Enzymen und anderen Substanzen und Strukturen. Hg-Ionen und Methylquecksilberionen reagieren stark mit den Schwefelwasserstoffgruppen körpereigener Proteine. Das führt zur Veränderung enzymatischer Synthese- und Transportleistungen insbesondere dann, wenn die Funktionsweise aktiver Molekülzentren freie SH-Gruppen voraussetzt. Hg^{2+} ist demnach ein starker Enzymhemmer. Enzyme fördern die Reaktionsgeschwindigkeit biochemischer Reaktionen, ohne dabei selbst verbraucht zu werden; sobald sie gehemmt werden, können die von ihnen geförderten Stoffwechselprozesse nicht mehr ablaufen. Auch spielen Metall-

Quecksilberwechselwirkungen, insbesondere die Verdrängung essenzieller Zinkionen durch Quecksilber, für die Neurotoxizität eine Rolle. Allerdings sind die Mechanismen der Quecksilberwirkung im Organismus wegen der noch wenig aufgeklärten Komplexität kinetischer und metabolische Prozesse, ihrer Verknüpfung miteinander und der daraus folgenden Veränderungen zellulärer Vorgänge nicht im Einzelnen beschreibbar (Schäfer et al. 2004, Dekant und Vamvakas 2009).

Anorganische Quecksilberverbindungen

Die anorganischen Verbindungen des Quecksilbers sind Quecksilber (I)- und (II)-Salze. Die letztgenannten lösen sich gut in Wasser. In der Natur kommt Quecksilber vor allem in Form von Erzen des anorganischen Quecksilbersulfids vor (Schäfer et al. 2004).

Der im medizinisch-technischen Bereich am stärksten verbreitete Vertreter der Hg-Salze ist das Quecksilberchlorid. Quecksilbersalze finden sich vor allem in Batterien, Desinfektionsmitteln, homöopathischen Arzneimitteln, Kräuterheilmitteln und Hautbleichcremes (RPA 2007). Viele dieser Produkte sind nicht zugelassen, etwa Bleichcremes oder Laxantien (Abführmittel), die Quecksilberchlorid enthalten, aber sie erreichen auf Umwegen den Handel (Schäfer et al. 2004). Das gilt auch für weitere Hg-Verbindungen, beispielsweise für Zinnober als Pigment für die Malerei (RPA 2002).

Angenommen wird, dass eine geringe Resorption von anorganischen Hg-Verbindungen über den Darm erfolgt, wobei allerdings Kleinkinder vermutlich erheblich mehr als Erwachsene resorbieren. Quecksilbersalze als polare Substanzen überwinden die Blut-Gewebeschranken nicht oder nur in geringem Umfang. Das gilt auch für die Blut-Hirn-Schranke, was erklärt, dass Quecksilbersalze ein geringes Schadenspotenzial für das Zentralnervensystem aufweisen. Dennoch ist auch die chronische Zufuhr anorganischen Quecksilbers immer von einer Aufnahme in das Gehirn begleitet, weil die Salze im Organismus zu Hg^0 und Hg^{2+} disproportionieren und Hg^0 die Blut-Hirn-Schranke überwindet. Des Weiteren wird nach Aufnahme von Hg-Salzen ein geringer Teil als elementares Quecksilber abgeatmet. Die hauptsächliche Elimination erfolgt zu annähernd gleichen Teilen über die Nieren und die Fäzes, außerdem über Speichel und Schweiß (Schäfer et al. 2004).

Hauptzielorgan für Hg-Salze sind die Nieren. Chronische Vergiftungen durch Quecksilbersalze sind selten. Bei Vergiftungen an industriellen Arbeitsplätzen liegt gewöhnlich eine gleichzeitige Aufnahme von Quecksilberdampf vor (Schäfer et al. 2004).

Organische Quecksilberverbindungen: Methylquecksilber

Methylquecksilber ist eine metallorganische Verbindung von Quecksilber und einer Methylgruppe ($–CH_3$). Es liegt als einfach positiv geladenes Ion vor ($CH_3Hg^{+)}$ und kann Verbindungen mit negativ geladenen Ionen wie Hydroxid- oder Chloridionen eingehen.

Methylquecksilber entsteht durch Methylierung von Hg^{2+} in der Meeresumwelt durch Mikroben. Die Mikroorganismen übertragen innerhalb ihrer Zellen Methylgruppen auf das metallische Quecksilber. Die Übertragung einer Methylgruppe wird Methylierung – im vorliegenden Fall als „Biomethylierung“ – bezeichnet. Fische nehmen in ihrer Nahrungskette das gebildete Methylquecksilber auf, scheiden es nur sehr langsam aus und reichern es daher massiv an (Dekant und Vamvakas 2009).

Diese Abläufe wurden der Öffentlichkeit erstmals durch die Verseuchung der Meeresbucht

des Minamata (Japan) mit Methylquecksilberjodid durch eine chemische Fabrik bekannt. Durch den Konsum von Fischen, die die Substanz angereichert hatten, erlitten Mitte der 1950er Jahre Zehntausende eine chronische Vergiftung („Minamata-Krankheit“).

Die Aufnahme von Methylquecksilber, aber auch von metallischem und ionischem Quecksilber führte im Amazonasgebiet beim illegalen Goldwaschen unter Zuhilfenahme von Quecksilber zu chronischen Vergiftungen. Organische Quecksilberverbindungen, die Saatgut als Fungizid hinzugefügt wurden, führten im Irak Anfang der 1970er Jahre zu Massenvergiftungen, weil eine des Lesens nicht kundige Population das Saatgut verzehrte (Kazantzis 2002).

Methylquecksilber ist für Feten und Kinder toxischer als anorganische Quecksilberverbindungen oder elementares Hg (Jödicke und Neubert 2004).

Der größte Teil der Quecksilberbelastung der Durchschnittsbevölkerung stammt aus organischen Quecksilberverbindungen, hauptsächlich Methylquecksilber, dieses wiederum rührt aus Nahrungsmitteln und aus dem Trinkwasser her (Bridges und Zalups 2005). Die wichtigste Quelle für Methylquecksilber sind Fische und Schalentiere, die bis 0,2 µg Hg/kg Frischgewicht enthalten können (Dekant und Vamvakas 2009).

Organische Quecksilberverbindungen werden aus dem Magen-Darm-Trakt zu 90 – 95% und damit fast vollständig resorbiert (Schäfer et al. 2004). Methylquecksilber wird nach Aufnahme rasch in die Körperzellen überführt und weitgehend gleichmäßig im Organismus verteilt. (Dekant und Vamvakas 2009).

Der Aufnahmeweg des Methylquecksilbers in die Zelle ist noch nicht endgültig geklärt. Es gibt in der Zellwand keinen speziellen Transporter. Angenommen wird, dass die Metallverbindungen durch Bindung an normale Stoffwechselmoleküle (Bildung von so genannten Konjugaten) in die Zellen übertreten. Diskutiert werden hierfür die Mechanismen einer „molekularen“ oder „ionischen Mimikry“ (Mimikry = Nachahmung, „Tarnung“). Danach würden Quecksilbermoleküle oder -ionen dergestalt an körpereigene Trägermoleküle binden, dass die entstehende Struktur der Struktur eines für den Körper essenziellen Moleküls oder essenziellen Spurenelements – wie Eisen oder Mangan – ähnelt (Bridges und Zalups 2006).

Das aus drei Aminosäuren bestehende Molekül Glutathion und die Aminosäure Cystein bilden Konjugate mit Quecksilber. Diese passieren die Zellwände. Im Gehirn werden die Methylquecksilberkonjugate wiederum gespalten und dann als Hg^{2+} angereichert (Dekant und Vamvakas 2009). Damit entsteht das gleiche Endprodukt wie bei der Aufnahme von Quecksilber in Dampfform. Wie bereits ausgeführt (S. 20), reagiert das Quecksilberion Hg^{2+} mit körpereigenen Proteinen und ist dadurch ein starker Enzymhemmer, worauf die toxische Wirkung beruht.

Klinische Symptome einer Methylquecksilbervergiftung treten ab einer Blutkonzentration von 0,2 mg Hg/ml auf. Die Halbwertszeit im Zentralnervensystem beträgt über 100 Tage. Außer bei sehr hohen Dosen bleiben die toxischen Wirkungen auf das Zentralnervensystem beschränkt. Die Symptome ähneln der oben beschriebenen, durch anorganisches Quecksilber ausgelösten. Im Mutterleib mit Methylquecksilber exponierte Kinder sind besonders empfindlich und erleiden schwere Hirnschäden (Dekant und Vamvakas 2009).

4.1.1.2 Akute Toxikologie des Quecksilbers

Die Toxizität, d. h. die schädigende Wirkstärke, wird anhand der LD_{50} – der letalen Dosis, bei der die Hälfte der Individuen stirbt – bestimmt. Die Dosis hängt vom Aufnahmeweg ab.

Für Quecksilber(II)-Salze beträgt die Toxizität, gemessen als LD_{50}-Wert, bei parenteraler Gabe (Injektion, Infusion) 5 mg/kg Körpergewicht, bei peroraler Gabe (Verschlucken) 50 mg/kg Körpergewicht (Just 2009).

Bei Inhalation hoher Dampfkonzentrationen kommt es zu Entzündungen des Lungengewebes, zu Koliken und zu Erbrechen. Schäfer et al. (2004) geben als Auslöser für diese akuten Schädigungen eine „mehrstündige Belastung mit 1 – 3 mg Hg/m³“ an, während Dekant und Vamvakas (2009) bei einer Konzentration von 15 mg/m^3, die der Dampfsättigung der Luft durch metallisches Quecksilber entspricht, nur von einer chronischen Vergiftung ausgehen, welche sich erst nach einer länger andauernden Exposition entwickele.

Oral aufgenommenes (verschlucktes) metallisches flüssiges Quecksilber ist nicht toxisch, weil – wie bereits erwähnt – die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt extrem gering ist (Schäfer et al. 2004).

4.1.1.3 Chronische Toxizität des Quecksilbers

Chronische Vergiftungen entstehen durch die Exposition mit einer meist kleineren Menge eines Giftstoffs über einen längeren Zeitraum. So ist beispielsweise die Verbindung Methylquecksilber ein Kumulationsgift, welches bei längerer Exposition eine langsam zunehmende Speicherung im Körper erfährt. Erst wenn eine gewisse Konzentration im Körper bzw. ein bestimmter Blutspiegel überschritten ist, treten toxische Wirkungen auf. Die toxischen Wirkungen bestehen häufig in einer selektiven Organschädigung; man spricht dann von organspezifischer Toxizität. Für die organspezifische Toxizität eines Stoffes sind selektive Anreicherungsmechanismen, spezifische Enzyme oder auch eine besondere Empfindlichkeit der Zellen des Zielorgans ausschlaggebend (Just 2009).

Eine chronische Quecksilbervergiftung kann sowohl durch dampfförmiges Quecksilber als auch durch anorganische und organische Quecksilberverbindungen ausgelöst werden. Im Fall des dampfförmigen Quecksilbers bewirkt eine mit Quecksilber vollständig gesättigte Raumluft (15 mg Hg/m³ Luft) bei langfristiger Inhalation eine chronische Quecksilbervergiftung. Die Gefährdung besteht durch Quecksilbertröpfchen auf großen Oberflächen (Fußboden- und Tischritzen in Laboratorien, Amalgamzubereitung in Zahnarztpraxen) (Dekant und Vamvakas 2009).

4.1.1.4 Symptome einer subakuten und einer chronischen Quecksilbervergiftung

Zeichen für eine – zwischen der akuten und der chronischen Vergiftung stehende – „subakute“ Quecksilbervergiftung sind Schwellungen der Speicheldrüsen, Hypersalivation (vermehrte Speichelbildung) und ein schwarzer Quecksilbersaum aus HgS = Quecksilbersulfid am Zahnfleischrand.

Als erste subtile gesundheitliche Wirkungen einer chronischen Quecksilbervergiftung bezeichnen Dekant und Vamvakas (2009) eine erhöhte Ausscheidung von Albuminen (körpereigenen Proteinen), also eine gewisse Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Diese soll bei Hg-Konzentrationen von 50 µg/g Kreatinin (der Kreatininwert nimmt Bezug auf die Gesamt-

urinausscheidung) zu verzeichnen sein.

Eine weiter fortgeschrittene chronische Quecksilbervergiftung manifestiert sich vor allem am Zentralnervensystem. In den motorischen Zentren (Nervenzellen, die die Muskulatur steuern) bilden sich entzündliche Veränderungen und bewirken einen so genannten Intentionstremor. Dieses Zittern (Tremor) tritt bei einer zielgerichteten Bewegung auf, beispielsweise beim Hinführen des Fingers zu einem bestimmten Punkt. Mit zunehmender Näherung verstärkt sich der Tremor. Weitere Symptome sind krankhaft gesteigerte Erregbarkeit (Schäfer et al. 2004), Reizbarkeit, Schlafstörungen, Angstgefühle, Sprachstörungen sowie Konzentrations- und Erinnerungsschwächen (Dekant und Vamvakas 2009). In vielen Fällen entwickelt sich eine Polyneuropathie (Schäfer et al. 2004) mit dem Symptom der Sensibilitätsstörung.

Bei der chronischen Vergiftung sind Symptome am Magen-Darm-Trakt oder den Nieren selten (Dekant und Vamvakas 2009).

4.1.1.5 Quecksilberaufnahme und -ausscheidung

Quecksilber und seine Verbindungen werden aus verschiedenen Quellen in den Organismus aufgenommen. In Deutschland liegt die tägliche Aufnahme im Mittel bei 3 µg (Mikrogramm = 1/1000 mg = ein Millionstel g). 90% werden als Methylquecksilber aufgenommen (Dekant und Vamvakas 2009).

Für die Europäische Union (und drei Beitrittskandidaten) gehen andere Quellen von einem deutlich höheren Ausmaß der typischen Quecksilberaufnahme durch Amalgamfüllungen aus. Die Inhalation von Quecksilberdampf aus Amalgamfüllungen liege im Bereich von 10 µg/d, was 86% der Gesamtaufnahme entspräche, weil weitere 2,66 µg über die Nahrung zugeführt werden. Im Vereinigten Königreich nähmen einige Personengruppen über 7 µg Quecksilber in Form von Salzen und Methylquecksilber auf (RPA 2002). Weltweit würden mit der Nahrung, insbesondere durch Fischprodukte, mancherorts über 100 µg/d aufgenommen. Bei chronischer beruflicher Hg-Aufnahme sollen bis zu 250 µg/Tag ohne Probleme vertragen worden sein (Dekant und Vamvakas 2009).

Bei normal belasteten Individuen wird 1 µg Hg/l Urin gemessen, bei Ausscheidung von bis zu 200 *µ*g Hg/l Urin ist nicht mit toxischen Wirkungen zu rechnen. Bei schweren chronischen Hg-Vergiftungen wurden bis zu 40 *m*g Hg/l Urin, also die 5.000fache Menge, nachgewiesen (Dekant und Vamvakas 2009).

4.1.1.6 Dosisabhängigkeit toxischer Effekte

Letztlich ist für das Ausmaß einer Wirkung die Konzentration einer Substanz im Zielorgan – beim Quecksilber beispielsweise im Gehirn – oder am Angriffspunkt, etwa einem Rezeptor, entscheidend. Allerdings wird die Pharmakokinetik am Wirkort nur in den seltensten Fällen messbar sein. Aus pragmatischen Gründen wird daher in der Pharmakologie und Toxikologie die Konzentration im Blutplasma oder Serum verfolgt. Unterstellt wird, dass ein gewisses Gleichgewicht zwischen dem Plasma und den Konzentrationen in den Geweben besteht. Das ist für viele Substanzen experimentell nachgewiesen. Allerdings besteht keine direkte Beziehung mehr zwischen der Menge am Wirkort und der Konzentration im Blut, wenn die betreffende Substanz in einem bestimmten Gewebe gespeichert wird, etwa im Fettgewebe (Neubert 2004).

Grundsätzlich kann die Wirkung eines Arzneimittels oder einer toxischen Substanz auf a) ein Individuum und b) ein Kollektiv unterschieden werden. Die Intensität der Wirkung bei einem Individuum wird von der applizierten Dosis abhängig. Wenn ein Kollektiv mit der gleichen Dosis exponiert wird, wird der Effekt nicht bei allen Individuen auftreten. Der Anteil der Betroffenen wird bei steigender Dosis zunehmen. Dieser auf das Kollektiv bezogene Wirkungstyp geht von „stochastischen“ Wirkungen aus, also von einer statistischen Wahrscheinlichkeit – einer gewissen Zufallsverteilung – von Wirkungen. Es ist dabei nicht vorhersagbar, welches Individuum betroffen sein wird (Neubert 2004).

Prinzipiell gibt es zwei Effekttypen (Neubert 2004):

- Abgestufter Effekt, mit steigender Dosis nimmt der Effekt zu; diese Effekte sind meist reversibel
- Ja-Nein-Effekt, z. B. Tod, Tumorentstehung; diese Effekte sind meist irreversibel

Die folgenden Grundregeln gelten:

- Unabhängig vom Effekttyp ist jede pharmakologische oder toxikologische Wirkung dosisabhängig. Es gibt keine toxischen Substanzen, sondern nur toxische Dosen von Substanzen (Neubert 2004)
- Eine Grundregel für Substanzen mit ausgeprägtem Wirkungspotenzial ist, dass bei Dosiserhöhungen weitere Wirkungen hinzutreten. Unerwünschte Wirkungen nehmen zu (Neubert 2004)
- Bei einigen Substanzen existieren ausgeprägte Wirkungen auch schon bei kleinsten Substanzmengen. Beispiele sind Hormone, Pflanzenbestandteile oder von Tieren produzierte Giftstoffe
- Die Wirkung von Stoffen bei niedriger Dosierung nähert sich dem Bereich „Null“ an. Streng genommen sollte es keine Nullwirkung geben, aber in praxi kann immer ein Bereich abgeschätzt werden, innerhalb dessen keine Wirkung mehr nachzuweisen ist. Auch kann experimentell ein Dosisniveau festgestellt werden, bei dem keine Negativeffekte auftreten (No observed adverse effect level“, NOAEL), welches allerdings kein exakter Wert, sondern ein gewisser Bereich ist.

4.1.1.7 Toxikologische Prüfung

Um toxische Eigenschaften von Stoffen zu erkennen, ist die Durchführung toxikologischer Prüfungen gesetzlich vorgeschrieben. Die Prüfung erfolgt im Tierversuch; aus praktischen Gründen werden meist Ratte und Maus verwendet. Die Prüfkaskade ist dabei wie folgt (Just 2009, einige der dabei gewonnenen Erkenntnisse sind in Klammern gesetzt):

1. Akute Toxizität (Wirkmechanismus, Dosis-Wirkungs-Kurve)
2. Wiederholte Gabe (Auftreten neuer Wirkungen)
3. Pharmakokinetik (Vergleichbarkeit Tier – Mensch)
4. Chronische Toxizität (niedrigste Dosierung: Ermittlung eines Schwellenwerts)
5. Kanzerogenese und Mutagenese, Reproduktionstoxizität (Krebsgefährdung, Schäden der Fortpflanzung)
6. Spezielle Prüfungen (Schleimhautverträglichkeit, Sensibilisierung, kognitive Funktionen)

4.1.1.8 Toxikologische Risikoermittlung als Basis für präventive Gefährdungsminimierung

Toxische Risiken auszuschalten oder zu minimieren, ist das Ziel des Gesetzgebers. Ein generelles Verbot giftiger Stoffe ist nicht praktikabel, beispielsweise weil alle chemischen Stoffe unter bestimmten Expositionsbedingungen toxische Wirkungen zeigen, viele toxische Chemikalien für chemisch-industrielle Herstellungsverfahren unentbehrlich sind, oder weil bestimmte Stoffe natürlichen Ursprungs sind, beispielsweise Kohlenmonoxid. Die Exposition soll jedoch auf ein unbedenkliches Maß reduziert werden. Voraussetzung ist die Ermittlung einer auf einen Zeitraum bezogenen Dosis oder einer Konzentration in Umweltmedien (Wasser, Luft), die bei langfristiger Einwirkung keine toxischen Effekte mehr auslöst (Just 2009).

Der Gesetzgeber ist bestrebt, toxische Risiken durch das Festlegen von Toleranzwerten oder Grenzwerten auf ein tolerables Maß zu begrenzen. Maximale Konzentrationen bzw. akzeptierbare tägliche Einnahmemengen werden wissenschaftlich fundiert dergestalt ermittelt, dass zunächst ein Schwellenwert zwischen der niedrigsten Dosis oder Konzentration, bei der noch ein Effekt ermittelt werden kann (LOEL = Lowest observed effect level) und der Dosis mit nicht mehr nachweisbarer Wirkung (NOEL = No observed effect level) festgestellt wird. Diese Charakterisierung basiert überwiegend auf Tierversuchen; Beobachtungen am Menschen treten hinzu (Just 2009). Die Festlegung von Grenzwerten auf dieser Basis dient der präventiven Gefährdungsminimierung.

Der Schwellenwert ist Grundlage für die Ermittlung des ADI-Wertes (Acceptable daily intake: tolerierbare Dosis eines Stoffes, einschließlich Sicherheitsfaktoren bei lebenslanger täglicher Einnahme). Als Sicherheitsfaktor wird zwischen Mensch und Tier meist 10 angesetzt, ein zusätzlicher, ebenso großer weiterer Sicherheitsfaktor soll mögliche interindividuelle Unterschiede, Wechselwirkungen zwischen Stoffen, Altersklassen, Krankheiten und Schwangerschaft berücksichtigen. Auch die Qualität vorliegender Daten hat Einfluss auf die Größe des Gesamtsicherheitsfaktors (Just 2009). Insgesamt wird damit üblicherweise im Rahmen der Risikoermittlung eine um 100-fach geringere Dosis oder Konzentration eines Stoffes angesetzt als diejenige, bei der im Tierversuch erste Schädigungen festgestellt wurden.

4.1.1.9 Grenzwerte für die Quecksilberbelastung

Auch toxische Effekte des Quecksilbers sind dosisabhängig (DGAUM 2009). Das ist der Grund, warum Grenzwerte für die Belastung festgelegt werden. Solche Grenzwerte charakterisieren dann die Expositionsgrenze, "unterhalb derer keine Gefährdung zu erwarten ist, bei deren Überschreitung allerdings eine unerwünschte Wirkung nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann" (SRU 1999).

In der Umweltmedizin soll mit Hilfe von Grenzwerten die Aufnahme von Schadstoffen in den menschlichen Organismus über Wasser, Luft, Lebensmittel oder Bedarfsgegenstände eingeschränkt werden. Analog gilt das auch für physikalische Noxen wie beispielsweise Lärm (Otto und Mühlendahl 2011).

Am Arbeitsplatz

An Arbeitsplätzen – etwa in der Industrie, im Dentallabor oder in der Zahnarztpraxis – sind Grenzwerte für die Quecksilberbelastung festgelegt. Der *MAK-(Maximale Arbeitsplatzkonzentrations-)Wert* für dampfförmiges Quecksilber liegt bei 0,1 mg Hg/m^3 (Dekant und Vam-

vakas 2009).

Der Arbeitsplatzgrenzwert *(AGW)* ist die zeitlich gewichtete durchschnittliche Konzentration eines Stoffes in der Luft am Arbeitsplatz, bei der eine akute oder chronische Schädigung der Gesundheit der Beschäftigten nicht zu erwarten ist. Für Quecksilberdampf liegt der Arbeitsplatzgrenzwert bei 0,02 mg/m³ = 20 µg/m³ (BG RCI 2012).

Der *BAT-Wert* (biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert, Grundlage für die arbeitsmedizinische Bewertung) für metallisches Quecksilber und anorganische Verbindungen liegt bei 100 µg Hg/l Urin und 25 µg/l Blut, für organisches Quecksilber bei 100 µg Hg/l Blut (Ollrogge 2004).

Mit der Neufassung der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) wird ab dem 1. 1. 2005 ein neues Grenzwertkonzept eingeführt, das den BAT-Wert langfristig ersetzen soll. Der „Biologische Grenzwert“ *(BGW)* nach TRGS 903 (Technische Regeln Gefahrstoffe) ist die maximal zulässige Konzentration eines Stoffes im Blut eines Beschäftigten, bei dem eine Schädigung der Gesundheit des Beschäftigten nicht zu erwarten ist. Für Quecksilber liegt der BGW bei 25 µg/g Urin Kreatinin (AGS 2011).

Weitere Grenzwerte

Die WHO hat Luftqualitätsleitlinien vorgeschlagen. Für Quecksilber liegt der Leitwert/Unit risk (UR) im Mittelungszeitraum bei 1,0 µg/m³ (Ollrogge 2004).

Die Innenraumlufthygiene-Kommission/AG der Obersten Landesgesundheitsbehörden hat für die Innenraumluft einen Quecksilber-Richtwert von 0,03 µg/m³ vorgeschlagen (Ollrogge 2004).

Für Fischereierzeugnisse gilt laut Schadstoff-Höchstmengenverordnung (SHmV) ein Höchstgehalt von 0,5 mg/kg Frischgewicht bzw. 1 mg/kg bei spezifischen Raubfischen (Ollrogge 2004).

Die Trinkwasserleitwerte der WHO und die Grenzwerte nach Trinkwasser-Verordnung (TrinkwV) ebenso wie nach Mineral- und Tafelwasserverordnung beziffern den maximalen Quecksilbergehalt für Trinkwasser oder Mineralwässer auf 0,001 mg/l = 1 µg/l (Ollrogge 2004).

Nach Kosmetik-Verordnung ist Quecksilber für das Herstellen von kosmetischen Mitteln verboten (Ollrogge 2004).

Für den Boden legt die Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung Prüfwerte von 10 – 80 mg/kg Trockenmasse fest (Ollrogge 2004).

Für die interne (Körper-) Belastung hat die Human-Biomonitoring-Kommission Referenzwerte ermittelt, welche die Hintergrundbelastung aufzeigen. Der Referenzwert für Quecksilber im Vollblut liegt bei Kindern (6 – 12 Jahre) und Erwachsenen mit einem Fischkonsum von bis zu dreimal im Monat bei 1,5 bzw. 2,0 µg/l (Kommission HBM 1999).

Gleichzeitig legte die Kommission Human-Biomonitoring-(HBM-)Werte fest. Der HBM-I-Wert entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei dessen Überschreitung nach dem Stand der derzeitigen Bewertung durch die Kommission nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist und sich deshalb kein Handlungsbedarf ergibt. Der HBM-II-Wert entspricht der Konzentration, bei deren Überschreitung eine gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist, so dass akuter Handlungsbedarf zur Reduktion

der Belastung besteht und eine umweltmedizinische Betreuung oder Beratung zu veranlassen ist. Die HBM-I-Werte für Quecksilber im Vollblut liegt bei Kindern und Erwachsenen bei 5 µg/l, der HBM-II-Wert bei 15 µg/l. Der Referenzwert im Urin liegt bei Kindern und Erwachsenen ohne Amalgamfüllungen bei 1,0 µg/g Krea bzw. 1,4 µg/l. Der HBM-I-Wert liegt bei 5 µg/g Krea bzw. 7 µg/l. Der HBM-II-Wert liegt bei 20 µg/g Krea bzw. 25 µg/l (Kommission HBM 1999, Ollrogge 2004).

Der ADI-Wert für Hg beträgt 30 µg Hg/Tag (ADI = Acceptable daily intake: tolerierbare Dosis eines Stoffes – einschließlich Sicherheitsfaktoren – bei lebenslanger täglicher Einnahme, Dekant und Vamvakas 2009).

Der von der WHO provisorisch festgesetzte Wert für die tolerable wöchentliche Aufnahme (PTWI = Provisional tolerable weekly intake) beträgt für Methylquecksilber 0,0033 mg/kg/d = 3,3 µg/kg/d, für die Gesamt-Quecksilberaufnahme 0,005 mg/kg/d = 5 µg/kg/d (Ollrogge 2004).

Tolerable resorbierte Dosiswerte (TRD-Werte) hat das Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe FoBiG für die lebenslange Aufnahme festgelegt. Im Hinblick auf die tatsächliche Aufnahme ist die Resorptionsquote von Bedeutung. Für oral aufgenommenes anorganisches Quecksilber gilt ein TRD-Wert von 0,015 µg/kg/d bei einer angenommenen Resorption von 7%. Der TRD-Wert für die inhalative Aufnahme von Quecksilberdampf liegt bei 0,03 µg/kg/d (80% Resorption). Für oral aufgenommenes organisches Quecksilber gilt ein TRD-Wert von 0,05 µg/kg/d bei 100% Resorption (Ollrogge 2004).

Alle genannten Grenzwerte wurden zum Zweck des vorbeugenden Gesundheitsschutzes festgelegt.

Für Amalgamfüllungen wurden keine Grenzwerte beispielsweise in der Form „x Füllungen je Kind oder Erwachsener sollten nicht überschritten werden“ festgesetzt.

4.1.1.10 Quecksilberbelastung und Zeichen einer chronischen Vergiftung

Tremor und andere psychomotorische Veränderungen sind oberhalb einer Urinkonzentration von 500 ng Hg/ml als wahrscheinlich anzusehen. Möglich sind sie aber schon bei einer Konzentration von 100 ng Hg/ml, ab welcher auch mit der Zunahme unspezifischer Verhaltensstörungen (Appetit- und Schlaflosigkeit) gerechnet werden muss (Schäfer et al. 2004).

Chronische Vergiftungen mit Methylquecksilber wurden bei einer täglichen Langzeitaufnahme zwischen 3 und 7 µg Hg/kg Körpergewicht bei 5% der Betroffenen gefunden. Beobachtet wurde dabei eine Blutquecksilberkonzentration von etwa 200 bis 500 ng Hg/ml und zu einem Haargehalt von 50 – 125 ng Hg/g. Andererseits wurden chronische Vergiftungen (Minamata, Japan) bereits bei einem Haargehalt von 10 µg Hg/g (entsprechend 30 ng Hg/ml Vollblut) beobachtet, so dass für lange Expositionszeiten niedrigere Grenzwerte in Betracht kommen (Schäfer et al. 2004).

4.1.1.11 Quecksilbereintrag durch Amalgamfüllungen in Bezug auf Grenzwerte

Amalgamfüllungen tragen zur Gesamtbelastung durch Quecksilber bei. Bei Amalgamträgern lässt sich eine kontinuierliche Abgabe von dampfförmigen Quecksilber in die Atemluft nachweisen; durch Zähneputzen oder Kaugummikauen kann diese stimuliert werden, wobei Konzentrationen zwischen 0,1 und 62 µg Hg/m^3 gemessen wurden. Überdies wird Quecksilber in

Form von Hg^{2+}-Ionen und Amalgampartikeln in den Speichel abgegeben (Schäfer et al. 2004).

Die WHO (2000) gab als Schätzwerte an, bei Menschen mit Amalgamfüllungen würden täglich 3 – 17 µg (Europa und weltweit, Schätzung der WHO, 2000) bzw. 1 – 10 µg Quecksilber (Vereinigtes Königreich) aus den Füllungen freigesetzt (RPA 2002).

80% des inhalierten Quecksilberdampfs wird von den Lungen aufgenommen (Schäfer et al. 2004). Berglund (1990) hatte bei erwachsenen Amalgamträgern eine durchschnittliche Aufnahme von 1,7 µg Hg je Tag gemessen, Halbach (1995) 4,8 µg.

Wie oben gesagt, liegt der TRD-Wert (Tolerable resorbierte Dosis) für die inhalative Aufnahme von Quecksilberdampf bei 0,03 µg/kg/d (Ollrogge 2004). Für ein Kind von 20 kg liegt der TRD-Wert demnach bei 0,6 µg/d, für einen Erwachsenen von 70 kg bei 2,1 µg/d. Kinder haben in der Regel kaum Amalgamfüllungen. Bei Erwachsenen liegt die oben genannte Quecksilberaufnahme im Bereich des TRD-Werts. Tolerierbare resorbierte Dosen (TRD) werden definiert als tolerierbare täglich resorbierte Körperdosen eines Gefahrstoffs, bei denen mit hinreichender Wahrscheinlichkeit bei Einzelstoffbetrachtung nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis keine nachteiligen Effekte auf die menschliche Gesundheit erwartet werden bzw. bei denen nur von einer geringen Wahrscheinlichkeit für Erkrankungen ausgegangen wird. Der TRD-Wert wird üblicherweise mit Hilfe von Faktoren aus tierexperimentellen Daten (üblicherweise ein 100-facher Sicherheitsabstand) extrapoliert (o. Autor 1999). Aus dem Vergleich der Daten zum Hg-Eintrag durch Amalgamfüllungen und dem TRD-Wert lässt sich folgern, dass mit hinreichender Wahrscheinlichkeit nach dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse keine nachteiligen Gesundheitseffekte zu erwarten sind.

Die Ausscheidung von Quecksilber im Urin ist bei Personen mit vielen Amalgamfüllungen auf maximal 4 µg/g Kreatinin (Kreatin nimmt Bezug auf die Gesamturinausscheidung) erhöht. Wie oben gesagt, werden bei Hg-Konzentrationen von 50 µg/g Kreatinin erste negative gesundheitliche Wirkungen beobachtet. Damit liegen die ermittelten Abgabewerte für Hg um das Zehnfache unter den Grenzwerten, ab deren erste Gesundheitsbeeinträchtigungen beobachtet wurden (Dekant und Vamvakas 2009).

Bei etwa 90% der Amalgamträger liegt der Blutspiegel bei unter 20 ng Hg/ml und die Urinkonzentration bei unter 10 ng Hg/ml, also in untoxischen Bereichen. Vereinzelte Überschreitungen dieser Werte und ihre Normalisierung nach Entfernung der Amalgamfüllungen seien jedoch „Argumente für eine kritischere Betrachtungsweise“ (Schäfer et al. 2004).

4.1.1.12 Interindividuelle Variabilität gesundheitlicher Auswirkungen der Amalgamexposition in Abhängigkeit von genetischen Varianten?

Innerhalb einer Gruppe von Menschen, die gegenüber bestimmten schädlichen Umweltfaktoren exponiert sind, sind üblicherweise nur einige Individuen von gesundheitlichen Auswirkungen betroffen. Aus Studien zu Arzneimittelnebenwirkungen ist bekannt, dass in der Auseinandersetzung mit der Umwelt und den aufgenommenen Fremdstoffen so genannte fremdstoffmetabolisierende Enzyme eine große Rolle spielen. Bei der Bildung dieser Enzyme können so genannte Polymorphismen (Sequenzvariationen) im Genom für erhebliche interindividuelle Unterschiede im Fremdstoffmetabolismus verantwortlich sein. Die häufigsten Sequenzvariationen bestehen im Austausch eines Nukleotids im DNA-Molekül. Nukleotide sind Moleküle, aus denen die DNA als Träger der Erbinformation zusammengesetzt ist. Sie

bestehen u. a. aus Nukleobasen. Die Abfolge = Sequenz der Nukleotide kodiert die Abfolge der Aminosäuren in den Proteinen, die der jeweilige Genabschnitt induziert.

Liegt eine Sequenzvariation in dem Abschnitt einer Gensequenz, die die Herstellung eines Proteins kodiert, kann das einen Aminosäureaustausch im Protein zur Folge haben. Wenn das Protein ein Enzym ist, kann die enzymatische Leistung stark absinken, je nach Sequenzvariation aber auch ansteigen. Überdies hat nicht jeder Basenaustausch in der DNA zwingend einen Aminosäureaustausch im Protein zur Folge, weil viele Aminosäuren von mehreren Basentripletts (drei Nukleobasen als kleinster Bestandteil des genetischen Codes) kodiert werden (RKI 2004).

Für die Quecksilberaufnahme wie für die Speicherung und Ausscheidung sind einige Enzyme von besonderer Bedeutung. Anorganisches Quecksilber wird über die Zellen des Darmtrakts ausgeschieden. Des Weiteren besteht eine Ausscheidungsmöglichkeit über den Gallensaft. Die Aufnahme in Zellen sowie die Ausscheidung wird dadurch ermöglicht, dass Glutathion und Cystein Konjugate mit Quecksilber bilden. Reduziertes Glutathion stimuliert die Ausscheidung von Methylquecksilber. Sofern die Glutathionausscheidung über die Galle vermindert ist, ist die Ausscheidung von Methylquecksilber und anoranischem Quecksilber ebenfalls vermindert. Aus diesen Beobachtungen wurde geschlossen, dass die Leber mit ihrer Enzymproduktion eine aktive Rolle bei der Bildung und Ausscheidung von Methylquecksilberkomplexen spielt. Daher wird die Rolle der Leberenzyme zunehmend untersucht (Cornelis und Nordberg 2007).

Eine Gruppe dieser Enzyme besteht aus den Glutathion-S-Transferasen (GSTs, auch Glutathiontransferasen). Sie katalysieren die Bindung von Glutathion an körperfremde Stoffe, darunter organische und anorganische Hg-Verbindungen. Für die Ausscheidung von Quecksilber sind noch weitere Moleküle von Bedeutung, so etwa L-Typ-Aminosäure-Transporter, Anionentransporter, Metallothionine (binden Schwermetalle) sowie ABC-Transporter (Zellmembrantransporter) (Gundacker et al. 2010). Es ist anzunehmen, dass die unterschiedlich ausgeprägte Aktivität dieser körpereigenen Enzyme und anderer Proteine einen Einfluss auf die Toxikokinetik (Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Giftstoffen, darunter die Ausscheidung von Schwermetallen) hat.

Untersucht wurde deshalb, inwieweit interindividuell unterschiedliche genetische Informationen die Biosynthese der in Rede stehenden Proteine beeinflussen, und inwieweit sich dies auf die Ausscheidung von Schwermetallen auswirkt. Im Hinblick auf das Thema der vorliegenden Stellungnahme sei allerdings einschränkend festgestellt, dass sich die nachfolgend dargestellten Untersuchungen von Gundacker et al. und Lee et al. nicht auf Amalgamfüllungen/Hg^0, sondern auf Methylquecksilber bezogen.

Es gibt verschiedene Gen-Polymorphismen, die die Ausscheidung von Quecksilber beeinflussen können. Bei den Genen *GSTT1* und *GSTM1*, die die GST-Synthese veranlassen, gibt es Deletionspolymorphismen (unter Deletion versteht man den Verlust von mindestens eines Nukleotids, des Grundbausteins der DNA). Diese Morphismen führen zu verringerter Katalysatoraktivität, was wiederum mit einer höheren Anfälligkeit gegenüber toxischen Substanzen führen kann. Gundacker et al. (2007) stellten fest, dass Personen mit Deletionspolymorphismus beider *GST*-Gene einen etwa zweieinhalb Mal höheren Quecksilbergehalt in den Haaren, aber gleich hohe Gehalte in Blut und Urin hatten wie Personen ohne den Polymorphismus. Die Autoren stellen die Hypothese auf, die doppelte Deletion könne einen Risi-

kofaktor darstellen. Allerdings wurden beim Genotyp mit Deletion einer anderen für den Quecksilbermetabolismus wichtigen Enzymgruppe, den Metallothionen, die über *MT*-Gene codiert werden, *höhere* Blut-Hg-Werte beobachtet. Die Deletion dieser Gene zeigte also andere Wirkungen als der *GST*-Polymorphismus. Es sei weitere Forschung erforderlich.

Lee et al. (2010) konnten keinen Zusammenhang zwischen den oben genannten *GSTT1*- und *GSTM1*-Polymorphismen und dem Hg-Gehalt in Nabelschnurblut finden. Sie ermittelten jedoch bei Müttern mit erhöhtem Hg-Blutgehalt im letzten Trimenon und *GSTT1*-Null-Genotyp (auch die Kopie des Gens an anderer Stelle im Genom ist polymorph) ein erhöhtes Risiko für niedriges Geburtsgewicht. Ebenso war bei Müttern mit *GSTT1*- und gleichzeitig *GSTM1*-Null-Genotyp ein Zusammenhang mit dem Hg-Blutgehalt im ersten Trimenon festzustellen. Der Schlussfolgerung der Autoren, die Ergebnisse legten nahe, dass diese Polymorphismen eine Rolle im Hinblick auf niedrigeres Geburtsgewicht spielten, kann in der Gesamtschau der Ergebnisse nicht gefolgt werden, denn bei allen anderen Konstellationen fand sich kein Zusammenhang.

Echeverria et al. (2006) untersuchten in einer arbeitsmedizinischen Studie Zusammenhänge zwischen der Quecksilberdampfexposition und genetischen Varianten beim Enzym Coproporphyrinogenoxidase (CPOX4) im Hinblick auf Auswirkungen auf neurologische Tests. Bei Zahnärzten und ZFA wiesen sowohl chronische Hg-Exposition als auch die genetische Enzymvariante einen statistischen Zusammenhang mit neurologischen Variablen/Symptomen/einzelnen Variablen einer Depressionsskala auf. Aus Teilen der statistischen Ergebnisse wurde ein additiver Effekt beider Einflussvariablen abgeleitet. Die Ergebnisse sind allerdings nicht auf die Belastung durch Amalgamfüllungen übertragbar (unterschiedliche Expositionsdauern und -höhen).

Heyer et al. (2008) untersuchten ebenfalls in einer nicht auf Amalgamfüllungen übertragbaren arbeitsmedizinischen Studie einen *5-HTTLPR*-Polymorphismus (genetische Variation, die den Serotonin-[Neurotransmitter-]Transport beeinflusst). Bei Zahnärzten und ZFA fand sich kein Zusammenhang zwischen chronischer Hg-Exposition und Symptomen (bzgl. Haut, Lunge, Magen, Kopfschmerzen, Gedächtnis, Depression, Angst), aber konsistente Zusammenhänge zwischen Symptomen und dem *5-HTTLPR*-Polymorphismus. Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen der Hg-Exposition und dem *5-HTTLPR*-Polymorphismus im Hinblick auf die Zielsymptome beobachtet.

Insgesamt gibt es bisher kein Beispiel dafür, dass ein positiver Befund bei einer Testung auf Sequenzvariationen der fremdstoffmetabolisierenden Enzyme konkrete Schutzmaßnahmen für das Individuum gegenüber Umweltnoxen nahe legt. Das RKI (2004) riet dazu, Erkenntnisse zu Sequenzvariationen, die aus Hochdosiseffekten wie bei Arzneimitteln oder in der Arbeitswelt gewonnen wurden, nicht unkritisch auf den umweltmedizinischen Niedrigdosisbereich zu übertragen. Die Feststellung eines negativen *GSTT1*-Genotyps erlaube ebenso wenig die Diagnose einer „Entgiftungsschwäche“ wie die Feststellung eines positiven Typs einen Freibrief für das – mit der Freisetzung vieler „Gifte“ verbundene – Rauchen darstelle. Ein kritikloser Gebrauch diagnostischer Daten aus entsprechenden Tests könne unbegründete Ängste, aber auch ein unbegründetes Sicherheitsgefühl hervorrufen.

4.1.1.13 Reproduktionstoxikologie

Reproduktionstoxisch sind Stoffe, die die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen und das

Kind im Mutterleib schädigen können. Im Tierversuch haben alle Quecksilberformen in hohen Konzentrationen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit. Bei zahnärztlichem Personal wurde jedoch weder für die Fruchtbarkeit noch für angeborene Missbildungen ein erhöhtes Risiko festgestellt werden. Zwischen der Anzahl der Amalgamfüllungen, der Urin-Quecksilberkonzentration und dem Fertilitätsindex beim Mann konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Aus den verfügbaren wissenschaftlichen Daten kann geschlossen werden, dass die Verwendung und Verarbeitung von Amalgam kein reproduktionstoxisches Risiko bedeutet, wenn die Quecksilberhygiene eingehalten wird (Arenholt-Bilndslev und Hörsted-Bindslev 2005).

4.1.1.14 Kanzerogenität

Einige Ergebnisse von Tierversuchen sprechen für ein gewisses kanzerogenes Potenzial von Quecksilber im Hinblick auf die Entstehung von Sarkomen und Nierenkarzinomen. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist jedoch als äußerst gering einzustufen, da es beim Menschen keine Anhaltspunkte für eine kanzerogene Wirkung des Quecksilbers und seiner Verbindungen gibt (Schäfer et al. 2004).

4.1.2 Allergisierende Eigenschaften von Amalgam

Quecksilberallergien sind Ausdruck einer Kontaktallergie (Typ IV-Allergie).

Eine Stellungnahme der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DGD) aus dem Jahr 1994 wurde 2003 erneut bestätigt (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe 2003). Gefordert wurde beim Verdacht auf allergische Reaktionen des Amalgams eine Reihe an Qualitätsanforderungen für den Allergietest:

> Applikation der Testpflaster
>
> Abnahme nach 24 h oder 48 h und Ablesung nach 72 Stunden (bei der 48 h-Applikation ggf. nach 96 h)
>
> Der Epikutantest sollte mit standardisiertem Quecksilber(II)-amidchlorid in Vaseline (1 %) und Amalgam in Vaseline (5 %) durchgeführt werden. Zu fordern sind eine 24- bzw. 48-h-Expositon sowie Spätablesungen (mindestens 72 h). Wegen vielfältiger morphologischer Reaktionsmöglichkeiten ist die Testung nur von erfahrenen, dermatologisch versierten Allergologen durchzuführen. Zur Beurteilung einer Testreaktion sind Kenntnisse über die Testmodalitäten erforderlich. Jeder Eintrag in einen Allergie-Paß ist hinsichtlich der klinischen Relevanz des Testbefundes zu präzisieren.
>
> Sind eindeutige allergische (ekzematöse) Reaktionen auf anorganisches Quecksilber(II)-amidchlorid (1 % Vas.) und/oder Amalgam (5 % Vas.) im Epikutantest nachweisbar, dann ergeben sich hieraus drei mögliche Folgerungen:
>
> Es bestehen keine charakteristischen klinischen Bilder wie Kontaktstomatitis, Gingivitis, Lichen ruber der Mundschleimhaut, rezidivierende aphthöse Veränderungen: die Amalgam-Füllungen können belassen werden.
>
> […]
>
> In den sehr seltenen Fällen von urtikariell-exanthemischen oder akuten ekzematösen Hauterscheinungen, die in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit neuen Amalgam-Füllungen auftreten und unter adäquater Therapie innerhalb weniger Wochen nicht abheilen, [ist] bei einer zukünftigen Kavitäten-Versorgung […] in jedem Fall vorsichtshalber auf Amalgam zu verzichten.“

Davon abzugrenzen seien allergische Reaktionen auf organische Quecksilberverbindungen (z. B. Thiomersal, ein Zusatzstoff von Impfstoffen), die nicht unbedingt auch eine Allergie gegen anorganisches Quecksilber bedeuteten. Somit gelte:

> „Die alleinige Vorlage eines Allergie-Passes mit dem Hinweis auf eine Quecksilber-Allergie ist nicht ausreichend, um den Kostenersatz für alternative Füllungen zu begründen."

4.2 Verbreitung und Anerkennung

In Deutschland werden jährlich 55 Mio. Füllungen gelegt (KZBV-Jahrbuch 2011), davon etwa zwei Drittel im Seitenzahnbereich, in dem auch Amalgamfüllungen angewandt werden können. Daten zu deren Anteil an allen Füllungen liegen uns nicht vor. Es ist jedoch zu vermuten, dass die Anwendung kontinuierlich zugunsten von Kompositfüllungen zurückgeht. Viele Universitäten unterrichten nicht mehr das Legen von Amalgamfüllungen.

Gründe für den Rückgang der Amalgamfüllungstätigkeit sind der Wunsch der Patienten und Zahnärzte nach zahnfarbenen Füllungsmaterialien, die Bedenken einiger Patienten hinsichtlich der Sicherheit von Amalgam, die Einschränkung der Amalgam/Quecksilberverwendung in zunehmend mehr Ländern sowie die Möglichkeit, Kavitäten minimalinvasiv zu präparieren und mit adhäsiv verankertem Komposit zu füllen (Burke 2009).

Die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde und die Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltungskunde erkennen Amalgam als Füllungsmaterial an. Sie thematisieren „seltene Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergien)" und eine durch Amalgamfüllungen verursachte Quecksilberaufnahme, die durchschnittlich etwa in der gleichen Größenordnung wie die Quecksilberbelastung durch die Nahrung liege und toxikologisch unbedenklich sei (DGZMK/DGZ 2010).

Die Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin unterstützt die Mehrzahl der vom BfArM genannten Kontraindikationen aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes: Schwangerschaft und Stillzeit, Kinder bis zum Alter von sechs Jahren, vornehmlich in den ersten drei Lebensjahren, Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Lichtnecker et al. 2009).

Der Rat der Europäischen Zahnärzte unterstützt den Report der EU (Safety of amalgam and alternative dental restorative materials, 2008), nach dem die Verwendung der Füllungsmaterialien als sicher angesehen wird. Bei allen Materialien gebe es nur sehr niedrige lokale Nebenwirkungsraten und keinerlei Evidenz für systemische Erkrankungen (CED 2009).

Die Schwedische Zahnärztevereinigung stellte fest, der Vorstand sei nicht der Ansicht, Amalgam sei ein ungeeignetes oder für Patienten und Behandler schädliches Füllungsmaterial (Sveriges Tandläkarförbund 2010).

Die American Dental Association sieht Amalgam als "nützliche, praktikable und sichere Auswahlmöglichkeit" für die Patienten (ADA 2010). Entsprechendes äußerte die kanadische Zahnärztevereinigung (CDA 2012).

Insgesamt zeigt sich eine weltweite Anerkennung des Amalgams durch die Fachgesellschaften.

In einigen Ländern wurde die Amalgamverwendung jedoch aus Umwelt- oder Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes eingeschränkt: In Norwegen besteht eine vollständige Einschränkung der Amalgamverwendung, in Schweden geht die Anwendung aufgrund einer „Auslaufpolitik“ zurück, ähnlich wie in Dänemark (WHO 2010).

4.3 Anforderungen an die Durchführung des Verfahrens

Amalgamfüllungen werden in Deutschland nur von approbierten Zahnärzten gelegt. Es handelt sich nicht um eine delegierbare Leistung.

4.4 Bisherige Erfahrungen im MDK

Die Krankenkassen beauftragen die Medizinischen Dienste in Einzelfällen mit der Beurteilung von Anträgen ihrer Versicherten für die Kostenübernahme im Fall von Allergien oder vermuteten Unverträglichkeiten von Amalgamfüllungen.

In der Wissensdatenbank InfoMed der MDK-Gemeinschaft findet sich kein Gutachten zu toxikologischen und allergologischen Aspekten der Amalgamfüllungen, wohl aber zu einer unkonventionellen Diagnostikmethode auf Unverträglichkeit von Amalgam, dem Lymphozytentransformationstest (Zimmermann 2006).

4.5 Rechtliche Aspekte

Im Folgenden werden nur die sozialmedizinisch bedeutsamen rechtlichen Regelungen dargestellt.

4.5.1 Gesetzliche Regelungen

Eine leistungsrechtlich wesentliche Gesetzesnorm ist die so genannte Mehrkostenregelung bei Füllungen. Die Sätze 2 ff. von § 28 (Ärztliche und zahnärztliche Behandlung) Abs. 2 SGB V lauten:

> „Wählen Versicherte bei Zahnfüllungen eine darüber hinausgehende Versorgung, haben sie die Mehrkosten selbst zu tragen. In diesen Fällen ist von den Kassen die vergleichbare preisgünstigste plastische Füllung als Sachleistung abzurechnen. In Fällen des Satzes 2 ist vor Beginn der Behandlung eine schriftliche Vereinbarung zwischen dem Zahnarzt und dem Versicherten zu treffen. Die Mehrkostenregelung gilt nicht für Fälle, in denen intakte plastische Füllungen ausgetauscht werden.“

4.5.2 Regelungen der Behandlungsrichtlinie

Nach der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche vertragszahnärztliche Versorgung (Behandlungsrichtlinie) vom 4. Juni 2003/24. September 2003, zuletzt geändert am 1. März 2006, Abschnitt B. III, Ziffer 4, gilt hinsichtlich der konservierenden Behandlung folgendes:

> „Es sollen nur anerkannte und erprobte plastische Füllungsmaterialien gemäß ihrer medizinischen Indikation verwendet werden. Die aktuellen Gebrauchs- und Fachinformationen und Aufbereitungsmonographien sollen berücksichtigt werden.“

4.5.3 Informationen des BfArM

Der in der Behandlungsrichtlinie verwendete Begriff „Aufbereitungsmonographie“ bezieht sich auf Publikationen des Bundesgesundheitsamts und seines Rechtsnachfolgers Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) aus den 1980er und 1990er Jahren. In den Aufbereitungsmonographien gemäß § 25 Abs. 7 AMG wurde das verfügbare Wissen zusammengefasst.

Der Begriff „Aufbereitungsmonographie“ wird nach unserer Kenntnis nicht mehr verwendet; aktuell bezeichnet das BfArM die entsprechende Publikation mit dem Begriff „Informationsschrift“, veröffentlicht im August 2003, bestätigt 2005 (BfArM 2005).

„Gebrauchsinformation“ – oder Beipackzettel, Patienteninformation – ist ein Begriff, der sich auf Fertigarzneimittel bezieht (vgl. § 11 AMG). Die Gebrauchsinformation wendet sich an den Patienten. Die Fachinformation wendet sich primär an Fachkreise. Der Text beider Informationsschriften wird von der zuständigen Behörde, dem BfArM, genehmigt. 1995 änderte das BfArM durch einen Bescheid den Text sowohl der Fach- als auch der Gebrauchsinformation für Amalgame (BfArM 1995). Hintergrund ist, dass bis Anfang 1995 Amalgam noch dem Arzneimittelgesetz unterlag. Mit dem Medizinproduktegesetz, welches am 1. Januar 1995 in Kraft trat, wurde Amalgam wie alle anderen Füllungswerkstoffe jedoch als Medizinprodukt eingeordnet, und die Anwendung der Regelung erfolgte ab dem 14. Juni 1998 (Harhammer 2001); die Implikationen dieser Änderung werden weiter unten diskutiert.

Sinngemäß stimmen der Bescheid des BfArM aus dem Jahr 1995 und die Informationsschrift des BfArM (2005) überein. In der letztgenannten Publikation werden hinsichtlich der Indikationseinschränkungen von Amalgam u.a. die folgenden Festlegungen getroffen bzw. Empfehlungen abgegeben:

- Amalgam sollte für Kavitäten im Seitenzahnbereich (Klassen I und II), insbesondere für kaukraft-(okklusions-)tragende Füllungen verwendet werden
- Nicht geeignet ist Amalgam für *retrograde Wurzelfüllungen*
- Nicht geeignet ist Amalgam […] als *Füllungsmaterial in gegossenen Kronen*.“
- Klinische Situationen eines direkten approximalen oder okklusalen *Kontaktes* von vorhandenen metallischen *Restaurationen* mit neu gelegten Amalgamfüllungen sollten nach Möglichkeit vermieden werden
- Es sollte nicht als Material für die Neuanfertigung von *Stumpfaufbauten* zur Aufnahme von Kronen oder Inlays verwendet werden
- Bei Patienten mit *schweren Nierenfunktionsstörungen* sollten keine neuen Amalgamfüllungen gelegt werden
- Bei einer nachgewiesenen *Allergie* gegen Bestandteile von Amalgam darf das Füllungsmaterial nicht angewendet werden
- Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes sollte bei *Kindern* sorgfältig geprüft werden, ob eine Amalgamtherapie notwendig ist. Dies hat unter Berücksichtigung einer möglichen Belastung durch andere Restaurationsmaterialien zu erfolgen
- Bei *Schwangeren* soll auf eine umfangreiche Füllungstherapie verzichtet werden, die über eine Notfallbehandlung (z.B. Schmerzbehandlung, Füllungsverlust) hinausgeht. Amalgamfüllungen sollen bei Schwangeren möglichst nicht gelegt oder entfernt werden. Nach dem derzeitigen Stand des Wissens gibt es keinen Beleg dafür, dass die Belastung des Ungeborenen mit Quecksilber aus Amalgamfüllungen der Mutter gesundheitliche Schäden

beim Kind verursacht.

Die Informationsschrift formuliert demnach – übereinstimmend mit den entsprechenden Festlegungen im Jahr 1995 – Kontraindikationen für Amalgamfüllungen und empfiehlt Zurückhaltung bei spezifischen Patientengruppen. Insgesamt sind acht Themen angesprochen.

Die Regelungen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Absolute Kontraindikationen:

- Retrograde Wurzelfüllung
- Füllungsmaterial in Kronen
- Material für Stumpfaufbauten
- Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen
- Nachgewiesene Allergie (zu Art des Nachweises s. Abschnitt 4.5.5: Nachweis gemäß den Kriterien der Kontaktallergiegruppe der DGD)

Relative Kontraindikationen:

- Kontakt mit metallischen Restaurationen
- Bei Kindern, im Sinne der präventiven Gefährdungsminimierung und unter Abwägung der Risiken alternativer Füllungsmaterialien
- Umfangreiche Füllungstherapie in der Schwangerschaft, präventive Gefährdungsminimierung zum Schutz des ungeborenen Kindes.

4.5.4 Gebrauchsinformationen der Hersteller

Es fragt sich, wie die Amalgamhersteller heutzutage mit diesen Hinweisen des BfArM umgehen. Eine Dentalhandelsfirma beschreibt in ihrer Gebrauchsinformation für Amalgam die Gegenanzeigen wie folgt (Henry Schein 2011):

> „Gegenanzeigen
>
> Nicht bei Patienten mit starker *Nierenschädigung* oder bekannter *Allergie* gegen einen der Bestandteile anwenden. Amalgam ist ungeeignet für *retrograde* oder endodontische Füllungen, sowie als *Stumpfaufbaumaterial* und *Füllungsmaterial* für Gußkronen.
>
> Hinweise
>
> [...] Nach derzeitigem wissenschaftlichem Erkenntnisstand gibt es keine Beweise für embryo-fetaltoxische Risiken durch das Vorhandensein/Legen und/oder Entfernen von Amalgamfüllungen. Es wird jedoch empfohlen, keine umfangreiche Amalgamtherapie (Legen und insbesondere Entfernen von Amalgamfüllungen) während der *Schwangerschaft* durchzuführen.
> Im Fall einer Allergie gegen Bestandteile von Amalgam muß eine geeignete Alternative in Betracht gezogen werden.“

In dieser Gebrauchsinformation werden sechs von acht BfArM-Themen angesprochen.

Ein anderer Hersteller nennt alle acht Kontraindikationen: (Ivoclar Vivadent 2011)

1. bei approximalem oder okklusalem Kontakt zu anderen metallischen Restaurationen
2. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
3. bei erwiesener Allergie gegen Bestandteile von Amalgam

4. für retrograde oder endodontische Füllungen
5. als Material für Stumpfaufbauten zur Aufnahme von Kronen oder Inlays
6. als Füllungsmaterial in gegossenen Kronen
7. bei Kindern unter sechs Jahren
8. bei schwangeren oder stillenden Frauen

Eine andere Dentalhandelsfirma sieht wesentlich weniger Gegenanzeigen (DC 2011):

Kontraindikation:

- Die Anwendung von Amalgam ist nicht empfehlenswert, wenn der Arzt eine Unverträglichkeit am Patienten festgestellt hat.
- Überempfindlichkeit (*Allergie*) gegenüber Amalgambestandteilen. In diesen Fällen ist die Anwendung eines geeigneten alternativen Materials zu erwägen.

Ein Kriterium „Unverträglichkeit am Patienten“ hat das BfArM nicht genannt. „Unverträglichkeit“ ist in der Gebrauchsinformation der Fa. DC nicht weiter spezifiziert. „Unverträglichkeit“ und „Allergie“ sind nicht ohne Weiteres gleichzusetzen. Gefolgert werden kann, dass diese Firma nur eines von acht amalgambezogenen Themen des BfArM anspricht.

4.5.5 Regelungen des Bema-Z und des BMV-Z/EKVZ

Das vertragszahnärztliche Leistungsverzeichnis Bema-Z legt fest (Bema. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für zahnärztliche Leistungen gemäß § 87 Abs. 2 und 2d SGB V. Stand: 01.01.2004):

13 Präparieren einer Kavität, Füllen mit plastischem Füllmaterial einschließlich Unterfüllung […]

			Bewertungszahl
F1	a)	einflächig	32
F 2	b)	zweiflächig	39
F 3	c)	dreiflächig	49
F 4	d)	mehr als dreiflächig oder Eckenaufbau im Frontzahnbereich unter Einbeziehung der Schneidekante	58

Kompositfüllungen im Seitenzahnbereich sind nach den Nrn. 13 e, f und g nur abrechnungsfähig, wenn sie entsprechend der Adhäsivtechnik erbracht wurden und wenn eine Amalgamfüllung absolut kontraindiziert ist

e)	einflächige Kompositfüllung im Seitenzahnbereich	52
f)	zweiflächige Kompositfüllung im Seitenzahnbereich	64
g)	dreiflächige Kompositfüllung im Seitenzahnbereich“	84“

> Protokollnotiz zum Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses für zahnärztliche Leistungen vom 17.04.1996
>
> „[…] 4) Amalgamfüllungen sind absolut kontraindiziert, wenn der Nachweis einer Allergie gegenüber Amalgam bzw. dessen Bestandteilen gemäß den Kriterien der Kontaktallergiegruppe der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie erbracht wurde bzw. wenn bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz neue Füllungen gelegt werden müssen. […]“

Dieser Teil der Protokollnotiz steht im engen Zusammenhang mit den vorangehenden Teilen:

> „1) Der Erweiterte Bewertungsausschuss für zahnärztliche Leistungen geht davon aus, dass die nach den Nrn. 13 e, f und g abrechenbaren Füllungen im Seitenzahnbereich bei 1% der Gesamtzahl der Füllungen liegen. […]
>
> 3) Der Bewertungsausschuss geht davon aus, dass die durch die Nrn. 13 e, f und g bedingten, über die Nrn. 13 a, b und c hinausgehenden Mehraufwendungen nur im oben angegebenen Rahmen auf einer Leistungsausweitung im Sinne des § 85 Abs. 3 Satz 1 SGB V beruhen.“

Nur in den Fällen der absoluten Kontraindikation gegen Amalgam gemäß Protokollnotiz (Allergie, schwere Niereninsuffizienz) sind demnach Kompositfüllungen nach den Bema-Nrn. 13 e, f und g abrechenbar.

Insgesamt lässt die Protokollnotiz erkennen, dass der Umfang der vertragszahnärztlichen Versorgung mit Kompositfüllungen stark eingeschränkt ist. Dies wird erreicht durch den medizinischen Verweis auf die sehr kleine Personengruppe derjenigen mit korrekt nachgewiesenen Allergien oder schwerer Niereninsuffizienz. Im Umkehrschluss und im Kontext der Regelung nach § 28 Abs. 2 Satz 2 ff. SGB V („Wählen Versicherte bei Zahnfüllungen eine darüber hinausgehende Versorgung, haben sie die Mehrkosten selbst zu tragen“) werden die Bema-Regelungen so interpretiert, dass die mehr als 99% der Versicherten, auf die diese Bedingungen nicht zutreffen, bei Versorgung mit Kompositfüllungen unter Umständen Mehrkosten zu tragen haben.

Der Bundesmantelvertrag Zahnärzte legt in § 4 fest:

> (5) Der Vertragszahnarzt darf von einem Versicherten eine Vergütung nur fordern: […]
>
> b) wenn Versicherte bei Zahnfüllungen eine über das Ausreichende und Zweckmäßige hinausgehende Versorgung wählen, haben sie die Mehrkosten selbst zu tragen. In diesen Fällen ist von den Kassen die vergleichbare preisgünstigste plastische Füllung als Sachleistung abzurechnen und vor Beginn der Behandlung eine schriftliche Vereinbarung zwischen dem Zahnarzt und dem Versicherten zu treffen. Die Mehrkostenregelung gilt nicht für Fälle, in denen intakte plastische Füllungen ausgetauscht werden.

Auf dieser Grundlage werden Kompositfüllungen in Mehrschichttechnik und Adhäsivtechnik im Seitenzahnbereich häufig als der Mehrkostenregelung unterfallend angesehen. Der Zahnarzt rechnet gegenüber der Krankenkasse die Kosten der „vergleichbaren preisgünstigsten plastischen Füllung“ nach den Bema-Nrn. 13a – d ab. Nach diesen Nrn. wurden bereits in der Zeit, in der noch keine Kompositfüllungen im Seitenzahnbereich gelegt wurden, Füllungen abgerechnet, so dass sich der Verweis auf die preisgünstigste Füllung nach allgemeinem Konsens auf die Amalgamfüllung bezieht. Die Gesamtkosten einer Füllungsleistung stellt der Zahnarzt dem Versicherten unter Abzug der bereits gegenüber der Kranken-

kasse abgerechneten Kosten nach dem privatzahnärztlichen Gebührenverzeichnis GOZ in Rechnung.

5 Methode (Beurteilungskriterien)

Die Verfahrensordnung des G-BA regelt die Methode der Bewertung von Risiken medizinisch genutzter Materialien nicht so umfassend wie beispielsweise die Nutzenbewertung bei ambulanten Verfahren oder Arzneimitteln. Es ist daher erforderlich, nachfolgend abzuleiten, welche grundsätzliche Herangehensweise aus welchen Gründen gewählt wird.

5.1 Sozialmedizinische Perspektive

Die hier vorliegende Stellungnahme erfolgt aus sozialmedizinischer Sicht. Das bedeutet, dass sowohl der Nutzen und die Risiken medizinischer Interventionen für die Gesundheit aus medizinischer Sicht als auch sozialrechtliche Vorgaben berücksichtigt werden.

Es handelt sich bei Amalgamfüllungen um Leistungen der vertragszahnärztlichen Versorgung. Anzuwenden sind daher die Regelungen der Sozialgesetzbücher, insbesondere des SGB V.

5.2 Verfahrensordnung des G-BA und vertragszahnärztliche Behandlungsrichtlinie

Die Bewertung medizinischer Methoden erfolgt laut Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, 2. Kapitel. 3. Abschnitt, § 10 Abs. 2 Ziffer 1, wie folgt (G-BA 2012):

> „Die Überprüfung des Nutzens einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen
>
> a) zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen,
>
> […]
>
> c) zur Abwägung des Nutzens gegen die Risiken,
>
> d) zur Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen (outcomes) und
>
> e) zum Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung.“

Hinsichtlich der Risiken wird im 2. Kapitel 4. Abschnitt § 13 Abs. 2 Satz 6 angegeben, es handele sich um

> „Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten“.

Grundsätzlich können zwei Typen von Risiken unterschieden werden (Neubert 2004):

- die Höhe des Risikos für einen bestimmten Menschen und
- das Ausmaß des Risikos für eine gegebene Population.

Offen bleibt, ob der „Nachweis der Wirksamkeit“ gegenüber der Nichtintervention oder der „Nutzen im Vergleich zu Methoden gleicher Zielsetzung“ ausschlaggebend für die Nutzenbewertung sein soll.

Hinsichtlich der Risikobewertung ist aus der Formulierung „Patientinnen und Patienten“ nicht

erkennbar, ob Einzelpatienten oder Gruppen angesprochen sind.

Vorgaben zur Methodik der Risikobewertung macht die Verfahrensordnung nicht. Bezüglich der Nutzenprüfung spricht die Verfahrensordnung vom „*Nachweis* der Wirksamkeit“ und gibt in der Folge vor, dass dieser Nachweis nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin zu erfolgen hat. Aus der Regel, dass eine „Abwägung des Nutzens gegen die Risiken“ zu erfolgen hat, lässt sich jedoch ableiten, dass für den Nachweis von Risiken ähnliche Kriterien anzuwenden sind wie für den Nachweis des Nutzens, weil die Abwägung sonst nicht den gleichen Bezugspunkt hätte.

Die geforderte „*Abwägung* des Nutzens gegen die Risiken“ wiederum lässt erkennen, dass bei diesem Schritt, aber eben auch erst bei diesem Schritt, Werturteile erforderlich sind.

Die Verfahrensordnung sieht einen Vergleich des Nutzens mit dem Nutzen anderer Methoden gleicher Zielsetzung vor. Es fällt auf, dass die Verfahrensordnung keinen Vergleich der Risiken mit den Risiken anderer Methoden gleicher Zielsetzung vorsieht.

Für die Nutzenbewertung von therapeutischen Methoden sieht die Verfahrensordnung die folgende Rangordnung („Evidenzstufen“) der Unterlagen/Quellen vor (Verfahrensordnung, Stand 2012, 2. Kapitel 3. Abschnitt § 11 Abs. 3):

> I a Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
>
> I b Randomisierte klinische Studien
>
> II a Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe II b
>
> II b Prospektive vergleichende Kohortenstudien
>
> III Retrospektive vergleichende Studien
>
> IV Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
>
> V Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, u. ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Expertinnen und Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen
>
> „Soweit möglich, [sollen] Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. […] Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen.“ Jedoch bedarf dies „umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird.“
>
> (Verfahrensordnung, 2. Kapitel 4. Abschnitt § 13 Abs. 2).

Die Beurteilung, ob die Unterlagen „qualitativ angemessen“ sind, ist die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Unterlagen und die Konsistenz der Ergebnisse zu bewerten (Verfahrensordnung, 2. Kapitel 3. Abschnitt § 11 Abs. 6).

> „Bei der Bewertung sollen insbesondere auch die Verwendung patientenrelevanter Zielgrößen (wie z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität), Versorgungsaspekte von Alter, biologischem und sozialem Geschlecht sowie lebenslagenspezifischen Besonderheiten, besondere Belange behinderter und chronisch kranker Menschen und die eingesetzten Maßnahmen zur Vermeidung von verzerrten Studienergebnissen berücksichtigt werden.“ (Verfahrensordnung, 2. Kapitel 3. Abschnitt § 11 Abs. 7).

Insgesamt lässt sich die Vorgabe der Verfahrensordnung so interpretieren, dass zur Entscheidungsfindung des G-BA *wissenschaftliche Studien zur Risikomessung gemäß den Regeln der evidenzbasierten Medizin*, nicht jedoch politisch-administrative Entscheidungen im Hinblick auf eine präventive Gefährdungsminimierung, heranzuziehen sind.

Die Informationsschrift des BfArM (2005) bezieht sich dagegen auf den „vorbeugendem Gesundheitsschutz“ (präventive Gefährdungsminimierung) bei Kindern und wohl auch sinngemäß bei Nierenkranken und Schwangeren. Die weitere Ausführung, „nach dem derzeitigen Stand des Wissens [gebe es] keinen Beleg dafür, dass die Belastung des Ungeborenen mit Quecksilber aus Amalgamfüllungen der Mutter gesundheitliche Schäden beim Kind verursacht,“ lässt sich so interpretieren, dass sich auch nach Auffassung des BfArM die präventive Gefährdungsminimierung und der an wissenschaftlichen Belegen orientierte „Stand des Wissens“ *unterscheiden*. Neue gesetzliche Regelungen und die Verfahrensordnung des G-BA der Jahre 2008 ff. stellt hingegen allein auf die letztgenannten Belege – erhoben nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin – ab.

Eine Bewertung der Risiken von Methoden im Kontext des G-BA und seiner Richtlinien wird heute die Regelungen der Verfahrensordnung berücksichtigen müssen. Vor diesem Hintergrund erfolgt die hier vorliegende orientierende Recherche zur Nutzen-Risikobewertung des Materials Amalgam ebenfalls unter sinngemäßer Anwendung der Regelungen der Verfahrensordnung. Angaben zur präventiven Gefährdungsminimierung werden dargestellt, aber nicht zur Beurteilung herangezogen.

5.3 Medizinproduktegesetz

Zu den rechtlichen Grundlagen, die berücksichtigt werden müssen, gehört abgesehen von den sozialrechtlichen Regelungen das Medizinproduktegesetz.

5.3.1 Füllungswerkstoffe als Medizinprodukte

Füllungswerkstoffe wie das Amalgam sind Medizinprodukte, weil sie „Zubereitungen aus Stoffen“ sind, „die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen […] zum Zwecke […] der […] Behandlung oder Linderung von Krankheiten […] bestimmt sind und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus erreicht wird“ (§ 3 Ziffer 1 Medizinproduktegesetz – MPG –).

Die verschiedenen Medizinprodukte werden je nach ihrem Gefährdungspotenzial in vier Klassen (I, IIa, IIb, III) eingeteilt. Bei Klasse I wird generell ein geringes Gefährdungspotenzial für die Gesundheit des Patienten, bei Klasse III das höchste Potenzial angenommen. Füllungswerkstoffe und z. B. Dentinadhäsive oder Amalgamfüllungen werden der Medizinprodukte-Klasse IIa zugeordnet.

5.3.2 CE-Kennzeichnung, Vorschriften des MPG

Die CE-Kennzeichnung (Conformité Européenne) ist eine Kennzeichnung von Produkten nach EU-Recht. Durch Anbringen des CE-Zeichens bestätigt der Hersteller, dass er das Produkt einem Konformitätsbewertungsverfahren nach europäischen Richtlinien unterzogen

hat und dass das Produkt diesen Richtlinien entspricht. Ist das CE-Zeichen durch eine vierstellige Zahl ergänzt, weist dies auf die Einbindung einer Benannten Stelle in das Konformitätsbewertungsverfahren hin. Die Nummer kennzeichnet die jeweilige eingebundene Benannte Stelle.

Das CE-Kennzeichen bezieht sich auf die Produktsicherheit. Es gibt jedoch keine Auskunft über die Qualität des Produkts oder über den klinischen Nutzen eines Medizinprodukts.

5.3.3 Grundlegende Anforderungen

Das MPG verweist hinsichtlich der grundlegenden Anforderungen auf den Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG des Rates der Europäischen Union vom 14. Juni 1993.

Diese Anlage zur Medizinprodukte-Richtlinie verfügt global, dass die Produkte so ausgelegt und hergestellt sein müssen, dass ihre Anwendung bei bestimmungsmäßigem Gebrauch weder den klinischen Zustand und die Sicherheit der Patienten noch die Sicherheit und die Gesundheit der Anwender oder gegebenenfalls Dritter gefährdet. Unerwünschte Nebenwirkungen dürfen keine unvertretbaren Risiken darstellen. (Anhang I zur Medizinprodukte-Richtlinie, Ziffer 11.3.1).

5.3.4 Konformitätsverfahren

Geprüft wird die Einhaltung der Vorschriften einschließlich der grundlegenden Anforderungen für die CE-Kennzeichnung durch das EG-Konformitätsbewertungsverfahren. Laut Medizinprodukteverordnung (MPV, § 7 Abs. 3) hat der Hersteller hierfür für Medizinprodukte der Klasse IIa ein Verfahren der EG-Konformitätserklärung durchzuführen. Dabei besteht eine Wahlmöglichkeit zwischen verschiedenen Verfahren. Diese beziehen sich auf die EG-Prüfung, die Qualitätssicherung der Produktion, die Qualitätssicherung der Produkte oder ein vollständiges Qualitätssicherungssystem. Die Verfahren sind in der Richtlinie 93/42/EWG beschrieben. In jedem Fall ist eine Benannte Stelle beteiligt. Sie führt Prüfungen durch und erteilt Bescheinigungen im Zusammenhang mit dem Konformitätsbewertungsverfahren (§ 3 Ziffer 20 MPG). Die Benannte Stelle unterzieht das Qualitätssicherungssystem einer förmlichen Überprüfung (Audit) und besichtigt die Produktionsstätten. Sie kann vom Hersteller zusätzliche Tests und Prüfungen verlangen. Die Benannte Stelle führt regelmäßig Inspektionen und Bewertungen und ggf. auch unangemeldete Besichtigungen durch. Für Produkte der Klasse IIa prüft die Benannte Stelle die technische Dokumentation – einschließlich beispielsweise der klinischen Bewertung – für zumindest eine repräsentative Probe einer jeden Produktunterkategorie. Durchgeführte Prüfungen der Werkstoffe, beispielsweise hinsichtlich der Biokompatibilität, werden in den Qualitätssicherungs-Unterlagen dokumentiert.

5.3.5 Klinische Bewertung

Der Nachweis der Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen erfolgt durch eine „klinische *Bewertung*“. Die klinische Bewertung stützt sich auf Studien, die den produzierenden Firmen vorliegen, oder die von ihnen finanziert werden. Gleichzeitig werden einschlägige Normen berücksichtigt (hier: DIN EN ISO 24234). Die heranzuziehenden Daten beziehen sich auf Sicherheit, Leistung, Auslegungsmerkmale und Zweckbestimmung des

Produkts (Anhang X zur EG-Richtlinie 93-42-EWG, Rat der Europäischen Gemeinschaften 1993).

Stimmen Medizinprodukte mit „harmonisierten Normen“ überein, wird insoweit vermutet, dass sie die Bestimmungen des MPG einhalten (§ 8 MPG). Harmonisierte Normen sind europäische Normen, die von europäischen Normungsorganisationen auf Grund eines von der Kommission erteilten Auftrags (Mandat) erarbeitet oder festgestellt wurden.

5.3.6 Keine klinische Prüfung bei Produkten der Klasse IIa

Derzeit ist eine „klinische *Prüfung*“ von Medizinprodukten der Klassen IIa vor deren Markteinführung zwar möglich, aber nach MPG nicht verpflichtend vorgesehen. (Anhang X zur EU-Richtlinie 93-42-EWG, Ziffer 1.1a, Rat der Europäischen Gemeinschaften 1993). Durchzuführen ist jedoch eine klinische Bewertung nach § 19 MPG:

> „Die klinische Bewertung schließt die Beurteilung von unerwünschten Wirkungen sowie die Annehmbarkeit des in den Grundlegenden Anforderungen der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG genannten Nutzen-/Risiko-Verhältnisses ein. Die klinische Bewertung muss gemäß einem definierten und methodisch einwandfreien Verfahren erfolgen und gegebenenfalls einschlägige harmonisierte Normen berücksichtigen.“

5.4 Verfahren der Risikobewertung: präventive Gefährdungsminimierung versus medizinische Risikoabschätzung

Bei der toxikologischen Beurteilung werden zwei Verfahren angewandt: „medizinische Risikoabschätzung“ und „präventive Gefährdungsminimierung“. Beide Verfahren greifen auf unterschiedliche Datenquellen zurück, verwenden verschiedene Auswertungsmethoden und haben eine verschiedene Aussagekraft (Neubert 2004).

Bei der *medizinischen Risikoabschätzung* führen Befunde am Menschen zur Darstellung einer Dosis-Wirkungsbeziehung. Das Endresultat ist eine Zahlenangabe: z. B. die Inzidenz (Auftretenshäufigkeit über die Zeit) von Wirkungen bei einer definierten Exposition. In die Bewertung dieser objektiv wissenschaftlichen Daten gehen anschließend auch nichtwissenschaftliche, gesellschaftspolitische Gesichtspunkte einer Nutzen-Risiko-Analyse ein. Wissenschaftliche und gesellschaftspolitische Aspekte sollten jedoch klar voneinander getrennt werden (Neubert 2004).

Dagegen werden bei der *präventiven Gefährdungsminimierung* tierexperimentelle Daten mit einem willkürlich gewählten „Unsicherheitsfaktor“ gewichtet. Auf diese Weise wird recht grob ein Bereich abgeschätzt, unterhalb dessen eine Gesundheitsgefährdung für den Menschen weitgehend ausgeschlossen oder als akzeptabel angesehen wird. Das größte Hindernis für eine Extrapolation von anderen Spezies auf den Menschen sind Unterschiede in der Pharmakokinetik und im Metabolismus der untersuchten Substanzen. So sind Eliminationshalbwertzeiten bei Nagetieren fast immer kürzer als beim Menschen, und auch bei der Organverteilung existieren häufig erhebliche Speziesunterschiede. Daher wird eine Extrapolation auf Basis vergleichbarer pharmakokinetischer Daten (z. B. Serumkonzentrationen) gefordert.

Bei hinreichendem Verdacht auf toxikologische Wirkungen wird erwartet, dass Behörden auch dann reagieren, wenn keine wissenschaftlich überzeugenden Daten vorliegen. In solchen Fällen handelt es sich um politisch-administrative Entscheidungen, die einer gewissen Willkür unterliegen, und in die weltanschauliche Aspekte einfließen. Das dürfte der Grund dafür sein, dass sich bei der präventiven Gefährdungsminimierung durch verschiedene Akteure eine höhere Varianz ergibt als bei toxikologischen Risikoabschätzungen durch verschiedene medizinische Experten, die selten sehr unterschiedlich ausfallen (Neubert 2004).

Allgemein ist die Exposition gegenüber Agenzien, die einen nur geringen Nutzen aufweisen besonders kritisch zu bewerten.

Ein „vorsorglicher Verbraucherschutz“ kann erforderlich werden, wenn sich starke Verdachtsmomente für eine schwerwiegende Schädigung in einem nicht zu vertretenden Ausmaß ergeben, z. B. auch aus einzelnen klinischen Beobachtungen (Neubert 2004).

Eine toxikologische Unbedenklichkeit von Stoffen bedeutet kein „Nullrisiko“. Es ist bereits erkenntnistheoretisch unmöglich zu beweisen, dass etwas nicht ist, so dass dies auch der Toxikologie nicht gelingen kann. Ein kompletter Sicherheitsanspruch ist bei der Benutzung stark wirksamer Arzneimittel oder Medizinprodukte nicht zu realisieren, es geht allerdings darum, dieses Risiko möglichst klein und akzeptabel zu halten.

5.5 Fazit: Kriterien für die Nutzen- und Risikobewertung und für die Änderung der Behandlungsrichtlinie

In der vorliegenden Stellungnahme ist zu prüfen, ob eine Änderung der Behandlungsrichtlinie des G-BA erforderlich ist. Der G-BA würde sich bei einer Prüfung voraussichtlich an der Verfahrensordnung orientieren.

Für die *Nutzenbewertung* bietet es sich hinsichtlich der erprobten Methode der Amalgamverwendung nicht an, die Wirksamkeit gegenüber der Nichtintervention zu beurteilen, sondern den Vergleich mit einer Alternativmethode gleichen Zwecks – vornehmlich der Kompositverwendung – heranzuziehen.

Die *Risikobewertung* erfolgt hier ebenfalls im Hinblick auf den Vergleich mit einer Alternativmethode gleichen Zwecks, vornehmlich der Kompositverwendung.

Die Regelungen des MPG bleiben außer Acht, weil sie keine klinische Prüfung vorsehen; die Auszeichnung von Amalgamen mit dem CE-Zeichen leistet keinen ausreichenden Beitrag dazu, Risiken gemäß Verfahrensordnung zu klären.

Für die Bewertung des Nutzens wie der Risiken sind die Regeln der evidenzbasierten Medizin, nicht jedoch politisch-administrative Entscheidungen im Hinblick auf eine präventive Gefährdungsminimierung heranzuziehen. Das BfArM ist im Jahr 2003 umgekehrt vorgegangen. Die Bewertungskriterien des G-BA, die ab dem Jahr 2008 entwickelt wurden, und die des BfArM stehen einander gegenüber.

Die bestehende Richtlinie des G-BA stammt aus dem Jahr 2003 und verweist auf Informationen des BfArM, was nach den heute gültigen Kriterien des G-BA nicht notwendigerweise erforderlich ist. Gleichzeitig trifft nicht der G-BA, sondern der Bewertungsausschuss Aussagen zum Umfang der vertragszahnärztlichen Versorgung unter Bezugnahme auf medizinische Kriterien. In der vorliegenden Stellungnahme soll die Möglichkeit geprüft werden, die

Aussagen (auch) in der Behandlungsrichtlinie zu treffen.

Die Feststellungen des BfArM auf Basis des Paradigmas der präventiven Gefährdungsminimierung führen zu einer „negativen“ Bewertung des Amalgams unter gewissen Versorgungsumständen. Differenziert werden kann das Ergebnis der BfArM-Einschätzung folgendermaßen:

Gemäß Kriterien der präventiven Gefährdungsminimierung
und auf Basis der Literatur bis zum Jahr 2004

1. Unklare oder tendenziell negative Position hinsichtlich der Anwendung
von Amalgamfüllungen“ (→ relative Kontraindikation)

2. Negative Position hinsichtlich der Anwendung von Amalgamfüllungen
(→ absolute Kontraindikation)

In der vorliegenden Stellungnahme werden drei mögliche Bewertungsaussagen zur Nutzen-Risikoabwägung von Amalgamfüllungen im Vergleich zur Alternativmethode plastische Füllung aus Komposit/Kompomer/Glasionomerzement gemäß der Kriterien der evidenzbasierten Medizin und auf Basis der Literatur ab dem Jahr 2004 getroffen:

1. Überlegener Nutzen bei Gleichwertigkeit hinsichtlich der Schadensrisiken
(→ Hinweis auf die Notwendigkeit einer Überprüfung der Behandlungsrichtlinie, weil diese bisher auf die negativen Einschätzungen des BfArM verweist)

2. Gleichwertigkeit im Hinblick auf Nutzen und Schadensrisiken
(→Hinweis auf die Notwendigkeit einer Überprüfung der Behandlungsrichtlinie, weil diese bisher auf die negativen Einschätzungen des BfArM verweist)

3. Gleichwertiger Nutzen, aber Unterlegenheit im Hinblick auf Schadensrisiken
(→ Hinweis auf die Notwendigkeit einer Überprüfung der Behandlungsrichtlinie, weil diese bisher keine eigene Feststellungen hinsichtlich der Kontraindikationen für das Material Amalgam trifft)

6 Beschreibung des Vorgehens

6.1 Vorgelegte Unterlagen

Der Bundesverband der Beratungsstellen für Umweltgifte, insbesondere Amalgam, Schwermetalle und Holzschutzmittel e. V. legte dem GKV-SV und dem MDS eine Reihe an Unterlagen vor; der GKV-SV leitete das Material mit dem Gutachtenauftrag weiter. Um welche Quellen es sich handelt, ist den Abschnitten auf S. 51 sowie S. 55 zu entnehmen.

6.2 Recherche

Durchsucht wurden die folgenden Datenbanken: Medline, NHS CRD (Centre for Reviews and Dissemination, Vereinigtes Königreich), Cochrane-Library (HTA), jeweils unter Bezugnahme auf den Zeitraum Jan. 2004 – Nov. 2011.

Die Suchstrategien lauteten:

1) mercury, amalgam, toxic*
2) dental amalgam OR amalgam AND toxic* OR allerg* OR nervous OR neuro*

Die Suche wurde auf Dokumente in den Sprachen Deutsch, Englisch und Spanisch beschränkt.

Die Abstracts wurden vom Autor durchgesehen. Unter Bezugnahme auf die Ein- und Ausschlusskriterien (s. u.) wurden ca. 55 Volltexte bestellt und analysiert.

6.3 Umfeld-Recherche

Des Weiteren erfolgte eine Suche, u. a. mit den o. gen. Suchstrategien, in Datenbanken des Buchhandels, um relevante Publikationen in Buchform zu identifizieren, und im Internet allgemein.

6.4 Einschlusskriterien

Die Auswahlkriterien für die in die Analyse eingehenden Quellen lauten wie folgt:

- Zu bewertende Maßnahme: Amalgamfüllung: retrograde Wurzelfüllung, Füllung in Krone/Kontakt mit metallischen Restaurationen/Stumpfaufbau, Amalgamfüllung allgemein. Nicht: berufliche Exposition mit Amalgam/Quecksilberdampf (Begründung für das Auswahlkriterium: lt. Fragestellung, s. S. 16)
- Indikationseinschränkung: Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen/schwerer Niereninsuffizienz, Allergie, Kinder, Schwangerschaft, eventuelle weitere Patientengruppen (lt. Fragestellung)
- Publikationsart: Einzelstudien oder Reviews, die sich auf Publikationen ab Anfang 2004 beziehen
- Studiendesign:
- Nur klinische Studien am Menschen, keine Laboruntersuchungen
  (vielfach wurden in der Vergangenheit Verfahren zur Bestimmung einer „Belastung“ oder „Vergiftung“ mit Quecksilber oder anderen Substanzen toxikologische Labormethoden wie der Kaugummi-Speichel-Test, die 24h-Ausscheidungsrate im Urin, die Haaranalyse oder der DMPS-Test verwendet. Diese toxikologischen Verfahren haben dadurch an Bedeutung verloren, dass der Zusammenhang zwischen Zahnamalgamstatus und Organbelastung zunehmend akzeptiert wird. Nur noch im Einzelfall sind sie für den Nachweis der tatsächlichen Quecksilberbelastung notwendig [Stoll 2007])
- Ersatzweise, wenn keine klinischen Studien vorliegen, Rückgriff auf Laborstudien oder Tierversuche
- Zumindest teilweise Randomisierung und Verblindung[3] oder Fallkontrollstudien (Mindestanforderung für methodisch gut abgesicherten Erkenntnisgewinn)
- Kontrollgruppe (wie oben)
- Publikationssprache: Englisch, Deutsch, Spanisch
- Publikationsjahr: 2004 ff. (lt. Fragestellung)

[3] Zufallszuteilung der Probanden zu Test- und Kontrollgruppe, Unkenntnis des Behandlers/des Nachuntersuchers über die Tatsache, welcher Gruppe der einzelne Proband angehört

- Zielkriterien: Krankheit, Gesundheitsstörung, Tod, nicht Surrogatkriterien (Ersatzkriterien wie Quecksilberkonzentration in Geweben, Begründung s. o.)

6.5 Vorgehensweise

Die Abstracts der durch die Recherche identifizierten Literaturstellen wurden gelesen. Quellen, die die Auswahlkriterien (s. o.) nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die restlichen Artikel wurden als Volltexte beschafft und analysiert. Es wurde vom Autor der vorliegenden Stellungnahme entschieden, ob sie die Auswahlkriterien erfüllen oder nicht. Die Literaturverzeichnisse der ausgewählten Publikationen wurden auf weitere relevante Arbeiten hin überprüft.

Die ausgeschlossenen Quellen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes dokumentiert (S. 50 ff.).

6.6 Bearbeitung der ausgewählten Studien

6.6.1 Datenextraktion, Bewertung der Einzelstudien

Die Einzelstudien wurden hinsichtlich ihrer Qualität nach den folgenden Kriterien bewertet (im Ergebnisteil der vorliegenden Ausarbeitung sind allerdings nicht alle, sondern nur die wesentlichen Ergebnisse dieser Bewertung wiedergegen):

- Kontrollgruppe
- Kontrollintervention (aktive Kontrolle/unbehandelte Kontrolle/Placebo)
- Randomisierung
- Randomisationstechnik adäquat/Concealment[4]
- Verblindung
- Anzahl Patienten
- Hinweis auf Ethikkommission, Hinweis auf schriftliches Einverständnis der Patienten
- Fallzahlplanung erwähnt/beschrieben
- Intention-to-treat Auswertung
- Ausschlüsse nach Randomisation, Drop-out-Rate
- Nebenwirkungen
- Auswertung adäquat
- Zielkriterien relevant
- ggf. wichtige Ein- und Ausschlusskriterien
- Beobachtungsdauer, Behandlungsdauer

Für die Qualität und Aussagekraft epidemiologischer Studien bei der Risikoabschätzung gel-

[4] Unter Concealment wird die Geheimhaltung der Randomisation verstanden. Durch ein adäquates Concealment soll sichergestellt werden, dass beim Einschluss eines Patienten in die Studie unbekannt ist, welcher Gruppe er zugeteilt werden wird.

ten die nachfolgend genannten Kriterien (Neubert 2004). Dabei zeichnen sich Studien mit „hoher oder ausreichender Aussagekraft“ durch die folgenden Parameter aus:

- Klar definierte Endpunkte, Vorzug von medizinisch relevanten Endpunkten gegenüber Surrogatmarkern oder Laborwerten
- Prospektive Studie
- Quantifizierung der individuellen Exposition
- Geeignete Kontrollpopulation
- Definierte Ein- und Ausschlusskriterien
- Erkennen und Berücksichtigen von Störfaktoren

Für die statistische Auswertung ausreichend große und repräsentative Beobachtungspopulation Eine „eventuell ausreichende Aussagekraft“ wird zugeschrieben:

- Retrospektiven Studien an Betroffenen und Kontrollen (meist ohne Quantifizierung der Aufnahme)
- multiplen Fallbeschreibungen bei klarem Nachweis der Aufnahme und einem sehr ausgeprägten Endpunkt

In der Regel unbefriedigende oder keine Aussagekraft haben:

- Studien ohne Möglichkeit der Quantifizierung der Aufnahme bei Exposition gegenüber mehreren Substanzen, multiplen Endpunkten und geringgradigen Effekten
- Einzelfallbeschreibungen, selbst bei gelungener Quantifizierung der Exposition

Epidemiologische Studien zeigen im Regelfall nur Assoziationen, nicht aber Kausalzusammenhänge. Auch die Angabe relativer Risiken weist nur im günstigsten Fall auf einen Kausalzusammenhang hin. Erst die Kenntnis der Prävalenz (Vorkommenshäufigkeit) des spontanen Auftretens eines pathologischen Zustands in der Referenz(Vergleichs-)gruppe erlaubt Aussagen über die absolute Wahrscheinlichkeit des Auftretens.

Damit hängt die Bedeutung von „Spontanraten“ zusammen: Das Risiko, beispielsweise an Krebs zu erkranken oder ein fehlgebildetes Kind zu bekommen, ist auch ohne eine Exposition nicht gleich Null. Man spricht dabei, von einem „spontanen“ Risiko oder Grundrisiko. Die mögliche substanzbezogene Inzidenz ist das Zusatzrisiko. Bei epidemiologischen Untersuchungen spricht man von einem relativen Risiko (Neubert 2004).

Berichtet wird in der vorliegenden Stellungnahme bei den ausgeschlossenen Studien über Qualitätsmängel. Sofern bei den eingeschlossenen Studien ein Datenextraktionsbogen verwendet wird, erfolgt eine kurze Einstufung der Gesamtqualität.

6.6.2 Zusammenfassende Bewertung

Die Ergebnisse und Qualitätsbewertungen der einzelnen Studien werden auf nichtquantitative Weise zu einer gemeinsamen Bewertung zusammengeführt. Es erfolgt keine Metaanalyse-Auswertung, weil das Datenmaterial zu heterogen ist.

Es erfolgt eine Gesamtschau aller Studien unter Berücksichtigung ihrer methodischen Qualität und ihrer Ergebnisse. Sofern eingeschlossene Studien schwere Mängel aufweisen, gehen sie nicht in die Bewertung ein.

7 Ergebnisse

7.1 Ergebnis der Recherche

Die Suche nach Cochrane-Reviews ergab die nachfolgend aufgeführte Trefferzahl.

1	CCTR93 CDSR93	668334
2	CT D dental amalgam	279
3	FT=amalgam/(TI;AB)	420
4	2 OR 3	448
5	FT=(toxic* ; allerg* ; nervous ; neuro*)	65490
6	4 AND 5	21
7	6 AND PY=2004 to 2011 AND LA=(ENGLISH; GERMAN; SPANISH)	11

Bei den 11 Treffern handelte es sich jedoch nicht um Cochrane-Reviews, sondern um Primärliteratur, die überwiegend auch durch die Recherche in der Datenbank PubMed identifiziert wurde.

Die Suche nach Literatur in der NHS CRD-Datenbank (Centre for Reviews and Dissemination) ergab keine Treffer, was die nachfolgende Tabelle zeigt.

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR dental amalgam EXPLODE ALL TREES	14
2	amalgam	31
3	#1 OR #2	31
4	toxic* OR allerg* OR nervous OR neuro*	5107
5	#3 AND #4	1
6	(#5) FROM 2004 TO 2011	0

Die Ergebnisse der Recherche in der Datenbank PubMed sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Search	Queries	Result
1	"Dental Amalgam"[Mesh]	7747
2	amalgam[Title/Abstract]	7074
3	(#1) OR #2	9457
4	toxic* OR allerg* OR nervous OR neuro*	1266915
5	(#3) AND #4	788
6	((#5) AND ("english"[Language] OR "german"[Language] OR "span-	204

	ish"[Language])) AND "2004"[Date - Publication]: "2011"[Date - Publication]	
7	animals[mesh] NOT humans[mesh]	3614652
8	(#6) NOT #7	196

Durch die Datenbankrecherchen wurden demnach insgesamt 207 Treffer (11 + 196) identifiziert.

Durch die Umfeldrecherche wurden ca. 60 weitere Quellen gefunden. Der BBFU verwies auf ca. 35 Quellen, die teilweise auch im Rahmen der Recherche identifiziert worden waren.

7.2 Darstellung und Begründung ausgeschlossener Studien/Quellen

169 der durch die Recherche ermittelte Quellen entsprachen nach Durchsicht der Abstracts oder teilweise der Volltexte offensichtlich nicht den Einschlusskriterien und wurden daraufhin nicht berücksichtigt. Darunter befanden sich auch einige Studien, die Doppelveröffentlichungen von eingeschlossenen Studien oder Darstellungen von weniger wichtigen Teilergebnissen der einbezogenen Studien waren.

Die nachfolgend gelisteten Publikationen wurden im Volltext analysiert, wobei aber festgestellt wurde, dass sie nicht den Auswahlkriterien entsprachen. Daher werden sie in der vorliegenden Stellungnahme nicht berücksichtigt.

Ausgeschlossene aufgrund der Recherche identifizierte Quellen (18)	
Publikation	**Ausschlussgrund**
Bates 2006 (Review)	Amalgam-Primärstudien stammen aus den Jahren vor 2004
Brownawell 2005 (Review)	Amalgam-Primärstudien stammen aus den Jahren vor 2004
Clarkson und Magos 2006 (Review zur Toxizität von Quecksilber)	Amalgam-Primärstudien stammen überwiegend aus den Jahren vor 2004
Curth 2008 (Review zum Zusammenhang Quecksilber und Alzheimer)	Amalgam-Primärstudien stammen aus den Jahren vor 2004 (einbezogene Studien aus jüngerer Zeit betreffen berufliche Exposition, Fibroplastenversuche u. a.)
Erler 2009 (Quecksilberbelastung aus Amalgamfüllungen und testpsychologische Untersuchung)	Mittlere Probandenzahl (81 Probanden mit, 45 Prob. ohne AgF), keine Randomisierung, keine Erhebung von Confoundervariablen, Vergleichbarkeit der Gruppen nicht nachgewiesen
Eyeson 2010	Keine Kontrollgruppe
Fuks 2005 (Review, Pro und Kontra Amalgamverwendung bei Kindern)	Primärstudien aus den Jahren vor 2004
Heyer 2009 (genetische Faktoren)	Berufliche Exposition
Hylander 2006 (Umwelttoxikologie)	Keine medizinischen Outcomes, die Studie betrifft Quecksilberemissionen im Abwasser von Zahnkliniken
Koller 2004	Zusammenfassung des Kenntnisstands

Ausgeschlossene aufgrund der Recherche identifizierte Quellen (18)	
Publikation	**Ausschlussgrund**
	der Quellen vor 2004
Minozzi 2008 (Zahnärztliche Behandlung in der Schwangerschaft)	Nicht systematischer Review, Studien vor 2004
Mutter 2004 (kritische Wertung vorliegender Literatur)	Nicht systematische Übersichtsarbeit, vor 2004
Mutter 2008 (Kawasaki-Syndrom)	Kein Bezug zu Amalgam, sondern zu Thiomersal/Impfungen
Mutter 2010 (Review, Alzheimer)	Einbezogene Studien am Menschen stammen aus den Jahren vor 2004, mit Ausnahme der Studie von Bates (2004), die in die vorliegende Stellungnahme einbezogen ist
Mutter 2011 (Stellungnahme zu SCENIHR-Komitee der EU)	Nicht systematischer Review, keine Studie
Schedle et al. 2007 (Studien zu Unverträglichkeitsreaktionen bzgl. Dentalmaterialien	Summarische Auswertung von Studien zu verschiedenen Zahnmaterialien, keine epidemiologische Aussagekraft
Sundström et al. 2010	Keine Angaben zur Zahl der Amalgamfüllungen in Untersuchungs- und Kontrollgruppe, damit keine Quantifizierung der individuellen Exposition
Surkan et al. 2009	Fragestellung: Methylquecksilber, Amalgamfüllungen wurden nicht analysiert
Wojcik 2006	Keine Vergleichbarkeit der Gruppen, keine Randomisierung, keine Verblindung

Ausgeschlossene, vom BBFU vorgelegte Unterlagen (31)	
Publikation	**Ausschlussgrund**
Adams 2008 (Quecksilbergehalt in Haaren bei Neugeborenen, Autismus)	Nur Surrogatparameter (Quecksilbergehalt im Haar), keine klinischen Daten
Deutscher Bundestag 2008 (Entscheidung des Petitionsausschusses)	Keine Studie
Echeverria 2006 (genetische Variante beim Enzym Coproporphyrinogenoxidase [CPOX4], Quecksilberdampfexposition und neurologischen Tests)	Berufliche Exposition
Geier 2009 (Autismus, pränatale Quecksilber-Exposition)	Klassifikation der Untersuchungsgruppen in „schwer = Autismus“ und „leicht = Autism Spectrum Disorder“ ist nicht nachvollziehbar, ICD9-Nr. 299.80 lautet nicht „ASD, mild clinical presentation“, sondern „Other specified pervasive developmental disorders, current or active state”, die Erläuterung zu Nr. 299.8 spricht nicht von “milder Form”, sondern im Gegenteil von “Syndrome or disorder usually first diagnosed in childhood, characterized by *severe* and sustained im-

Ausgeschlossene, vom BBFU vorgelegte Unterlagen (31)	
Publikation	**Ausschlussgrund**
	pairment in social interactions", außerdem ist der für die Einteilung verwendete ATEC-Fragebogen kein Diagnoseinstrument, sondern ein Instrument zum Monitoring der Behandlung
Grosman 2009 (Quecksilber/Amalgam und Alzheimer)	Nicht systematischer Review, französischsprachig
Guzzi 2006 (Quecksilbergehalt von Organen bei Autopsien)	Keine klinischen Outcomes
Halbach 2005 (Leserbrief zu Mutter, 2005)	Keine Studie
Haley 2007 (Quecksilberdampfmessung, Laborstudie)	Keine klinischen Outcomes, Quecksilberfreisetzung in Wasser, Laborstudie
Hanson 2004 (Studie zum Entfernen von Amalgamfüllungen)	Therapiestudie, Primärstudien vor 2004
Heyer 2008 (Genetische Variante, Symptome, Quecksilberexposition)	Berufliche Exposition
Holmes 2003 (Quecksilbergehalt im Haar von Neugeborenen mit Autismus)	Nur Surrogatparameter, Studie vor 2004
Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2005 (Gemeinschaftsstrategie für Quecksilber)	Keine Studie
Lauer 2009 (Statement zum Human Biomonitoring)	Keine Studie
Life Sciences Research Offices (LSRO) 2004 (Literaturreview zu Gesundheitsauswirkungen von Amalgamfüllungen)	Review bezogen auf Studien vor 2004
Melchart 2008: (Treatment of Health Complaints Attributed to Amalgam)	Behandlungsstudie
Mutter 2005 (Alzheimer, Quecksilber als Pathogen und Apolipoprotein E als modulierender Faktor)	Review bezogen auf Studien vor 2004
Mutter 2005 (Amalgam risk assessment with coverage of references up to 2005)	Primärstudien aus den Jahren vor 2004
Mutter 2005 (Amalgam studies: Disregarding basic principles of mercury toxicity)	Keine Studie, Primärstudien vor 2004
Mutter 2005 (Amalgam: eine Risikobewertung unter Berücksichtigung der neuen Literatur bis 2005	Primärstudien aus den Jahren vor 2004, Nicht relevanter Tierversuch (Yoshida 2004)
Mutter 2006 (Amalgamdiskussion neu entdeckt?)	Keine Studie
Mutter 2006, Risikobewertung Amalgam: Antwort auf Halbachs Kommentar	Keine Studie
Mutter 2008 (Arztbrief über den Krankheitsverlauf bei einem Patienten, 25.02.2008)	Keine Studie
Mutter 2008 (Ist Amalgam unschädlich?)	Keine Studie
Mutter 2010 (Arztbrief über den Krankheitsverlauf bei einem Patienten, 22.05.2010)	Keine Studie
Mutter 2010, Gutachten für Patient, ALS	Keine Studie
Mutter 2011 (Stellungnahme zu SCENIHR-Komitee der	Nicht systematischer Review, keine Stu-

Ausgeschlossene, vom BBFU vorgelegte Unterlagen (31)	
Publikation	**Ausschlussgrund**
EU)	die
Naumann 2007, Multiple Sklerose und Dentalmetalle, Stellungnahme	Keine Studie
Neghab 2011	Berufliche Exposition
OEHHA 2008: Mercury Reference Exposure Levels	Umweltbezogene Richtlinie
Palkovicova 2008 (Quecksilbergehalt in Nabelschnurblut in Abhängigkeit von der Anzahl der Amalgamfüllungen)	Keine klinischen Outcomes, nur Surrogatparameter
WHO 2003 (Messwerte, Gesundheitswirkungen)	Review bezogen auf Studien vor 2004

7.3 Genereller Nutzen der Methode Amalgamfüllung im Vergleich zu Alternativmethoden

Der Nutzen von Amalgamfüllungen besteht darin, dass sie bei Kariesschäden die Funktion des Zahns wiederherstellt und diese dauerhaft sichert. Das Hauptkriterium für den Nutzen jeglicher Füllung ist ihre Langlebigkeit.

Antony et al. (2008) werteten Übersichtarbeiten und Primärstudien aus und resümierten, Amalgamfüllungen wiesen eine bessere Haltbarkeit als Kompositfüllungen auf.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse eines weiteren systematischen Reviews zur Haltbarkeit von Milchzahnfüllungen aus verschiedenen Materialien. Es konnten nur zwei Studien mit höherer Studienqualität, die Amalgam mit anderen Materialien verglichen, eingehen.

Verlustraten von Füllungen im (kaudrucktragenden) Seitenzahnbereich im Milchgebiss (Yengopal et al. 2009)

Material	Differenz
Glasionomerzement vs. Amalgam	Kein Unterschied
Kompomer vs. Amalgam	Kein Unterschied

Für das bleibende Gebiss ermittelte Goldstein (2010) in einer Übersichtsarbeit den aktuellen Kenntnisstand und stellte fest, dass Amalgamfüllungen eine Haltbarkeit in einer ähnlichen Größenordnung wie Kompositfüllungen aufweisen. Allerdings stellt der Autor zu Recht fest, dass die Langlebigkeit von Restaurationen von vielen Faktoren abhängig ist, einschließlich material-, patienten- und zahnarztbezogener Faktoren. Weil diese Faktoren in den weitaus meisten Studien nicht berücksichtigt werden, sind in Bezug auf das Material angegebenen Verlustraten häufig irreführend. Beispielsweise ist davon auszugehen, dass Gold- oder Keramikinlays von Patienten gewählt werden, deren hoher Sozialstatus mit einer geringeren Kariesaktivität einhergeht. Die geringere Kariesaktivität und – als Zahnarztfaktor – die größere Zurückhaltung beim Ersatz der teureren Restauration führt dann zu einer längeren Überlebensdauer der Restauration. Die längere Überlebensdauer ist demnach wahrscheinlich nur zu einem geringen Teil durch überlegene Materialeigenschaften bedingt.

Opdam et al. (2010) gingen auf diese Kritik an der Methodik von Überlebensstudien ein und werteten die Lebensdauer von in einer Praxis gelegten Komposit- und Amalgamfüllungen unter Berücksichtigung des Kariesrisikos aus. Entgegen der Erwartung wiesen große – vier- und fünfflächige – Kompositfüllungen geringere Verlustrate als Amalgamfüllungen auf, und zwar sowohl insgesamt als auch in der Teilgruppe der Patienten mit niedrigem Kariesrisiko. Bei Hochrisiko-Patienten hielten dreiflächige Amalgamfüllungen dagegen länger als Kompositfüllungen.

Die Füllungslebensdauer variiert u. a. nach der Lage der Füllung (Zahnflächen, beispielsweise am Zahnhals), dem Zahntyp – Milch- oder bleibendes Gebiss – und der Ausdehnung. Unabhängig von diesen Unterschieden kann global davon ausgegangen werden, dass Amalgamfüllungen (die aus ästhetischen Gründen nur im Seitenzahnbereich verwendet werden) einen in etwa gleich großen Nutzen aufweisen wie die hauptsächliche Alternative der Kompositfüllung.

7.4 Risiken der Alternativmethoden

Die kunststoffbasierten Alternativmaterialien setzen im Mund Monomere[5] wie HEMA, TEGDMA, BisGMA and UDMA sowie Additive wie Starter, Inhibitoren und Stabilisatoren frei. Es ist nicht klar, mit welchen Komponenten und in welchen Mengen die Patienten exponiert sind (Van Landuyt et al. 2011).

Die Biokompatibilität wurde bisher im Zell- und Tiermodell erforscht. Ein Ergebnis ist beispielsweise, dass die für Kompomere verwendeten Flüssigkeiten in höheren Konzentrationen genotoxische und zytotoxische Eigenschaften haben (Ribeiro et al. 2006).

Unstrittig ist, dass diese Materialien ein deutliches allergenes Potenzial beim zahnärztlichen Personal, aber nur ein geringes allergenes Potenzial beim Patienten haben (Geurtsen 2000).

Vor der Verwendung von Kompositen und Füllungsversiegelern in der Schwangerschaft, die BPA (Bisphenol-A), eine Substanz mit östrogenartiger Wirkung, freisetzen, wird unterdessen bereits gewarnt (Fleisch et al. 2010). Dieser Anwendungshinweis entspricht demjenigen in Deutschland für die Amalgamverwendung während der Schwangerschaft.

Eine Erforschung der toxischen Risiken der Kompositfüllungen einschließlich der Konditionierungsmaterialien, die die Haftung am Zahn vermitteln, steht noch am Anfang, während zu entsprechenden Risiken des Amalgams/Quecksilber seit über 30 Jahren geforscht wird. Von daher ist es nicht möglich, Vergleiche zu ziehen. Es gilt allenfalls die allgemeine Aussage, dass auch die Alternativmaterialien nicht risikofrei sind.

[5] Flüssige Grundstoffe, die sich beim Polymerisieren zu festen Kunststoffen zusammenfügen

7.5 Zusammenfassungen und Einzeldarstellungen einbezogener Studien

Einbezogene, vom BBFU vorgelegte Unterlagen (2)

Publikation
Raap 2009 (Allergietests hinsichtlich Dentalmetallen), s. u.
Rothwell 2008 (Amalgamfüllungen und Hörverlust), s. u.

7.5.1 Frage 1: Retrograde Wurzelfüllung

7.5.1.1 Nutzen

Der Nutzen eines Verfahrens ist laut G-BA-Verfahrensordnung vorzugsweise an klinischen Erfolgskriterien – also am Patienten – und nicht allein an Laborstudien zu messen. Das wesentliche klinische Erfolgskriterium ist im vorliegenden Fall die Überlebensdauer der Zähne mit retrograder Wurzelfüllung, wobei unterschiedliche Materialien miteinander zu vergleichen sind.

Fernández-Yáñez Sánchez et al. (2008) stellten im Rahmen einer Literaturauswertung für retrograde Wurzelfüllungen aus Amalgam geringere klinische Haltbarkeitswerte *(in vivo)* und schlechtere Werte für die Dichtigkeit fest als für Füllungen aus Alternativmaterialien (unklar, ob *in vivo* oder *in vitro*).

Theodosopoulou und Niederman (2005) stellten fest, Ergebnisse von Farbstoffpenetrationsversuchen im Labor – *in vitro* – stimmten nicht immer mit Ergebnissen am Menschen – *in vivo* – überein. Dennoch könne festgehalten werden, dass Amalgam sowohl bei In-vitro- als auch In-vivo-Versuchen schlechter abgeschnitten habe als Glasionomer und Komposit.

Im Zeitraum ab 2004 zeigte die Studie von Ferk Luketić et al. (2008), dass Amalgam im Laborversuch die Wurzelspitze weniger dicht gegen mit fünf Arten von Mikroorganismen beschickte Flüssigkeiten abschloss als andere Materialien. Mineralisches Trioxid-Aggregat erwies sich in allen Kombinationen mit verschiedenen Wurzelkanalsealern („Zement“, der bei der Wurzelfüllung verwendet wird) als dem Amalgam signifikant überlegen.

7.5.1.2 Risiken

Im Hinblick auf die Biokompatibilität retrograder Wurzelfüllungen stellten Fernández-Yáñez Sánchez et al. (2008) in ihrer Literaturauswertung fest, die meisten Autoren hätten für Amalgam eine mäßig bis deutlich ausgeprägte Entzündungsreaktion in der Wurzelspitzenregion beobachtet. Beim Verwenden von Mineralischem Trioxid-Aggregat (MTA) hingegen fanden fast alle Forschungsgruppen nahezu keine Entzündungsreaktion. Im Hinblick auf eine Geweberegeneration war MTA ebenfalls anderen Materialien inklusive Silberamalgam überlegen. Es sei darauf hingewiesen, dass dies nur die lokale Gewebereaktion, nicht aber eine systemische Toxizität betrifft.

7.5.2 Frage 2: Füllungsmaterial in gegossenen Kronen

7.5.2.1 Nutzen

Füllungen in Kronen werden gelegt, wenn eine Wurzelkanalbehandlung durch die Krone hindurch vorgenommen wurde und die Zugangskavität wieder verschlossen werden muss. Klinische Erfahrungen zeigen, dass der Verschluss der Zugangskavität mittels Amalgam dauerhaft gelingt, so dass vom Nutzennachweis ausgegangen werden kann

7.5.2.2 Risiken

Mittels einer breit angelegten und zeitlich nicht eingeschränkten Suche in der Datenbank PubMed konnten keine klinischen Studien zu den Risiken von Amalgam als Füllungsmaterial in gegossenen Kronen identifiziert werden.

7.5.3 Frage 3: Stumpfaufbauten

7.5.3.1 Nutzen

Larson et al. (2004) fassen in einem Review die Literatur von 1991 – 2003 hinsichtlich des Nutzens der verschiedenen plastischen Materialien für Stumpfaufbauten zusammen: Amalgam ist das bruchfesteste Material und besser geeignet als Komposite und Glasionomerzemente, Zähne mit größerem Substanzverlust zu restaurieren.

Laborstudien wie beispielsweise von Hinckfuss und Wilson (2008) können zur Nutzenbewertung nur einen geringen Beitrag leisten.

Neuere Veröffentlichungen mit klinischen Daten zu den Überlebensdauern von Amalgamaufbauten ließen sich nicht identifizieren, wohl auch deshalb, weil Amalgam als Stumpfaufbaumaterial unterdessen weitgehend von Komposit abgelöst worden ist (Wilson et al. 2002). Insofern steht die – eventuell veraltete – wissenschaftliche Erkenntnislage, die auf eine Überlegenheit des Amalgams als Stiftaufbaumaterial hinausläuft, in Kontrast zur Verwendungshäufigkeit, nach der Amalgam deutlich seltener repräsentiert ist.

Neuere Literaturauswertungen (Theodosopoulou und Chochlidakis 2009) konzentrieren sich auf das Gesamtsystem von Wurzelstift und Aufbau, ohne dass die Forschungsgruppe Studien in den Review einbezog, die sich speziell auf Amalgamaufbauten bezogen. Als Stiftmaterial war Amalgam Karbonfaserstiften überlegen.

7.5.3.2 Risiken

Mittels einer breit angelegten und zeitlich nicht eingeschränkten Suche in der Datenbank PubMed konnten keine *klinischen* Studien zu den Risiken von Amalgam als Stumpfaufbaumaterial identifiziert werden.

7.5.4 Frage 4: Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen

Auf die Recherche zur Frage der Versorgung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit Amalgamfüllungen wurde im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme verzichtet.

7.5.5 Frage 5: Allergie lt. Nachweis gemäß den Kriterien der Kontaktallergiegruppe der DGD

Die Fragestellung kann wie folgt operationalisiert werden: Liegen wissenschaftliche Belege dafür vor, dass bei einer nachgewiesenen Allergie gegen Bestandteile von Amalgam das Füllungsmaterial einen Schaden verursacht?

Zu dieser besonderen Fragestellung ließ sich keine Evidenz aus experimentellen Studien identifizieren. Ein solches experimentelles Studiendesign würde sicherlich als unethisch verworfen.

Hinweise auf eine mögliche Schädigung liefern jedoch Ergebnisse aus Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe.

Reitemeier (2009) ermittelte bei 20 von 501 Patienten (4%), die eine Materialunverträglichkeitssprechstunde aufsuchten, eine mittels Epikutantests festgestellte Sensibilisierung gegen Amalgam oder Quecksilber.

Raap et al. (2009) ermittelten bei 14% der Patienten mit Materialunverträglichkeiten eine Sensibilisierung gegen Dentalmetalle. Am häufigsten war die Reaktion auf Gold-, Palladium- und Nickelsalze, danach auf Amalgam. Bei nur bei 7% der Patienten war die Sensiblisierung vergesellschaftet mit klinischen Symptomen, und zwar je zur Hälfte mit Lichen planus und mit Stomatitis. Bei 2% bestand die Sensibilisierung auf Amalgam oder Amalgambestandteile und bei ebenfalls 2% eine Sensibilisierung auf Quecksilber, so dass wie bei Reitemeier (2009) bei 4% der Probanden eine Sensibilisierung gegen Amalgam oder seine Bestandteile vorlag. Unter den sieben Patienten mit Stomatitis, denen empfohlen wurde, Amalgamfüllungen austauschen zu lassen, besserte sich bei einem Patienten zwei Wochen danach die Symptomatik.

Dietrichova et al. (2007) fanden bei 25 Patienten mit lichenoiden Schleimhautveränderungen[6] Sensibilisierungen auf verschiedene Substanzen und dabei am häufigsten – mit je 19% – Sensibilisierungen auf Amalgam und Quecksilber. Bei vier dieser Patienten heilte die Schleimhautveränderung nach Entfernen der Füllungen ab, bei einem besserte sie sich nach vier Monaten.

Stoll (2007) untersuchte 1.546 Patienten, die sich wegen unterschiedlicher Unverträglichkeitsreaktionen vorstellten. Diese wurden mittels standardisierten und durch Werkstoffproben ergänzten Epikutantests entsprechend der Empfehlungen der Deutschen Kontaktallergiegruppe im Hinblick auf Allergien getestet. Am häufigsten zeigten sich Reaktionen auf Metallsalze wie Nickel(II)sulfat (Reaktionen bei rd. 22% der Patienten) und Palladiumchlorid (12%) und Kadmiumchlorid (11%). Innerhalb des „Amalgamblocks“ (sechs quecksilberhaltige Substanzen, darunter Amalgam, Thiomersal, Merbromin [Mercurochrom®], außerdem Kup-

[6] Dem Lichen planus mucosae ähnliche Schleimhautveränderung: linien- oder netzförmige weiße Streifen auf der Mundschleimhaut bis hin zu schmerzhaften Wundstellen/Blasen auf der Schleimhaut

fer(II)sulfat und Zinn(II)chlorid) provozierten die Antiseptika Quecksibler(II)amidchlorid und Phenylquecksilberacetat die meisten Reaktionen (7% und 6%). Amalgam führte bei 5% der Patienten zu Reaktionen. Diese Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass die Sensibilisierungen mehrheitlich gegen die quecksilberhaltigen Substanzen und nicht gegen die anderen Legierungsbestandteile gerichtet sind. Mehrfachreaktionen innerhalb des Amalgamblocks traten bei 74% der Patienten auf. Neben der Sensibilisierung gegen Amalgam 5% bestand bei 78% der Fälle gleichzeitig eine Sensibilisierung auf die anorganische Quecksilberverbindung Quecksilber(II)amidchlorid und bei 41% der Fälle auf die organische Verbindung Phenylquecksilberacetat. Demnach, so die Forschungsgruppe, erwiesen sich beide Quecksilbersalze als geeignete Testsubstanzen zur Diagnose einer Amalgamallergie.[7] Diese Aussage steht jedoch im Widerspruch zu dem ebenfalls zitierten Hinweis von Handley et al. (1993), wonach nicht jede positive Quecksilberreaktion auf eine Quecksilber- oder Amalgamallergie schließen lasse. Es handele sich oft um eine latente Quecksilbersensibilität, die keine oder nur geringe klinische Relevanz habe, oder um eine falsch-positive Irritationsreaktion. Stoll bestätigt ebenfalls, man solle bei epikutanen Reaktionen gegen Metallsalze nicht automatisch auf eine klinisch relevante allergische Reaktion gegen die entsprechende Dentallegierung schließen.

Die Quecksilbermengen aus Amalgamfüllungen seien zu gering, um eine Sensibilisierung gegen Amalgam auszulösen (Stoll 2007). Allerdings führe ein Epikutantest bei einer bestehenden Allergie gegen quecksilberhaltige Substanzen zu einer allergischen Antwort beim Test mit Amalgamproben.

Angenommen wird, dass Impfsera, Medikamente, Kosmetika und Desinfektionsmittel die Auslöser für eine Quecksilbersensibilisierung sind. Antiseptika wie Mercurochrom®, Antiphlogistika (Chiroplexan®), Mittel gegen Nasennebenhöhlenentzündungen (Sinufrontal®), Erkältungsmittel (Meditonsin®) oder Zahnungstropfen (Escatitona®) enthalten Quecksilberverbindungen. Dafür spricht, dass erheblich mehr Patienten auf Quecksilbersalze als auf Amalgam allergisch reagieren (Stoll 2007).

7.5.6 Frage 6: Kontakt von Amalgamfüllungen mit metallischen Restaurationen

7.5.6.1 Nutzen

Es ist durchaus möglich, dass ein Okklusionskontakt von beispielsweise Kompositfüllungen zu Gusskronen einen geringeren Nutzen (= Haltbarkeit) aufweist als der Okklusionskontakt von Amalgamfüllungen zu Gusskronen, weil Amalgam eventuell dem Kaudruck besser wiedersteht. Im Rahmen der vorliegenden orientierenden Stellungnahme wird jedoch auf die Recherche verzichtet und ein gleichwertiger Nutzen im Verhältnis zu anderen Materialien.

7.5.6.2 Risiken

Das BfArM (2005) begründet die absolute Kontraindikation für Amalgam/Metall-Kontakte („Nicht geeignet ist Amalgam […] als Füllungsmaterial in gegossenen Kronen“) und Stumpfaufbauten aus Amalgam („sollte nicht verwendet werden“) und die relative Kontraindikation

[7] Das gelte jedoch nicht für eine andere Substanz des Amalgamblocks, Thiomersal, weil dessen Thiosalicylat-Komponente selbst als Allergen wirksam sei

für den direkten approximalen oder okklusalen Kontakt von Amalgamfüllungen mit metallischen Restaurationen („sollte nach Möglichkeit vermieden werden“) wie folgt:

> „In Einzelfällen sind elektrochemische Reaktionen infolge korrosiver Prozesse an Amalgamfüllungen nicht auszuschließen, wobei Geschmacksveränderungen (Metallgeschmack, im Extremfall Stanniolpapiereffekt) beschrieben wurden. Solche korrosiven Prozesse werden insbesondere durch den direkten Kontakt von Amalgam mit anderen, edleren Legierungen begünstigt. Entsprechende klinische Situationen sind der approximale bzw. okklusale Kontakt von Amalgam mit anderen metallischen Restaurationen sowie die Verwendung von Amalgam als Material für Stumpfaufbauten zur Aufnahme von festsitzendem Zahnersatz oder als Füllungsmaterial unter Kronen und Inlays. Es wird empfohlen, auf neue Amalgamfüllungen in solchen Situationen zu verzichten.“

Das BfArM hebt in der Begründung allein auf mögliche Risiken ab. Hintergrund ist die Annahme, dass immer, wenn sich zwei unterschiedliche Metalle in einer Elektrolytlösung – Salzlösung – befinden, eine Spannung entstehe, es bilde sich eine „galvanische Zelle“. Im Speichel sind Elektrolyte enthalten.

In den 1980er und -90er Jahren wurden einige Laborstudien zum Thema durchgeführt. Es zeigte sich, dass selbst Prüfkörper aus Goldlegierung, die auf Amalgamaufbauten mit Zinkphosphatzement oder Glasionomerzement zementiert waren und damit keinen direkten Kontakt miteinander hatten und möglicherweise nur in geringem Ausmaß über eine Elektrolytlösung in Kontakt standen, der Korrosion unterworfen waren (Dewald et al. 1992). Diese Laborstudienergebnisse dürften für das BfArM ausschlaggebend gewesen sein, von der Verwendung des Amalgams als Füllmaterial in Kronen oder Material für Stumpfaufbauten abzuraten. Allerdings ist anzumerken, dass die Prüfkörper mit direktem Kontakt von Amalgam auf Goldlegierung bei den thermischen Belastungsversuchen stärker der Korrosion unterworfen waren als solche, die – wie es im Mund der Fall ist – mit Phosphatzement zementiert sind.

Die Literatursuche in der Datenbank PubMed ab dem Jahr 2004 ermittelte sieben Treffer, wobei es sich bei drei Treffern um Mehrfachpublikationen der gleichen Studien handelte. Die verbleibenden vier Studien werden nachfolgend dargestellt.

Procházková et al. (2006) untersuchten 357 Patienten mit „galvanischen Problemen“, in der Regel mit der Verdachtsdiagnose „Mundbeschwerden unbekannten Ursprungs“. Die Patienten klagten über lokale Symptome wie Zungenschmerzen, Schmerzen an Lippen und Mundschleimhaut, Geschmacksirritationen, Metallgeschmack, Verfärbungen und Mundschleimhautentzündungen, oder über systemische Beschwerden wie chronische Erschöpfung, Schwindel, Hauptprobleme, Verdauungsstörungen, Kopfschmerzen, schmerzhafte Gelenke, Atembeschwerden oder Herzrhythmusstörungen. Bei 159 Probanden fanden sich galvanische Ströme von 5 – 50 µA, die als pathologisch interpretiert wurden. Eine „Kontrollgruppe“, die sich in Geschlechts- und Alterszusammenstellung von der untersuchten Gruppe extrem unterschied, und die nur 21 Personen umfasste, wurde gebildet.

Bei den Probanden mit Metallrestaurationen wurden höhere Konzentrationen an Quecksilber, Zinn, Silber, Kupfer und Gold im Speichel festgestellt als bei Patienten ohne Metallrestaurationen, was die Autoren als Ergebnis korrosiver Prozesse werteten. Das ist nachzuvollziehen. Allerdings beschreibt die Studie nicht, welcher Anteil der Probanden Metall/Metall-Kontakte aufwies und bei welchem Anteil Metallrestaurationen ohne Kontakt vorhanden waren. Ebenso wenig differenzierte die Studie zwischen Amalgamfüllungen und andere metalli-

schen Restaurationen wie Vollgusskronen oder mit Keramik verblendeten [sic!] Kronen. Insofern trägt die Studie nichts zur Beantwortung der Fragestellung „Risiken von Amalgam-Metall-Kontakten“ bei. Überdies ist die Berichterstattung der Studie qualitativ inakzeptabel, weil nicht zwischen der erwähnten Gruppe von 159 Probanden und den 33 Patienten unterschieden wird, die sich entschlossen, „elektroaktive“ Restaurationen erneuern zu lassen, und weil die Charakteristika dieser kleinen Gruppe von 33 Patienten nicht dargestellt werden. Die berichteten – positiven – Ergebnisse nach Austausch der Restaurationen sind daher nicht auf die Gesamtgruppe oder die Gesamtbevölkerung übertragbar.

Sutow et al. (2008) ermittelten bei 158 Probanden, dass bei Amalgam-Edelmetall-Kontakt die höchsten Korrosionspotenzialdifferenzen zwischen den Restaurationen existierten, was in geringerem Ausmaß auch für Edelmetall/Edelmetall-Kontakte zutraf. Dies sei der Hinweis auf eine elektrisch isolierende Schicht zwischen den Restaurationen. Dieser bestehe wahrscheinlich aus nichtmetallischen Korrosionsprodukten, aus dem Biofilm und aus Zahnstein. Insgesamt werde dadurch die galvanische Korrosionsrate auf kleine oder zu vernachlässigende Werte reduziert.

Eine neuere Laborstudie stellte fest, dass die galvanischen Ströme zwischen einer Kobalt-Chrom-Legierung und Amalgam so gering waren, dass sie der allgemeinen Korrosion, dem die jeweiligen Einzelmaterialien unterworfen sind, entsprechen. Die galvanische Koppelung habe demnach keinen wesentlichen Effekt in Bezug auf die Gesamtkorrosion der Prüfkörper (van Vuuren et al. 2008).

Ciszewski et al. (2007) ermittelten dagegen in einer Laborstudie zum Kontakt von Amalgam und Kobalt-Chrom- oder Kobalt-Nickel-Legierungen eine Potenzialdifferenz. Aufgrund galvanischer Ströme sei ein verstärktes Auftreten von Metallionen im Speichel zu erwarten.

7.5.7 Fragen 7a und 7b: Kinder unter und über sechs Jahre

Die Literatursuche zur Frage „Kinder“ wurde zusammen mit der Suche zur Frage „Schwangerschaft“ durchgeführt (s. u.).

7.5.8 Frage 8: Schwangerschaft

Die relevanten eingeschlossenen Studien werden im Folgenden dargestellt. Das geschieht überwiegend in Form einer tabellarischen Übersicht. Besonders relevante oder komplexe Studien werden jedoch unter Verwendung eines Extraktionsbogens dargestellt, der von der MDK-Projektgruppe P41 (2002) vorgeschlagen wurde.

Einbezogene aufgrund der Recherche identifizierte Unterlagen (neun einschließlich zwei vom BBFU vorgelegte Studien)

Autor	Indi-kation	Interventi-on	Kontrolle	n Int./Ktr.	Alter	Untersuchungs-zeitraum
Rasines 2009 (systematischer Review zur Amalgam-Neurotoxizität bei Kindern)	Karies	Amalgam-füllungen (AgF) bei Kindern	Komposit-füllungen bzw. statistische Kontrollen	520/519 (Anzahl Kinder in der Interventions-gruppe: 520, in der Kontroll-gruppe 519)	6 – 10	5 Jahre, 7 Jahre, 1997 – 2005
	Ergebnisse					
	Auswertung des New England Children's Amalgam Trial und der Casa-Pia-Studie (s. u.). Keine negativen Effekte auf das Nervensystem von Kindern, die Amalgamfüllungen erhielten					

Quelle	DeRouen 2006: Effekte von Amalgam auf neuropsychologische und Nierenparameter – ein randomisierter klinischer Versuch (Casa-Pia-Schule, Lissabon)
Indikation	Amalgamfüllungen bei Kindern im Alter von acht bis zehn Jahren
Fragestellung/Zielsetzung	Feststellung schädigender Wirkungen von Amalgamfüllungen (AgF) im Hinblick auf kognitive Leistungen und die Leistungsfähigkeit peripherer Nerven
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Alter 8 – 10 Jahre, keine früheren Amalgamfüllungen, mindestens ein kariöser Seitenzahn, keine ärztlich diagnostizierten Erkrankungen, IQ > 67, Urinkonzentration Hg < 10 µg/l
Behandlung Verum	N = 252, Amalgamfüllungen, weitere notwendigen Füllungen ebenfalls aus Amalgam
Behandlung Kontrolle	N = 254, Kompositfüllungen, folgende Füllungen ebenfalls aus Komposit
Weitere Behandlungsgruppen	–
Design	Klinische Studie, prospektiv
Zahl der Zentren	1
Details, falls >1	–
Randomisierung	Ja
Concealment	Nein
Verblindung	Verblindung der Untersucher
Beobachtungsdauer	Sieben Jahre
Prim. Zielkriterien	Testbatterie: Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Konzentration, visuell-motorische Fähigkeiten (ca. 12 standardisierte validierte Tests), Leitfähigkeit des motorischen Nervensystems
Sekundäre Zielkriterien	Renale glomeruläre Funktion, Monitoring über Kreatinin-adjustierte Albuminkonzentration im Urin
Anzahl z. behand. Ptn.	–
Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	507
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gegeben
Ergebnisse	Mittlere Kreatinin-adjustierte Quecksilberkonzentration im Urin: Basiswerte in beiden Gruppen annähernd gleich, beim Follow-up in der Amalgamgruppe während der ersten drei Jahre jedoch etwa um 1,5 µg/g und danach etwa 1,0 µg/g höher (p < 0,001), insgesamt allerdings unterhalb von 4,0 µg/g. Keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Testergebnissen der beiden Gruppen hinsichtlich Gedächtnis, Aufmerksamkeit, visomotorischen Funktionen. Nervenleitfähigkeit: Starke Variabilität, keine konsistenten Effekte. Die Kreatinin-adjustierte Albuminkonzentration unterschied sich zwischen den Gruppen zu keinem Zeitpunkt.
Bemerkungen	Die Studienergebnisse messen die Ergebnisse in der Jugend, langfristige Effekte einer jahrzehntelangen Belastung mit geringen Mengen dampfförmigen Quecksilbers konnten nicht erfasst werden
Bewertung	Sorgfältig durchgeführte und beschriebene Studie über einen langen Zeitraum

Autor	Indikation	Intervention	Kontrolle	n Int./Ktr.	Alter	Untersuchungszeitraum
Lauterbach et al. 2008 (Casa-Pia-Schule, Lissabon, prospektive randomisierte Studie)	Karies	Amalgamfüllungen	Kompositfüllungen	253/252, im 7. Jahr der Nachuntersuchung 136/142	8 – 12	7 Jahre
	Ergebnisse					
	Bei keinem der acht Untersuchungstermine (Basisuntersuchung und Folluw-up bis ins siebte Jahr) ergab sich zwischen den Gruppen ein Unterschied hinsichtlich der Ergebnisse einer kurzen neurologischen Untersuchung einschließlich der Messung des mentalen Status, der Hirnnervenfunktion sowie der motorischen und sensorischen Funktionen („neurologische harte Zeichen“, NHS), ebenso wenig hinsichtlich eines Händezitterns. Die NHS nahmen über die Zeit zu, mit (nicht statistisch signifikanten) Differenzen zwischen den Gruppen, die nicht konsistent in die Richtung einer der beiden Gruppen gingen. Es ergab sich kein Unterschied an fünf von sechs Untersuchungsterminen hinsichtlich der „neurologischen weichen Zeichen“ (engl. Abkürzung NSS, unspezifischer Anzeichen für eine Störung der neurologischen Entwicklung), beispielsweise einer Ungeschicklichkeit bei raschen Fingerbewegungen. Allein beim ersten Untersuchungstermin ergab sich ein schwach signifikanter (p=0,02) Unterschied zuungunsten der Kontrollgruppe mit Kompositfüllungen. In beiden Gruppen nahmen die NSS über die Zeit ab, wie es mit der normalen Entwicklung der Kinder zu erwarten ist.					

Autor	Indikation	Intervention	Kontrolle	n Int./Ktr.	Alter	Untersuchungszeitraum
Woods et al. 2008 (Casa-Pia-Schule, Lissabon)	Karies	Amalgamfüllungen	Kompositfüllungen	253/252	9 – 18	7 Jahre
	Ergebnisse					
	Messwerte für die Schädigung der Niere: Urinkonzentration von Glutathion-S-Transferasen (Biomarker für renale Tubulusintegrität) und Albumin (Biomarker für glomeruläre Integrität) unterschieden sich während der Studiendauer nicht zwischen den beiden Gruppen					

Autor	Indi-kation	Interventi-on	Kontrolle	n Int./Ktr.	Alter	Untersuchungs-zeitraum
Bellinger et al. 2006, Bellinger et al. 2007, Bellinger et al. 2008 (New England Children's Amalgam Trial (prospektive, randomisierte, teilweise verblindete Studie)	Karies	Amalgam-füllungen	Komposit-füllungen	267/267	6 – 10	5 Jahre
	Ergebnisse					
	Nach fünf Jahren unterschied sich der am vollständigen IQ-Test (WISC-III) gemessene Intelligenzquotient der Probanden der beiden Gruppen nicht signifikant (p = 0,21). Es wurden nach vier Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des allgemeinen Gedächtnisindexes (p = 0,34) und visomotorischer Tests (p = 0,93) ermittelt. Die Ausscheidung des Proteins Albumin (als Indikator für eine Nierenschädigung) unterschied sich weder nach drei noch nach fünf Jahren zwischen den Gruppen (p = 0,61). 17 Erkrankungen und Gesundheitsstörungen (beispielsweise Anämie, Asthma, Nierenerkrankung einschließlich Mikroalbuminurie, neurologische Erkrankungen, Schwächegefühl) unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.					

Autor	Indi-kation	Interventi-on	Kontrolle	n Int./Ktr.	Alter	Untersuchungs-zeitraum
Barregard 2008, New England Children's Amalgam Trial (prospektive, randomisierte, teilweise verblindete Studie)	Karies	Amalgam-füllungen	Komposit-füllungen	267/267	6 – 10	5 Jahre
	Ergebnisse					
	Zwischen den Gruppen unterschieden sich die Marker γ-GT, NAG, A1M für Schädigungen der proximalen Tubuli (Hauptstück der Nierenkanälchen), welche bei Erwachsenen durch anorganisches Hg beeinträchtigt werden können, nicht statistisch signifikant (p = 0,85 γ-GT, 0,59 NAG, 0,89 A1M9). Dagegen wies die Amalgamgruppe einen höheren Wert für die Ausscheidung von Albumin auf (Mikroalbuminurie, p = 0,03).					

Autor	Indi-kation	Interventi-on	Kontrolle	n Int./Ktr.	Alter	Untersuchungs-zeitraum
Ye 2009 (Kinder, Shanghai) (Retrospektive Studie)	Karies	Amalgam-füllungen (AgF)	Keine AgF	198/205	7 – 11	2004 ff.
	Ergebnisse					
	Die mittlere Urin-Quecksilberkonzentration in der Amalgamgruppe war leicht, aber nicht statistisch signifikant erhöht (p = 0,11). Zwei Biomarker für die Nierenfunktion, Albumin und NAG-Aktivität, unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Zwischen den Gruppen bestand auch kein Unterschied hinsichtlich der Ergebnisse von Tests zur Verhaltens-, Persönlichkeits- und IQ-Messung (Test Your IQ, chinesische Version).					

Quelle	**Watson et al. 2011 (Langzeitstudie Seychellen)**
Indikation	Amalgamfüllungen bei Müttern
Fragestellung/Zielsetzung	Feststellung schädigender Wirkungen von Amalgamfüllungen (AgF) bei Müttern auf die neurologische Entwicklung des Kindes, auch bei Berücksichtigung einer möglichen synergistischen Wirkung von hohem Fischkonsum und damit verbundener hoher Methylquecksilber-(MeHg-)Aufnahme
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Retrospektive Sekundäranalyse mit zusätzlicher Datenerhebung im Hinblick auf die AgF der Mütter
Behandlung Verum	Mindestens eine AgF vor oder während der Schwangerschaft, niedrige Schätzung: durchschnittlich 5,12 okklusale AgF-Flächen, hohe Schätzung: 6,75
Behandlung Kontrolle	Keine AgF vor oder während der Schwangerschaft
Weitere Behandlungsgruppen	–
Design	Retrospektive Auswertung mit zusätzlicher Erhebung des Füllungsstatusses durch Befragung, Regressionsanalyse unter Einbezug der Kovariablen prä- und postnatale Methylquecksilber-Aufnahme (aus Fischkonsum), Geschlecht, Geburtsgewicht, medizinische Anamnese, Alter der Mutter, Qualität des Erziehungsumfelds (HOME-Score), sozioökonomischer Status, Hörschwelle und Intelligenzscore der Erziehungsperson
Zahl der Zentren	–
Details, falls >1	–
Randomisierung	Nein
Concealment	Nein
Verblindung	Verblindung der Untersucher im Hinblick auf die Tests
Beobachtungsdauer	Testbatterie im Alter von 5,5 Jahren
Prim. Zielkriterien	Scores in sechs Tests bezogen auf Intelligenz, Sprachfähigkeiten, Lesen, Rechnen, Zeichnen und Raumorientierung, soziales und adaptives Verhalten
Sekundäre Zielkriterien	–
Anzahl z. behand. Ptn.	–
Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	Gesamtzahl 587 Mütter-Kind-Paare mit vollständigen zahnmedizinischen und Kovariablen-Daten, nur vereinzelt fehlende Daten zu Testergebnissen
Vergleichbarkeit der Gruppen	Tabellarisch dargestellt, keine relevanten Unterschiede zu erkennen, mit der Ausnahme: mehr Jungen in der AgF-Gruppe
Ergebnisse	48 logistische Modelle wurden entwickelt (acht Modelle für jeweils sechs Zielvariablen), bei 46 wurden keine negative Assoziationen zwischen Amalgam und den Zielvariablen gefunden. Bei zwei Modellen wurde ein negativer Zusammenhang zwischen der höchsten Schätzung der Zahl der erhaltenen AgF und dem Woodcock-Johnson Test of Achievement Score gefunden (Letter-Word Identification). Der Zusammenhang war negativ und schwach signifikant (p=0,04) (*schlechtere* Testergebnisse), sowohl ohne als auch mit Kontrolle der prä- und postnatalen MeHg-Exposition, und er fand sich nur bei Jungen. Bei acht der Tests fanden sich schwach signifikant *bessere* Ergebnisse bei den Mädchen in Abhängigkeit von einer höheren Exposition mit AgF.

Quelle	**Watson et al. 2011 (Langzeitstudie Seychellen)**
Bemerkungen	Die Autoren führten keine Bonferroni-Korrektur für wiederholte Tests durch. Dadurch erhöht sich die Chance auf signifikante Ergebnisse allein aufgrund der höheren Anzahl an Tests.
Bewertung	Sorgfältig durchgeführte und beschriebene Studie. Eingeschränkte Aussagekraft, da retrospektives Studiendesign und Messung der neurologischen Entwicklung nur anhand von indirekten Indikatoren.

7.5.9 Frage 9: weitere Patientengruppen

Autor	Indikation	Intervention	Kontrolle	n Int./Ktr.	Alter	Untersuchungszeitraum
Rothwell 2008 (Schwerhörigkeit)	Karies	Amalgamfüllungen (AgF)	Statistische Kontrollen: unterschiedliche Exposition mit AgF	39	40 – 45	Nicht berichtet
	Ergebnisse					
	Untersuchter Frequenzbereich: 0,25 – 16 kHz. Eine steigende Anzahl von Amalgamfüllungen war mit verminderten Hörschwellen bei 8, 11,2, 12,5, 14 und 16 kHz assoziiert. Größte Korrelation bei 14 kHz (n = 39, P < 0,001), mit 2,4 dB Verlust je Amalgamfüllung (KI 95% 1,3 – 3,5 dB). Nach ASHA-Kriterien ototoxischer Effekt bei ≥ 9 Amalgamfüllungen. Auch unter Berücksichtigung von zwei Kovariablen des Sozialstatus (Berufsstatus, berufliche Qualifikation) fanden sich signifikante Korrelationen zwischen der Zahl der Amalgamfüllungen und der erhöhten Hörschwelle bei 12,5, 14 und 16 kHz (Hochfrequenzhören). Bewertung: Beobachtungsstudie, geringe Fallzahl, keine amalgamfreie Kontrollgruppe, lediglich Fragebogen zu Confoundern wie Lärmexposition und anderen Quellen von Quecksilberexposition.					

Autor	Indi-kation	Interventi-on	Kontrolle	n Int./Ktr.	Alter	Untersuchungs-zeitraum
Kingman 2005 (Vietnam-veteranen) Fragestellung: Neurologische Auswirkungen der Versor-gung mit Amalgamfül-lungen, Aus-wertung einer Primärstudie hinsichtlich der Exposition von Vietnam-Veteranen gegenüber Herbiziden oder Dioxin	Karies	Amalgam-füllungen (AgF)	Statistische Kontrollen: unter-schiedliche Exposition mit AgF	677/986 (in Abhängigk. v. militäri-scher Dio-xin-Exposition)	Median: 57	1997 – 98
	Ergebnisse					
	Unter Berücksichtigung von Kovariablen kein Zusammenhang zwischen AgF-Exposition und klinischen neurologischen Zeichen hinsichtlich Zittern, Koordination, Position/Gang, Kraft, Sinnesempfindlichkeit, Muskelreflexen oder Neuropathien. Als subklinisches (nicht an Symptomen messbares) Zeichen unterschied sich die Empfindlichkeitsschwelle der Großzehen für Vibrationen (als Maß für die Signalleit-fähigkeit der Sinneszellen wie für die Nervenleitung von der Peripherie zum Groß-hirn) bei den Nicht-Diabetikern (Diabetes führt zu Nervenschädigungen) in Abhän-gigkeit von der Amalgamexposition. Das subklinische Zeichen war jedoch nicht mit klinischen Zeichen von Neuropathien oder funktionellen Einbußen assoziiert. Bei der Untergruppe derjenigen, die Dioxin ausgesetzt waren, und der Diabetikergrup-pe war der Zusammenhang nicht festzustellen. Bemerkungen: Retrospektive Studie, keine sensitiveren Verfahren wie Messung der Nervenleitgeschwindigkeit u. a. angewandt.					

Quelle	**Bates 2004**
Indikation	Amalgamfüllungen bei Militärpersonal in Neuseeland, 1977 – 1997
Fragestellung/ Zielsetzung	Feststellung schädigender Wirkungen von Amalgamfüllungen (AgF) im Hinblick auf Erkrankungen des Nervensystems und der Nieren
Relevante Ein- und Ausschluss-kriterien	Bei Eintritt in die Streitkräfte unter 26 Jahre alt, alle Seitenzähne vorhanden (das Seitenzähne-Einschlusskriterium führte dazu, dass ca. 9.000 Probanden nicht einbezogen wurden, und es führte dazu, dass die Population recht jung war
Behandlung Ve-rum	Mindestens eine Amalgamfüllung
Behandlung Kon-trolle	Keine Kontrollgruppe
Weitere Behand-lungsgruppen	–
Design	Retrospektive Kohortenstudie anhand Verknüpfung mit ICD-9-Codierungen ge-mäß Krankenhausaufnahmen/-entlassungen, statistische Analyse anhand von Cox‘s proportional hazards model, stratifiziert nach Geschlecht, Alter und Dienstrang
Zahl der Zentren	–
Details, falls >1	–
Randomisierung	Nein
Concealment	Nein
Verblindung	Nein
Beobachtungs-	20 Jahre

Quelle	**Bates 2004**
dauer	
Prim. Zielkriterien	Ca. 30 ICD-9-Diagnosen psychiatrisch-neurologischer Erkrankungen, sechs Nierenerkrankungen. Errechnet wurde das Risikoverhältnis (Anzahl der Erkrankungen in Abhängigkeit einem selbst gebildeten Index für die Amalgamexposition über die Zeit).
Sekundäre Zielkriterien	–
Anzahl z. behand. Ptn.	–
Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	20.000 (exakt)
Vergleichbarkeit der Gruppen	–
Ergebnisse	Bei höherer Amalgamexposition ergaben sich signifikant *höhere* Risikoverhältnisse für die Erkrankungen „Sonstige Lähmungen“ (IDC-9-Code 344) sowie „Mononeuropathie der oberen Gliedmaßen und Mononeuritis multiplex“ (354). Signifikant *geringere* Risikoverhältnisse für eine Erkrankung wurden für „Psychogene Reaktion“ (Anpassungsstörung, IDC-9-Code 309), Entzündliche und toxische Neuropathien (357), Nephritis und Nephropathie (583) sowie Chronisches Nierenversagen (585) gefunden. Kein Zusammenhang wurde beispielsweise für ICD-9-Code (780) „Allgemeine Symptome“ ermittelt (Bates bezeichnet die Symptomengruppe als „Chronisches Erschöpfungssyndrom“). Darunter finden sich Symptome wie Schwindel, Schlafstörungen, Unwohlsein und Ermattung. Knapp nicht signifikant (p=0,06), aber mit einem Risikoverhältnis von 1,24 je Einheit an Amalgamexposition (95% KI 0,99; 1,53) stellte sich Multiple Sklerose dar (340). Betroffen waren allerdings nur sieben von 20.000 Probanden.
Bemerkungen	Die ermittelten Daten zu einem „protektiven“ Wert von Amalgamfüllungen bei einer Reihe von Krankheiten ist – wie auch die Autoren schreiben – vermutlich auf die multiple Durchführung statistischer Test zurückzuführen. Das gleiche gilt für die ermittelten Risikoverhältnisse bezüglich negativer Auswirkungen von Amalgamfüllungen. Die Tendenz eines Zusammenhangs mit dem Auftreten Multipler Sklerose sollte Anlass zu weiteren Forschungsbemühungen sein; erforderlich wäre ein Follow-Up in höherem Lebensalter nicht nur hinsichtlich des Auftretens von Multipler Sklerose, sondern auch beispielsweise Morbus Alzheimer.
Bewertung	Sorgfältig durchgeführte Studie mit dem Vorteil, dass die „Amalgamhistorie“ aufgrund der lückenlosen Dokumentation verlässlich nachvollziehbar ist. Außerdem wurden Einflüsse der Sozialschicht (geringeres Kariesrisiko und gleichzeitig höhere Inanspruchnahme durch die höheren Sozialschichten) durch die niedrigschwellige Versorgung bei den Streitkräften und die rechnerische Berücksichtigung des Dienstrangs minimiert. Allerdings handelt es sich um eine retrospektive Analyse, Confounder wie Rauchen oder Ernährungsweise wurden nicht berücksichtigt, und es gab keine amalgamfreie Kontrollgruppe. Außerdem ist die Gruppe vergleichsweise jung (am Ende des Follow-ups waren die meisten zwischen 26 und 35 Jahre alt), so dass die statistische Power hinsichtlich der Alterskrankheiten wie Parkinson- und Alzheimerkrankheit gering ist.

Autor	Indi-kation	Interventi-on	Kontrolle	n Int./Ktr.	Alter	Untersuchungs-zeitraum
Aminzadeh 2007 (Meta-analyse Multiple Sklerose)	Karies	Amalgam-füllungen	–	Ca. 21.000	16 – 75	1970er bis 1990er Jahre
	Ergebnisse					
	In die Metaanalyse konnten von anfangs 18 identifizierten Studien nur vier einbezogen werden. Es handelte sich um Beobachtungsstudien (keine experimentellen Studien), darunter drei Fall-Kontroll- und eine Kohortenstudie, die insgesamt eine große Heterogenität aufwiesen. Das zusammengefasste Quotenverhältnis (Odds Ratio, OR) für das Risiko der Amalgamträger, an MS zu erkranken, lag bei 1,24 (95 % KI, 0,96 – 1,61). Der Autor führt aus, dies entspreche einem leichten erhöhten, statistisch jedoch nicht signifikanten Risiko einer Zunahme von MS bei Amalgamexposition, ohne jedoch hierfür einen p-Wert anzugeben. Aufgrund der hohen Fallzahl der Studie von Bates (2004, s. o.) gingen die Ergebnisse dieser Studie in starkem Maß in Aminzadehs Metaanalyse ein.					

7.6 Zusammenfassende Darstellung

Die methodisch guten randomisierten klinischen Studien des New England Children's Amalgam Trial (USA) und der Casa-Pia-Studie (Portugal) sowie die Beobachtungsstudie aus Shanghai belegen, dass Amalgamfüllungen bei Kindern keine negativen Wirkung hinsichtlich des zentralen und peripheren Nervensystems und der Nierenfunktion haben.

Die Beobachtungsstudie von den Seychellen ermittelte insgesamt keine negativen Effekte von Amalgamfüllungen, die vor oder während der Schwangerschaft gelegt wurden, auf die neurologische Entwicklung des Kindes, gemessen u. a. an Intelligenz, Sprachfähigkeiten, Raumorientierung, sozialem und adaptivem Verhalten. Unterschiede der Testergebnisse bei Mädchen und Jungen an Abhängigkeit von der Zahl der Amalgamfüllungen gingen in unterschiedliche Richtung – positiver und negativer Zusammenhang – und bedürfen einer weiteren Abklärung.

Im Hinblick auf eventuelle negative Wirkungen von Amalgamfüllungen bei Erwachsenen wurden Hinweise auf ein verschlechtertes Hören im Bereich sehr hoher Frequenzen ermittelt. Auswirkungen von Amalgamfüllungen auf neurologische Parameter wie Zittern, Koordination, Position/Gang, Kraft, Sinnesempfindlichkeit, Muskelreflexe oder Neuropathien fanden sich bei US-Soldaten im Durchschnittsalter von 57 Jahren nicht, wohl aber eine subklinische Verschlechterung eines Empfindlichkeitstests bei der Untergruppe der Nicht-Diabetiker, was jedoch nicht mit klinischen Einbußen verbunden war.

Eine Metaanalyse zum Zusammenhang von Amalgamfüllungen und Multipler Sklerose ergab eine Odds Ratio von 1,24, also einen schwachen möglichen Zusammenhang, ohne dass das Ergebnis allerdings statistisch signifikant war.

Der Nutzen von Amalgamfüllungen ist im Milchgebiss gleich groß wie der von Glasionomerzementen und Kompomeren, bei bleibenden Zähnen unter Berücksichtigung des Kariesrisikos etwa gleich groß wie der von Kompositen.

Auch Kompositfüllungen und Konditionierer setzen Materialien frei, deren Risiken zweifellos vorhanden, aber noch nicht quantifiziert worden sind.

8 Diskussion: Mögliche Einschränkung der Hörfähigkeit

Verschiedentlich war über die Ototoxizität von sehr hohen Dosen an Methylquecksilber und dampfförmigem Quecksilber berichtet worden. So verwies Lang (1994) auf die Vergiftungsfälle in Minamata und dem Irak. Counter et al. (1998) berichteten über entsprechende Schädigungen bei der Goldgewinnung in Südamerika. Dabei werden Goldstäube und -schlämme mit Quecksilber versetzt und das Quecksilber aus dem entstandenen Goldamalgam durch Erhitzen wieder ausgetrieben.

Im Hinblick auf eine mögliche Hörschädigung nicht durch Quecksilber, sondern durch Amalgamfüllungen haben Rothwell und Boyd (2007, 2008) eine erste Studie vorgelegt. Sie ermittelten einen Zusammenhang zwischen der Anzahl an Amalgamfüllungen und einer verminderten Hörfähigkeit in sehr hohen Frequenzbereichen (8 bis 16 kHz) bei 39 Frauen im Alter von 40 bis 45 Jahren mit mindestens einer Amalgamfüllung. Bei 14 kHz wurde die größte Korrelation zwischen der Anzahl der Amalgamfüllung und Verschlechterungen der Hörschwelle gefunden (2,39 dB Verschlechterung je Amalgamfüllung). Die Autoren interpretieren die von ihnen gemessenen Verschlechterungen der Hörfähigkeit als noch nicht in dem Bereich liegend, der klinisch signifikant ist. Widersprüchlich ist, dass sie den Effekt dennoch als Beitrag zur Presbyakusis, der „Altersschwerhörigkeit“ bei hohen Frequenzen, sehen. Kennzeichen einer „Altersschwerhörigkeit“ ist ein Hochtonabfall im Audiogramm. Die Presbyakusis gilt als ausgelöst durch Mangeldurchblutung, außerberufliche Lärm- und Knallbelastungen, Stoffwechselkrankheiten und ototoxische Medikation (Lehnhardt und Laszig 2009, S. 6). „Mit steigendem Alter und damit fortgesetzter Exposition [mit Amalgamfüllungen] wird sowohl der Anteil der Probanden, die Zeichen von Ototoxizität aufweisen, als auch das Ausmaß an Hörverlust allmählich zunehmen. Auch weil die Ototoxizität von hohen zu niedrigen Frequenzen voranschreitet, ist es wahrscheinlich, dass der schädigende Effekt allmählich mehr im Bereich der Sprechfrequenzen sichtbar wird und letztlich eine klinisch signifikante Schädigung hervorruft.“ (Rothwell und Boyd 2008). Damit scheine es möglich, dass die Ototoxizität von Amalgamfüllungen eine Komponente von Presbyakusis in entwickelten Ländern sein kann. Diese Aussagen der Autoren sind jedoch nicht durch Untersuchungen im höheren Alter belegt und müssen daher als spekulativ bewertet werden.

Die Aussagekraft der Studie ist durch die geringe Probandenzahl stark eingeschränkt. Außerdem lässt sich aus den Abbildungen der Publikation von Rothwell und Boyd entnehmen, dass auch die fünf Probandinnen mit 0 bis 2 Amalgamfüllungen bereits einen Hörverlust von ca. 40 dB bei 16 kHz und knapp 25 dB bei 14 kHz aufwiesen, also ebenfalls bereits ein eingeschränktes Hörvermögen hatten. Die Probandinnen mit den meisten (14 und 16) Amalgamfüllungen wiesen einen Hörverlust von jeweils ca. 50 dB bei diesen beiden Frequenzen auf.

Insgesamt können die Ergebnisse von Rothwell und Boyd als erster Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Amalgamfüllungen und Hörverlust gewertet werden, der allerdings einer Untersuchung durch umfangreichere und methodisch ausgereifte Studien bedarf. Cesarani et al. (2010) weisen auf eine eigene Untersuchung zum Thema der Auswirkungen von Amalgamfüllungen auf das Hören an wenigen Probanden hin, die allerdings offensichtlich noch nicht veröffentlicht wurde.

9 Fazit und zusammenfassende sozialmedizinische Empfehlung

Die wesentlichen Kriterien für die Methodenbewertung sind im SGB V festgelegt:

> § 92 Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses
>
> (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewährung für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten […]; er kann dabei die Erbringung und Verordnung von Leistungen oder Maßnahmen einschränken oder ausschließen, wenn nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind; […]

Aufbauend auf die Gesetzesregelung bezieht sich die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ebenfalls auf den Nutzen einer Methode und erweitert dies um die „Abwägung des Nutzens gegen die Risiken“ (G-BA 2012, 2. Kapitel. 3. Abschnitt, § 10 Abs. 2 Ziffer 1.c).

An diesen Vorgaben muss sich die Nutzen-Risikoabwägung für Amalgamfüllungen im Kontext der Versorgung von gesetzlich krankenversicherten Patienten orientieren. Die Vorgaben beziehen sich auf den – nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin und damit durch wissenschaftliche Belege ermittelten – Stand der medizinischen Erkenntnisse.

9.1 Nutzen der Amalgamfüllung im Vergleich zur Alternativversorgung

Aus der wissenschaftlichen Literatur ab dem Jahr 2004 lässt sich schließen, dass für die Versorgung im *Milchgebiss* Amalgamfüllungen einen gleich großen Nutzen aufweisen wie Glasionomerzemente und Kompomere.

Für die Versorgung im bleibenden Gebiss ergibt sich, dass Amalgamfüllungen einen gleich großen Nutzen aufweisen wie Kompositfüllungen.

9.2 Risiken der Alternativversorgung

Für die Risikobewertung von Amalgamfüllungen ist ein alleiniger Bezug auf die CE-Kennzeichnung nicht ausreichend, weil das Verfahren der Risikobewertung, welches der Hersteller vor der CE-Kennzeichnung durchzuführen hat, als nicht ausreichend bewertet werden kann.

Die Erforschung der toxischen Risiken von Kompositen und Konditionierungsmaterialien steht noch am Anfang. Über die Risiken der Anwendung der Alternativmaterialien, insbesondere des Komposits, liegen nur wenige Erkenntnisse vor. Nachgewiesene Gesundheitsschäden sind nicht bekannt.

Schließen lässt sich, dass adhäsiv verankerte Komposite gleich hohe toxikologische und allergologische Risiken aufweisen wie Amalgamfüllungen (abgesehen von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Allergien). Für die vorliegende orientierende Einschätzung der Risiken wird ohne weitere systematische Recherche angenommen, dass diese Risikoeinschätzung auch für andere Alternativmaterialien wie Kompomere und Glasionomerzemente gilt.

9.3 Toxikologische und allergologische Nutzen-Risikoabwägung

In der vorliegenden orientierenden Stellungnahme wird – überwiegend – die Literatur ab dem Beginn des Jahrs 2004 herangezogen. Für eine endgültige Nutzen-Risikoabwägung nach den heute gültigen G-BA-Kriterien wäre es erforderlich, die Literatur nicht nur ab dem Zeitpunkt des Inkrafttretens der Behandlungsrichtlinie des damaligen Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen, sondern ohne Zeitbeschränkung heranzuziehen. Allerdings ist nicht anzunehmen, dass sich das Ergebnis der Nutzen-Risikoabwägung dadurch grundlegend ändert.

Der Stand der medizinischen Erkenntnisse stellt sich nach Inkrafttreten der überarbeiten Richtlinien und des neu gefassten Bema-Z Anfang 2004 wie folgt dar.

9.3.1 Zu Frage 1: Retrograde Wurzelfüllung

Die Ergebnisse von Theodosopoulou und Niederman (2005) und Fernández-Yáñez Sánchez et al. (*2008*) belegen einen geringeren Nutzen des Amalgams als retrogrades Wurzelfüllungsmaterial im Vergleich zu Alternativmaterialien.

Die letztgenannte Forschungsgruppe weist überdies auf größere Risiken des Amalgams im Vergleich zu Alternativmaterialien im Hinblick auf eine ausgeprägtere lokale Gewebereaktion an der Wurzelspitze hin. Hinweise auf eine systemische Toxizität von retrograden Wurzelfüllungen gibt es jedoch nicht.

Auf Basis der Literatur in den Jahren vor und nach 2004 ist zu schließen, dass bei retrograden Wurzelfüllungen Amalgam und die wesentlichste Alternativmethode Komposit hinsichtlich des Nutzens gleichwertig sind, dass Amalgamfüllungen aber ein höheres Schadensrisiko aufweisen.

9.3.2 Zu Frage 2: Füllungsmaterial in gegossenen Kronen

Auf Basis der Literatur in den Jahren vor und nach 2004 ist zu schließen, dass Amalgamfüllungen und die wesentlichste Alternativmethode Kompositfüllungen als Füllungsmaterial in gegossenen Kronen hinsichtlich des Nutzens und der Schadensrisiken gleichwertig sind.

9.3.3 Zu Frage 3: Material für Stumpfaufbauten

Auf Basis der Literatur in den Jahren vor und nach 2004 ist zu schließen, dass Amalgamfüllungen und die wesentlichste Alternativmethode Kompositfüllungen als Material für Stumpfaufbauten in stark zerstörten wurzelbehandelten Zähnen einen überlegenen Nutzen aufweisen und hinsichtlich der Schadensrisiken gleichwertig sind.

9.3.4 Zu Frage 4: Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen

Ggf. ist zu dieser Frage eine Nachrecherche durchzuführen. Vorerst ist davon auszugehen, dass Amalgamfüllungen und die wesentlichste Alternativmethode Kompositfüllungen bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen hinsichtlich des Nutzens gleichwertig sind, dass Amalgamfüllungen aber ein höheres Schadensrisiko aufweisen.

9.3.5 Zu Frage 5: Allergie lt. Nachweis gemäß den Kriterien der Kontaktallergiegruppe der DGD

Bei klinischen Symptomen wie lichenoiden Schleimhautveränderungen oder Stomatitis besserten sich die Symptome oder klinische Zeichen nach dem Entfernen von Amalgamfüllungen nur bei einem kleinen Anteil der Patienten. Daraus kann zum einen geschlossen werden, dass sich bei Patienten mit lichenoiden Schleimhautveränderungen oder Stomatitis ein routinemäßiges Entfernen von Amalgamfüllungen in der Regel nicht anbietet. Zum anderen lässt sich im Hinblick auf die absolute Kontraindikation des BfArM, bei einer nachgewiesenen Allergie gegen Bestandteile von Amalgam dürfe das Füllungsmaterial nicht angewendet werden, aus der Literatur ab dem Jahr 2004 Hinweise für einen möglichen Schaden durch Amalgamfüllungen bei Patienten mit gesicherter Amalgamallergie ableiten, auch wenn die Evidenz dafür schwach ist.

Diese Aussagen gelten nur, wenn die Diagnose auf Basis einer sorgfältigen Diagnostik gesichert ist. Eine klinisch relevante allergische Reaktion besteht nur bei positivem Epikutantest mit Spätablesungen (mindestens 72 h) und gleichzeitig oder in Zusammenhang mit Füllungstherapie aufgetretenen klinischen Zeichen wie Kontaktstomatitis, Stomatitis oder Lichen planus.

Auf Basis der Literatur in den Jahren vor und nach 2004 ist zu schließen, dass Amalgamfüllungen und die wesentlichste Alternativmethode Kompositfüllungen bei Patienten mit wissenschaftlich korrekt nachgewiesener Allergie gegen Bestandteile von Amalgam hinsichtlich des Nutzens gleichwertig sind, dass Amalgamfüllungen aber ein höheres Schadensrisiko aufweisen.

9.3.6 Zu Frage 6: Kontakt mit metallischen Restaurationen

Aus den vorliegenden Studien lässt sich eine „neutrale“ Nutzenbewertung von Amalgamfüllungen im Kontakt zu metallischen Restaurationen ableiten, das heißt weder eine Überlegenheit noch eine Unterlegenheit des Materials im Vergleich beispielsweise zu Kompositfüllungen. Hinsichtlich der Risiken wurde seit dem Jahr 2004 nur eine qualitativ akzeptable klinische Studie zu den Auswirkungen von direkten Kontakten zwischen Amalgamfüllungen und Restaurationen aus gegossenen Metalllegierungen veröffentlicht. An Patienten wurden hohe Korrosionspotentialdifferenzen ermittelt, was als Hinweis auf isolierende Schichten zwischen den Restaurationen interpretiert wurde, welche die galvanische Korrosionsrate zu kleinen oder zu vernachlässigenden Werten reduziere. Qualitativ akzeptable Untersuchungen zu gesundheitlichen Auswirkungen wurden seit 2004 nicht veröffentlicht.

Auf Basis der Literatur in den Jahren vor und nach 2004 ist zu schließen, dass Amalgamfüllungen und die wesentlichste Alternativmethode Kompositfüllungen in Kontakt zu metallischen Restaurationen hinsichtlich des Nutzens und der Schadensrisiken gleichwertig sind.

9.3.7 Zu Fragen 7a und b: Kinder unter und über sechs Jahre

Die Erkenntnislage hinsichtlich der Verwendung von Amalgam bei Kindern hat sich seit 2004 aufgrund von zwei sehr sorgfältig durchgeführten experimentellen Langzeitstudien an Kindern im Alter von über sechs Jahren erheblich verbessert.

Auf Basis der Literatur in den Jahren vor und nach 2004 ist zu schließen, dass Amalgamfüllungen und die wesentlichste Alternativmethode Kompositfüllungen bei der Versorgung von *Kindern unter sechs Jahren* hinsichtlich des Nutzens und der Schadensrisiken gleichwertig sind.

Das gleiche gilt für die Versorgung von *Kinder ab dem Alter von sechs Jahren*.

9.3.8 Zu Frage 8: Schwangerschaft

Die auf den Seychellen durchgeführte retrospektive Langzeitstudie ermittelte insgesamt keine schädigenden Wirkungen von vor oder während der Schwangerschaft gelegten Amalgamfüllungen bei Müttern auf die neurologische Entwicklung des Kindes. Allerdings erreichten in der Amalgamgruppe die Jungen bei einigen Tests schlechtere Ergebnisse und die Mädchen bessere. Die Ergebnisse sind ein Hinweis auf geschlechtsspezifische Unterschiede, die jedoch der Bestätigung durch weitere Untersuchungen bedürfen.

Auf Basis der Literatur in den Jahren vor und nach 2004 ist zu schließen, dass Amalgamfüllungen und die wesentlichste Alternativmethode Kompositfüllungen bei der Versorgung in der *Schwangerschaft* hinsichtlich des Nutzens und der Schadensrisiken gleichwertig sind.

9.3.9 Zu Frage 9: Weitere Patientengruppen

Die Studien von Bellinger et al. (New England Children's Amalgam Trial) und von DeRouen et al. (Casa Pia Children's Amalgam Trial) liefern Daten zu möglichen Amalgamauswirkungen in der Kindheit, nicht aber endgültige Daten zu den Spätfolgen einer frühen und dann lang anhaltenden toxischen Exposition mit geringen Mengen an Quecksilberdampf im späteren Leben. Des Weiteren bleiben die Wirkungen auf besonders empfindliche Personen – beispielsweise solche mit einer genetischen Prädisposition, auf Quecksilber nicht angemessen reagieren zu können, offen (Needleman 2006).

Ein möglicher Beitrag von Amalgamfüllungen zur Presbyakusis, der „Altersschwerhörigkeit" bei hohen Frequenzen, wurde in einer Studie aufgezeigt, die allerdings methodische Mängel aufweist, und die keine angemessene Nachbeobachtungszeit aufweist, um „Altersschwerhörigkeit" zu verifizieren. Der Zusammenhang bedarf der weiteren Abklärung durch sorgfältig geplante Studien.

Hinsichtlich psychiatrisch-neurologischer Erkrankungen und Nierenerkrankungen fanden sich in einer umfangreichen neuseeländischen Studie mit überwiegend männlichen Probanden keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zu Amalgamfüllungen.

Die neuseeländische Primärstudie an Militärpersonal und eine kanadische Metaanalyse, welche die Primärstudie und drei weitere Untersuchungen einbezog, beschäftigten sich mit dem Zusammenhang von Amalgamfüllungen und dem Auftreten von Multipler Sklerose. Ein rechnerisch ermitteltes geringes Risiko für eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit von MS bei Amalgamträgern gründet sich auf einem Vorkommen von nur sieben aus 20.000 untersuchten Probanden der neuseeländischen Studie und ist daher mit hoher Unsicherheit behaftet, überdies nicht statistisch signifikant. In der Metaanalyse wirkte sich diese Studie aufgrund der hohen Probandenzahl stark aus. Insgesamt können diese neueren Studien als Hinweis auf einen durch weitere Untersuchungen abzuklärenden Zusammenhang gewertet

werden. Zukünftige Studien sollten die Gesamtoberflächengröße der Füllungen und die Expositionszeit einbeziehen.

Beobachtungen im Hinblick auf genetische Varianten im Zusammenhang mit spezifischen Enzymen und Transporterproteinen für Metalle sind nicht konsistent und wurden überdies nur bezogen auf Methylquecksilber oder im arbeitmedizinischen Umfeld gewonnen. Ein Nachweis des Zusammenhangs spezifischer Genvarianten und klinisch relevant verminderter Ausscheidung von Quecksilber aus Amalgamfüllungen wurde nicht geführt. Ohnehin lassen die komplexen und hochvariablen Regulationsmechanismen auf der genetischen Ebene eine monokausale Ursache-Wirkungsbeziehung wenig wahrscheinlich erscheinen, diese ist nur im Ausnahmefall und bei Hochdosiseinwirkung zu erwarten (RKI 2004).

Darüber hinaus konnten in der Literatur keine durch hinreichende Evidenz gesicherten Hinweise darauf gefunden werden, dass die Amalgamverwendung mit dem Auftreten eines Fatigue-Syndrom, einer Alzheimer-Erkrankung, einer Myalgie, einer Neurodegeneration, Depressionen oder Konzentrationsproblemen in kausalem Zusammenhang steht.

Auf Basis der Literatur in den Jahren vor und nach 2004 ist zu schließen, dass Amalgamfüllungen und die wesentlichste Alternativmethode Kompositfüllungen bei der Versorgung von weiteren Patientengruppen (über die o. gen. hinaus) hinsichtlich des Nutzens und der Schadensrisiken gleichwertig sind.

9.4 Fazit im Hinblick auf eine mögliche Neuformulierung der Behandlungsrichtlinie

9.4.1 Retrograde Wurzelfüllung (1)

Nach den Bestimmungen zu Bema-Nr. 54 (Wurzelspitzenresektion) wird die retrograde Wurzelfüllung nicht nach Nr. 13 (Füllungen) abgerechnet, sondern nach den Nrn. 32 (Aufbereitung des Wurzelkanalsystems) und Nr. 35 (Wurzelkanalfüllung):

> 54 Wurzelspitzenresektion
> […]
> 2. Eine retrograde Füllung an einer Wurzel nach Wurzelspitzenresektion wird nach den Nrn. 32 und 35 gesondert abgerechnet.
>
> 32 Aufbereiten des Wurzelkanalsystems, je Kanal
>
> 35 Wurzelkanalfüllung einschl. eines evtl. provisorischen Verschlusses, je Kanal

In Abschnitt A. Ziffer 7. der Behandlungsrichtlinie wird angegeben:

> „Es sollen nur Untersuchungs- oder Heilmethoden angewandt werden, deren diagnostischer und therapeutischer Wert ausreichend gesichert ist.“

Wie oben dargestellt, fällt die Nutzen-Risikoabwägung für retrograde Wurzelfüllungen aus Amalgam negativ aus.

Damit ergibt sich Übereinstimmung (absolute Kontraindikation sinnvoll) mit den Aussagen des BfArM. Die absolute Kontraindikation der Amalgamverwendung für retrograde Wurzelfül-

lungen (1) begründet sich nicht durch systemische toxikologisch-allergologische Auswirkungen, sondern durch Hinweise auf unzureichende Haltbarkeit und Gewebeverträglichkeit.

Der Zahnarzt sollte Amalgam als Material für retrograde Wurzelfüllungen nicht mehr verwenden, weil der „therapeutische Wert“ nicht „ausreichend gesichert ist“ (Behandlungsrichtlinie). Hierzu bedarf es nicht zwingend eines besonderen Hinweises in der Behandlungsrichtlinie.

Vor diesem Hintergrund ist es möglich, aber nicht zwingend, in die Behandlungslinie eine explizite Kontraindikation für Amalgam als Material für retrograde Wurzelfüllungen aufzunehmen. Möglich ist es ebenso, in der Behandlungsrichtlinie auszuführen, dass retrograde Wurzelfüllungen aus Amalgam nicht zur vertragszahnärztlichen Versorgung gehören.

9.4.2 „Schwere Nierenfunktionsstörungen (4)“ und „Allergie (5)“

Die vorliegende Nutzen-Risioabwägung ergibt eine Übereinstimmung (absolute Kontraindikation sinnvoll) mit den Aussagen des BfArM hinsichtlich schwerer Nierenfunktionsstörungen (4) und methodisch korrekt bestimmte Allergie gegen Amalgam oder seine Bestandteile (5).

Aus systematischen Gründen ist es möglich, aber nicht zwingend, auf Basis einer Nutzen-Riskoabwägung nach den in der Verfahrensordnung des G-BA angelegten Kriterien der evidenzbasierten Medizin in der Behandlungsrichtlinie – und nicht nur wie bisher im Bema-Z zusammen mit einer Protokollnotiz des Erweiterten Bewertungsausschusses – zu formulieren, dass bei den Versicherten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder korrekt bestimmter Allergie die Alternativmethode Kompositfüllung, nicht aber die Amalgamfüllung zur vertragszahnärztlichen Versorgung gehört. Alternativ kann eine absolute Kontraindikation für die Verwendung des Füllungsmaterials Amalgam formuliert werden.

9.4.3 Verweis auf Kriterien zur Allergiediagnostik

Der Querverweis in der Behandlungsrichtlinie auf die Kriterien der Kontaktallergiegruppe der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DGD) zur Allergiediagnostik sollte nicht mehr auf diese „Untergruppe“ der DGD Bezug nehmen, sondern abstrakter auf die zuständige „Fachgesellschaft“, um von möglichen Umorganisationen und -benennungen der Fachgesellschaft sowie ihrer Untergliederungen unabhängig zu sein.

9.4.4 Verweis der Behandlungsrichtlinie auf Publikation des BfArM hinsichtlich Füllungsmaterial in gegossenen Kronen (2), Material für Stumpfaufbauten (3), Kontakt mit metallischen Restaurationen (6), Kinder unter und über sechs Jahre (7a, 7b) und Schwangere (8)

Die Ergebnisse der vorliegenden orientierenden Recherche und die Auffassung des BfArM stimmen in den folgenden Punkten nicht überein:

<u>Keine Übereinstimmung (keine absolute oder relative Kontraindikation sinnvoll):</u>

(2) Füllungsmaterial in gegossenen Kronen

(3) Stumpfaufbauten zur Aufnahme von Kronen („oder Inlays“, Stumpfaufbauten für Inlays wären ohnehin fachlich kontraindiziert, es muss zumindest eine Teilkrone mit Überkuppelung

der Höcker angefertigt werden)

(6) Approximaler oder okklusaler Kontakt von neu gelegten Amalgamfüllungen mit vorhandenen metallischen Restaurationen (BfArM: relative Kontraindikation)

(7a, 7b) Kinder unter und über sechs Jahre (BfArM: relative Kontraindikation)

(8) Schwangere (BfArM: relative Kontraindikation)

Die Nutzen-Risikoabwägung für Amalgamfüllungen, deren Ergebnis die Behandlungsrichtlinie ist, sollte sich an den Vorgaben der Verfahrensordnung orientieren. Diese Vorgaben beziehen sich auf den Stand der medizinischen Erkenntnisse. Die angewandte Methodik ist der der evidenzbasierten Medizin; wissenschaftliche Belege werden insbesondere durch klinische randomisierte Studien am Menschen gewonnen.

Das BfArM bezieht sich in seinen Feststellungen/Empfehlungen jedoch weit überwiegend auf die präventive Gefährdungsminimierung/den vorbeugenden Gesundheitsschutz. Die dabei angewandte Methodik basiert überwiegend auf Tierversuchen; Beobachtungen am Menschen treten hinzu. Grenzwerte werden auf Basis dieser Ergebnisse mit einem 100-fachen Sicherheitsabstand festgelegt.

Die Methoden der Erkenntnisgewinnung nach Verfahrensordnung des G-BA und des BfArM haben einen gänzlich unterschiedlichen Ansatzpunkt. Insofern der G-BA in der gültigen Behandlungsrichtlinie auf die Publikationen des BfArM (in der Diktion der zahnärztlichen Behandlungsrichtlinie: „aktuelle […] Aufbereitungsmonographien“) verweist, wendet er nicht den methodischen Bezugspunkt der Verfahrensordnung an. Schon wegen dieses Konflikts der wissenschaftlichen Bezugspunkte erscheint es vorteilhaft, in der Behandlungsrichtlinie auf den Verweis auf die BfArM-Informationen zu verzichten.

Die Formulierung des BfArM „…sollte aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes sorgfältig geprüft werden, ob eine Amalgamtherapie bei Kindern notwendig ist. Dies hat unter Berücksichtigung einer möglichen Belastung durch andere Restaurationsmaterialien zu erfolgen“ hat keine besondere Bindungswirkung, da ohnehin bei jedem Material eine Nutzen-Risikoabwägung im Vergleich zu Alternativmaterialien vorzunehmen ist.

Überdies treten bei Empfehlungen, die auf präventive Gefährdungsminimierung zielen, sich aber nicht auf wissenschaftliche Studien am Menschen stützen, typischerweise erheblichen Diskrepanzen auf. Ein Beispiel dafür ist die BfArM-Information der relativen Kontraindikation bei Kindern jeglichen Alters. Hersteller-Gebrauchsinformationen geben entweder keine Kontraindikation oder eine Kontraindikation „bei Kindern unter sechs Jahren“ an. Die Fachgesellschaft DGAUM wiederum hält Kontraindikation für „Kinder bis zum Alter von sechs Jahren, vornehmlich in den ersten drei Lebensjahren“ für sinnvoll.

Es ergibt sich kein Hinweis, Kontraindikationen für Amalgam als Füllungsmaterial in gegossenen Kronen (2), als Material für Stumpfaufbauten (3), den Kontakt mit metallischen Restaurationen (6), Füllungsmaterial bei Kindern unter und über sechs Jahre (7a, 7b) und Schwangeren (8) in die Behandlungsrichtlinie aufzunehmen.

9.4.5 Weitere Personengruppen (9)

Hinsichtlich weiterer Personengruppen einschließlich Menschen, die an einem Fatigue-Syndrom, einer Alzheimer-Erkrankung, einer Myalgie, einer Neurodegeneration, Depressionen oder Konzentrationsproblemen leiden, ergab die Nutzen-Risikoabwägung keine Hinweise auf die Notwendigkeit, die Behandlungsrichtlinie zu ergänzen.

9.5 Offene Fragen

Der Zusammenhang zwischen Amalgamverwendung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen wurde in der vorliegenden Stellungnahme nicht abschließend aufgearbeitet. Es wurde stattdessen vom Weiterbestehen der absoluten Kontraindikation ausgegangen. Falls erforderlich, kann eine Nachrecherche erfolgen.

10 Literatur

ADA: Statement on Dental Amalgam. ADA Council on Scientific Affairs, http://www.ada.org/1741.aspx, Zugang: 12.07.2012

Adams JB, Romdalvik J, Levine KE, Hu LW. Mercury in first-cut baby hair of children with autism versus typically-developing children. Toxicol Environ Chem. 2008(4):739 – 753.

AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Änderung der TRGS 903 „Biologische Grenzwerte“, Ausgabe Dezember 2006. TRGS 903 GMBl 2011 S. 1024 [Nr. 49-51].

Antony K, Hiebinger C, Genser D, Windisch F, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI, Hrsg.). Haltbarkeit von Zahnamalgam im Vergleich zu Kompositkunststoffen. Köln, 2008.

Aqrabawi J. Sealing ability of amalgam, super EBA cement, and MTA when used as retrograde filling materials. Br Dent J. 2000 Mar 11;188(5):266 – 268.

Arenholt-Bilndslev D, Hörsted-Bindslev. Amalgam. In: Schmalz G, Arentholt-Bindslev D. Biokompatibilität zahnärztlicher Werkstoffe, München 2005, 62 – 99.

Barregard L, Trachtenberg F, McKinlay S. Renal Effects of Dental Amalgam in Children: The New England Children’s Amalgam Trial. Environ Health Perspect. 2008;116(3): 394 – 399.

Bates MN, Fawcett J, Garrett N, Cutress T, Kjellstrom T. Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study. Int J Epidemiol. 2004 33(4):894 – 902

Bates MN. Mercury amalgam dental fillings: an epidemiologic assessment. Int J Hyg Environ Health. 2006 Jul;209(4):309 – 316.

Bellinger DC, Trachtenberg F, Barregard L, Tavares M, Cernichiari E, Daniel D, McKinlay S. Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. JAMA. 2006;295(15):1775-1783.

Bellinger DC, Trachtenberg F, Daniel D, Zhang A, Tavares MA, McKinlay S. A dose-effect analysis of children's exposure to dental amalgam and neuropsychological function: the New England Children's Amalgam Trial. J Am Dent Assoc. 2007;138(9):1210 – 1216.

Bellinger DC, Trachtenberg F, Zhang A, Tavares M, Daniel D, McKinlay S. Dental amalgam and psychosocial status: the New England Children's Amalgam Trial. J Dent Res. 2008;87(5):470 – 474.

BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (1995): G V 76-A 459- 3390 31.03.1995 1672/95. Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II, hier: Gamma-2-freie Amalgame als zahnärztliche Füllungswerkstoffe. G V 76-A 459-2363/94 vom 29.06.1994. Bescheid an pharmazeutische Unternehmer.

BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte): Amalgame in der zahnärztlichen Therapie. BfArM Informationsschrift 1 (2003) Stand: Januar 2005. Bonn, 2005.

BG RCI: Information der BG RCI. GisChem Quecksilber (CAS-Nr.: 7439-97-6). http://www.gischem.de/download/01_0-007439-97-6-000000_1_1_1.PDF. Zugang: 10.04.2012

Bio Intelligence Service, EC (European Commission): Study on the potential for reducing mercury pollution from dental amalgam and batteries. Draft final report, 5 March 2012.

Bridges CC, Zalups RK. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. Toxicology and Applied Pharmacology 204 (2005) 274 – 308.

Bridges CC, Zalups RK. Molecular mimicry as a mechanism for the uptake of cysteine S-conjugates of methylmercury and inorganic mercury. Chem Res Toxicol. 2006 Sep;19(9):1117-8; author reply 1118-20.

Brownawell AM, Berent S, Brent RL, Bruckner JV, Doull J, Gershwin EM, Hood RD, Matanoski GM, Rubin R, Weiss B, Karol MH. The potential adverse health effects of dental amalgam. Toxicol Rev. 2005;24(1):1 – 10.

Burke FJ, Shaglouf AG, Combe EC, Wilson NH. Fracture resistance of five pin-retained core build-up materials on teeth with and without extracoronal preparation. Oper Dent. 2000 Sep-Oct;25(5):388-94.

Burke FJ. The amalgam debate, reopened. Dent Update. 2009, 36:133.

CDA: Dental Amalgam FAQs. http://www.cda-adc.ca/en/oral_health/faqs_resources/faqs/dental_amalgam_faqs.asp, Zugang: 12.07.2012

CED (Coucil of European Dentists). CED-Entschließung Zahnamalgam. Nov. 2009, http://www.eudental.eu/index.php?referer_ID=3733&ID=42218&marker=amalgam, Zugang 12.07.2012

Cesarani A, Minoia C, Pigatto PD, Guzzi G. Mercury, dental amalgam, and hearing loss. Int J Audiol. 2010 Jan;49(1): 69 – 70.

Christensen GJ, Child PL. Has Resin-Based Composite Replaced Amalgam? Dentistry Today, www.dentistrytoday.com/dental-materials/973, 2010, Zugang 16.07.2012

Ciszewski A, Baraniak M, Urbanek-Brychczyńska M. Corrosion by galvanic coupling between amalgam and different chromium-based alloys. Dent Mater. 2007, 23(10):1256 – 61.

Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. Crit Rev Toxicol. 2006 Sep;36(8):609 – 62.

Cornelis R, Nordberg M. General Chemistry, Sampling, Analytical Methods, and Speciation. In: Nordberg GF, (Editor), Fowler BA, Nordberg M, Friberg L. (editors); Handbook on the Toxicology of Metals, Third Edition. Burlington, San Diego, London, 2007.

Counter SA, Buchanan LH, Laurell G, Ortega F. Neurotoxicology. Blood mercury and auditory neurosensory responses in children and adults in the Nambija gold mining area of Ecuador. 1998 Apr;19(2):185 – 196.

Curth A: Der Einfluss von Quecksilber auf die Entstehung der Alzheimer-Erkrankung. Ein systematischer Review. Med Diss, Freiburg i. Br. 2008.

DC Dental Central Großhandelsges. mbH (2011): Gebrauchsinformation DC Amalgam. http://dental-central.de/datasheet/gaw/DC_Amalgam_GAW_Neu_2c.pdf. Zugang: 09.12.2011.

Dekant W, Vamvakas S. Quecksilber. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München 2009, 1043 – 1046

DeRouen TA, Martin MD, Leroux BG, Townes BD, Woods JS, Leitão J, Castro-Caldas A, Luis H, Bernardo M, Rosenbaum G, Martins IP. Neurobehavioral effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. JAMA. 2006 Apr 19;295(15):1784 – 92.

Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Autoren:

Arnold R, Neudecker M 2003, Stand: 20-Feb-2003: Amalgam-Allergie. Stellungnahme der DKG. Autoren: (1994 amtierender Vorstand der DKG): Th. Fuchs, Göttingen, G. Bäurle, Nürnberg, W. Aberer, Graz, P. Frosch, Dortmund, K.P. Peters, Erlangen, G. Richter, Dresden, veröffentlicht in: Dermatosen in Beruf und Umwelt 42, 74 (1994). Zugang: 12.09.2011.

Deutscher Bundestag. Entscheidung des Petitionsausschusses. Schreiben an Frau Annegret Stöckl, 08.05.2008. http://www.amalgam-informationen.de/dokument/petition_antw_28-5-08.pdf. Zugang: 09.12.2011.

Dewald JP, Arcoria CJ, Marker VA. Evaluation of the interactions between amalgam, cement and gold castings. J Dent. 1992 Apr;20(2):121 – 7.

DGAUM: Umweltmedizinische Leitlinie: Quecksilber. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 002/023. Stand: 02/2009.

DGZMK/DGZ: Zahnärztliche Füllungsmaterialien. http://www.dgzmk.de/patienten/patienteninformation/zahnaerztliche-fuellungsmaterialien.html, Zugang: 12.07.2012

DIN EN ISO 24234:2005-01 (= EN ISO 24234:2004; = ISO 24234:2004): Quecksilber und Legierungen für zahnärztliche Amalgame.

Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ, Rohlman D, Farin FM, Li T, Garabedian CE. The association between a genetic polymorphism of coproporphyrinogen oxidase, dental mercury exposure and neurobehavioral response in humans. Neurotoxicol Teratol. 2006 Jan-Feb;28(1):39 – 48.

EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Inorganic Mercury. TEACH Chemical Summary. http://www.epa.gov/teach/chem_summ/mercury_inorg_summary.pdf, Zugang: 12.07.2012.

Erler M, Schiele R, Löffler A. Gibt es Zusammenhänge zwischen der Quecksilberbelastung durch Amalgamfüllungen und Ergebnissen testpsychologischer Fragebogen-Untersuchungen? Versicherungsmedizin 2009;69(4):163 – 166.

Europäische Kommission, DG Health and Consumer, Directorate B, Unit B2 “Cosmetics and medical devices”: Medical devices: guidance document. Classification of medical devices. MEDDEV 2. 4/1 Rev. 9 June 2010

Ferk Luketić S, Malcić A, Jukić S, Anić I, Segović S, Kalenić S. Coronal microleakage of two root-end filling materials using a polymicrobial marker. J Endod. 2008 Feb;34(2):201 – 3.

Fernández-Yáñez Sánchez A, Leco-Berrocal MI, Martínez-González JM. Metaanalysis of filler materials in periapical surgery. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Mar 1;13(3):E180 – 185.

Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. Bisphenol A and related compounds in dental materials. Pediatrics. 2010 Oct;126(4):760 – 8.

Fogel HM, Peikoff MD. Microleakage of root-end filling materials. J Endod. 2001 Jul;27(7):456 – 8.

Friedl KH, Hiller KA, Schmalz G. Placement and replacement of amalgam restorations in Germany. Oper Dent 1994;19:228-232.

Friedl KH, Hiller KA, Schmalz G. Placement and replacement of composite restorations in Germany. Oper Dent 1995;20:34-38.

G-BA: Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 12.02.2010. Berlin, 2010.

Geurtsen W. Biocompatibility of resin-modified filling materials. Crit Rev Oral Biol Med. 2000;11(3): 333 – 55.

Goldstein GR. The longevity of direct and indirect posterior restorations is uncertain and may be affected by a number of dentist-, patient-, and material-related factors. J Evid Based Dent Pract. 2010 Mar;10(1):30 – 1.

Grosman M, Picot A. Facteurs environnementaux impliqués dans la maladie d’Alzheimer. Le mercure dentaire, probable déterminant majeur. Médecine & Longévité, 2009;1(1):12 – 21.

Gundacker C, Gencik M, Hengstschläger M. The relevance of the individual genetic background for the toxicokinetics of two significant neurodevelopmental toxicants: mercury and lead. Mutat Res. 2010 Oct;705(2):130-40.

Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C, Calza S, Minoia C, Ronchi A, Gatti A, Severi G. Dental amalgam and mercury levels in autopsy tissues: food for thought. Am J Forensic Med Pathol. 2006 Mar;27(1):42 – 5.

Halbach S. Combined Estimation of Mercury Species Released from Amalgam. J Dent Res 1995, 74(4):1103-1109.

Halbach S: Leserbrief zu Mutter J, Naumann J, Walach H, Daschner F. Amalgam: eine Risikobewertung unter Berücksichtigung der neuen Literatur bis 2005. Gesundheitswesen 2005;67:204 – 216.

Haley B. Hg Release from Amalgams Actually Measured! Pressemitteilung, IAOMT News, 17.07.2007. http://www.iaomt.org/news/archive.asp?intReleaseID=240.

Hanson M, Swedish Association of Dental Mercury Patients: Effects of amalgam removal on health. 25 studies comprising 5821 patients. Typoskript, 2004.

Harhammer R. Zur Risikobewertung des zahnärztlichen Füllungswerkstoffes Amalgam. Bundesgesundheitsbl. 2001;44:149 – 154.

Henry Schein Inc.: Amalgam non gamma 2. Instructions for Use. Gebrauchsinformation. http://www.henryscheinbrand.com/media/WebAssets/WebIFU/9002128IFUUK.pdf, Zugang: 09.11.2011.

Heyer NJ, Echeverria D, Farin FM, Woods JS. The association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR), self-reported symptoms, and dental mercury exposure. J Toxicol Environ Health A. 2008;71(19):1318 – 26.

Heyer NJ, Echeverria D, Martin MD, Farin FM, Woods JS. Catechol O-methyltransferase (COMT) VAL158MET functional polymorphism, dental mercury exposure, and self-reported symptoms and mood. J Toxicol Environ Health A. 2009;72(9):599 – 609.

Hinckfuss S, Wilson PR. Effect of core material and restoration design on strength of endodontically treated bovine teeth: a laboratory study. J Prosthodont. 2008 Aug;17(6):456-61.

IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung): GESTIS-Datenbank, Quecksilberverbindungen, anorganisch. http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/082890.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0

Ivoclar Vivadent (2011): Amalcap® Plus. Non-Gamma-2. Gebrauchsinformation. www.ivoclarvivadent.com/zoolu-website/media/document/1028/Amalcap+Plus.

Jesslén P, Zetterqvist L, Heimdahl A. Long-term results of amalgam versus glass ionomer cement as apical sealant after apicectomy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995 Jan;79(1):101 – 3.

Jödcke B, Neubert D. Reproduktion und Entwicklung. In: Marquardt H, Schäfer S. Lehrbuch der Toxikologie. 2., völlig neu bearbeitete Auflage. Stuttgart 2004, 491 – 544.

Just J: Einführung in die Toxikologie. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München 2009, 985 – 998.

Kao RT, Dault S, Pichay T. Understanding the mercury reduction issue: the impact of mercury on the environment and human health. J Calif Dent Assoc. 2004 Jul;32(7):574 – 9.

Kazantzis G. Mercury exposure and early effects: an overview. Med Lav. 2002 May-Jun;93(3):139 – 147.

KEMI, Swedish Chemicals Inspectorate (Hrsg.). Mercury-free Dental Fillings. Phase-out of amalgam in Sweden. Sundbyberg, December 2005

Koller U, wiss. Beratung: Prof. Dr. Stefan Halbach, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Toxikologie Amalgam – so schlecht wie sein Ruf?

http://www.helmholtz-muenchen.de/fileadmin/FLUGS/PDF/Themen/Chemikalien/Amalgam.pdf Zugang: 11.11.2011.

Kommission der Europäischen Gemeinschaften: Mitteilung der Kommission der Europäischen Gemeinschaften an den Rat und das Europäische Parlament: Gemeinschaftsstrategie für Quecksilber. Unterrichtung durch die Bundesregierung. Bundesrat, Drucksache 102/05, 08.02.05. KOM(2005) 20 endg.; Ratsdok. 5999/05. http://www.bundesrat.de/cln_117/nn_8336/SharedDocs/Drucksachen/2005/0101-200/102-05,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/102-05.pdf. Zugang: 09.12.2011.

Kommission HBM (Human-Biomonitoring) des Umweltbundesamtes: Stoffmonographie Quecksilber – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). Bundesgesundheitsblatt, 1999, 42, 6, 522-532.

Larson TD. Core restoration for crown preparation. Northwest Dent. 2004 Sep-Oct;83(5):19, 22 – 25, 28.

Lauer R (BBFU): Statement zur Konferenz über HBM (Human Biomonitoring) am 27.1.2009 in Bonn. Veranstalter: Bundesumweltministerium und Verband der Chemischen Industrie. Typoskript.

Lauterbach M, Martins IP, Castro-Caldas A, Bernardo M, Luis H, Amaral H, Leitão J, Martin MD, Townes B, Rosenbaum G, Woods JS, Derouen T. Neurological outcomes in children with and without amalgam-related mercury exposure: seven years of longitudinal observations in a randomized trial. J Am Dent Assoc. 2008 Feb;139(2):138 – 45.

Lehnhardt E, Laszig R: Praxis der Audiometrie. Stuttgart, 2009.

Lichtnecker H, Düsseldorf, M. Weihrauch, Hannover (2002), R. Schiele, Jena (2009): Umweltmedizinische Leitlinie: Quecksilber. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/002-023_S1_Umweltmedizinische_Leitlinie__Quecksilber_02-2009_02-2014.pdf. Zugang: 27.09.2011

Life Sciences Research Offices (LSRO): Review and Analysis of the Literature on the Health Effects of Dental Amalgams. Excecutive Summary . http://www.lsro.org/presentation_files/amalgam/amalgam_execsum.pdf. Zugang: 09.12.2011.

MDK-Projektgruppe P41: Empfehlungen zur Erstellung gutachtlicher Stellungnahmen zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. Abschlussbericht der Projektgruppe P41 „Standards der Methodenbewertung“. Typoskript, Essen 2002.

Melchart D, S. Vogt, W. Köhler, A. Streng, W. Weidenhammer, L. Kremers, R. Hickel, N. Felgenhauer, T. Zilker, E. Wühr S. Halbach. Treatment of Health Complaints Attributed to Amalgam. J Dent Res. 2008 Apr;87(4):349 – 53.

Mutter 2008, Arztbrief, Quecksilber-Ausleitungstherapie mit DMPS.

Mutter J Naumann J, Walach H, Daschner F: Risikobewertung Amalgam: Antwort auf Halbachs Kommentar. Leserbrief, Gesundheitswesen. 2006; 68:1–15.

Mutter J, Curth A, Naumann J, Deth R, Walach H. Does Inorganic Mercury Play a Role in Alzheimer's Disease? A Systematic Review and an Integrated Molecular Mechanism. Journal of Alzheimer's Disease 22 (2010) 357 – 374.

Mutter J, Naumann J, Walach H, Daschner F: Amalgam: eine Risikobewertung unter Berücksichtigung der neuen Literatur bis 2005. Gesundheitswesen. 2005; 67:204 – 216.

Mutter J, Naumann J, Walach H: „Wird jetzt die Amalgamdiskussion neu entdeckt?“ Zahnmedizin Report. 2006; 5:2 – 4.

Mutter J: Is dental amalgam safe for humans? The opinion of the scientific committee of the European Commission. Journal of Occupational Medicine and Toxicology. 2011;6:2.

Mutter J: Ist Amalgam unschädlich? Stellungnahme zur „Münchener Amalgamstudie“. umwelt medizin gesellschaft. 2008;21(3):224 – 229.

Mutter N, Naumann J, Sadaghiani C, Schneider R, Walach H. Alzheimer Disease: Mercury as

pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator. Neuro Endocrinol Lett. 2004 Oct;25(5):331 – 339.

Mutter o. J., Multiple Sklerose und Schwermetalle, Gutachten.

Mutter, Naumann J, Sadaghiani C, Walach H, Drasch G. Amalgam studies: Disregarding basic principles of mercury toxicity. Int. J. Hyg. Environ. Health 207 (2004); 391 – 397

Nascimento MM, Gordan VV, Qvist V, Litaker MS, Rindal DB, Williams OD, Fellows JL, Ritchie LK Jr, Mjör IA, McClelland J, Gilbert GH; Dental Practice-Based Research Network Collaborative Group. Reasons for placement of restorations on previously unrestored tooth surfaces by dentists in The Dental Practice-Based Research Network. J Am Dent Assoc. 2010 Apr;141(4):441-8.

Naumann J, Mutter J: Multiple Sklerose durch Dentalmetalle? Stellungnahme zu den Ausführungen des Landesgesundheitsamts. Schreiben an eine Patientin, 23.02.2007.

Neghab M, Choobineh A, Hassan Zadeh J, Ghaderi E. Symptoms of intoxication in dentists associated with exposure to low levels of mercury. Ind Health. 2011;49(2):249 – 54.

Neubert D. Möglichkeiten der Risikoabschätzung und der präventiven Gefährdungsminimierung. In: Marquardt H, Schäfer S. Lehrbuch der Toxikologie. 2., völlig neu bearbeitete Auflage. Stuttgart 2004, 1209 – 1262.

O. Autor, BMJ (Bundesministerium der Justiz, Hrsg.). Bekanntmachung über Methoden und Maßstäbe für die Ableitung der Prüf- und Maßnahmenwerte nach der Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV). Bundesanzeiger, 51, Nr. 161a, 1999, Bonn.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment, Kalifornien): All OEHHA Acute, 8-hour and Chronic Reference Exposure Levels (chRELs) as on December 18, 2008. Technical Support Document Chronic Reference Exposure Levels Chronic RELs. Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2008/AppendixD1_final.pdf, Seite 214. Zugang: 09.12.2011.

Ollrogge I. Grenzwerte, Richtwerte, Empfehlungen. In: Marquardt H, Schäfer S. Lehrbuch der Toxikologie. 2., völlig neu bearbeitete Auflage. Stuttgart 2004, 1263 – 1299.

Opdam NJ, Bronkhorst EM, Loomans BA, Huysmans MC. 12-year survival of composite vs. amalgam restorations. J Dent Res. 2010 Oct;89(10):1063 – 1067.

Otto M, von Mühlendahl KE. Zur Bedeutung von Grenz- und Richtwerten in der Umweltmedizin. http://www.allum.de/noxe/zur-bedeutung-von-grenz_-und-richtwerten-in-der-umweltmedizin.html. Stand: Dezember 2011. Zugang: 13.04.2012.

Palkovicova L, Ursinyova M, Masanova V, Yu Z, Hertz-Picciotto I. Maternal amalgam dental fillings as the source of mercury exposure in developing fetus and newborn. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2008 May;18(3):326 – 31.

Palotie U. Restorative treatment practices and dentist-related factors. Med. Diss., Helsinki 2009

Pantschev A, Carlsson AP, Andersson L. Retrograde root filling with EBA cement or amalgam. A comparative clinical study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1994 Jul;78(1):101 – 4.

Procházková J, Podzimek S, Tomka M, Kucerová H, Mihaljevic M, Hána K, Miksovský M, Sterzl I, Vinsová J. Metal alloys in the oral cavity as a cause of oral discomfort in sensitive patients. Neuro Endocrinol Lett. 2006 Dec;27 Suppl 1:53 – 8.

Rat der Europäischen Gemeinschaften: Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte. ABl. L 169 vom 12.7.1993, S. 1

Reitemeier B: Materialunverträglichkeiten: Ergebnisse und Erfahrungen interdisziplinärer Diagnostik. ZMK 2009;25:196 – 205.

Ribeiro DA, Marques ME, Salvadori DM. Biocompatibility of glass-ionomer cements using mouse lymphoma cells in vitro. J Oral Rehabil. 2006 Dec;33(12):912 – 917.

RKI (Robert-Koch-Institut): Genetische Polymorphismen (Sequenzvariationen) von Fremdstoff-

metabolisierenden Enzymen und ihre Bedeutung in der Umweltmedizin. Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2004;47:1115–1123

RPA (Risk & Policy Analysts Limited): Risks to Health and the Environment Related to the Use of Mercury Products. Final Report prepared for The European Commission, DG Enterprise. Loddon (UK), 2002.

Schäfer SG, Elsenhans B, Forth W, Schürmann K: Metalle. In: Marquardt H, Schäfer S: Lehrbuch der Toxikologie. 2., völlig neu bearbeitete Auflage. Stuttgart 2004, 763 – 820.

Schiffner U. Zahnkaries. In: Micheelis W, Schiffner U. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Deutscher Zahnarzte Verlag, Köln 2006.

SRU (Rat von Sachverständigen für Umweltfragen, jetzt: Sachverständigenrat für Umweltfragen), Deutscher Bundestag, Drucksache 14/2300, 15. 12. 99. Unterrichtung durch die Bundesregierung. Sondergutachten des Rates von Sachverständigen für Umweltfragen: Umwelt und Gesundheit. Risiken richtig einschätzen. Wiesbaden, 1999.

Stoll S: Allergien in aller Munde? Eine Untersuchung der Epikutantests der Zahn-, Mund und Kieferklinik Freiburg von 1993 bis 2001. Med Diss Freiburg i. Br., 2007.

Sundström A, Bergdahl J, Nyberg L, Bergdahl M, Nilsson LG. Cognitive status in persons with amalgam-related complaints. J Dent Res. 2010 Nov;89(11):1236 – 1240.

Surkan PJ, Wypij D, Trachtenberg F, Daniel DB, Barregard L, McKinlay S, Bellinger DC. Neuropsychological function in school-age children with low mercury exposures. Environ Res. 2009 Aug;109(6):728 – 733.

Sutow EJ, Taylor JC, Maillet WA, Hall GC, Millar M. Existence of an electrically insulating layer in amalgam-containing galvanic couples. Dent Mater. 2008 Jul;24(7):874 – 879.

Sveriges Tandläkarförbund: Schreiben an KEMI (Swedish Chemicals Agency), Stockholm, 20.01.2009, http://www.tandlakarforbundet.se/Global/Bibliotek/remissyttranden/2009/remissvar%20kvicksilverf%c3%b6rbud.pdf

Tang HM, Torabinejad M, Kettering JD. Leakage evaluation of root end filling materials using endotoxin. J Endod. 2002 Jan;28(1):5 – 7.

Theodosopoulou JN, Chochlidakis KM. A systematic review of dowel (post) and core materials and systems. J Prosthodont. 2009 Aug;18(6):464 – 72.

Theodosopoulou JN, Niederman R. A systematic review of in vitro retrograde obturation materials. J Endod. 2005 May;31(5):341 – 9.

Thoma M (1999): Folgeschäden nach alternativmedizinisch motivierten zahnärztlichen Eingriffen. Allgemeinmedizinische, psychosoziale und forensische Aspekte. Zahnärztebl Bayern. 1999 Dez;38(12), http://www.blzk.de/archiv/zbay/12_99/9912s53.html. Zugang: 17.07.2011.

Van Landuyt KL, Nawrot T, Geebelen B, De Munck J, Snauwaert J, Yoshihara K, Scheers H, Godderis L, Hoet P, Van Meerbeek B. How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. Dent Mater. 2011 Aug;27(8):723 – 747.

van Vuuren LJ, Odendaal JS, Pistorius PC. Galvanic corrosion of dental cobalt-chromium alloys and dental amalgam in artificial saliva. SADJ. 2008 Feb;63(1):034 – 038.

Watson GE, Lynch M, Myers GJ, Shamlaye CF, Thurston SW, Zareba G, Clarkson TW, Davidson PW. Prenatal exposure to dental amalgam: Evidence from the Seychelles Child Development Study main cohort. J Am Dent Assoc. 2011 Nov;142(11):1283 – 1294.

WHO (World Health Organization), Petersen PE. Future Use of Materials for Dental Restoration. Report of the meeting convened at WHO HQ, Geneva, Switzerland, 16th to 17th November 2009. Geneva, 2010.

WHO (World Health Organization), Risher JF. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: Human health aspects. Concise International Chemical Assessment Document 50. Geneva, 2003.

Wilson PH, Fisher NL, Bartlett DW. Direct cores for vital teeth--materials and methods used to retain cores in vital teeth. Eur J Prosthodont Restor Dent. 2002 Dec;10(4):157 – 62.

Wojcik DP, Godfrey ME, Christie D, Haley BE. Mercury toxicity presenting as chronic fatigue, memory impairment and depression: diagnosis, treatment, susceptibility, and outcomes in a New Zealand general practice setting (1994 – 2006). Neuro Endocrinol Lett. 2006 Aug;27(4):415 – 23.

Woods JS, Martin MD, Leroux BG, DeRouen TA, Bernardo MF, Luis HS, Leitão JG, Simmonds PL, Echeverria D, Rue TC. Urinary porphyrin excretion in children with mercury amalgam treatment: findings from the Casa Pia Children's Dental Amalgam Trial. J Toxicol Environ Health A. 2009;72(14):891 – 896.

Woods JS, Martin MD, Leroux BG, DeRouen TA, Bernardo MF, Luis HS, Leitão JG, Kushleika JV, Rue TC, Korpak AM. Biomarkers of kidney integrity in children and adolescents with dental amalgam mercury exposure: findings from the Casa Pia children's amalgam trial. Environ Res. 2008 Nov;108(3):393 – 399.

Woods JS, Martin MD, Leroux BG, DeRouen TA, Bernardo MF, Luis HS, Leitão JG, Simmonds PL, Echeverria D, Rue TC 2008: Urinary porphyrin excretion in children with mercury amalgam treatment: findings from the Casa Pia Children's Dental Amalgam Trial. J Toxicol Environ Health A. 2009;72(14):891 – 896.

Yengopal V, Harneker SY, Patel N, Siegfried N. Dental fillings for the treatment of caries in the primary dentition. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD004483.

Zetterqvist L, Hall G, Holmlund A. Apicectomy: a comparative clinical study of amalgam and glass ionomer cement as apical sealants. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991 Apr;71(4):489 – 491.

Zimmermann K: Lymphozytentransformationstest (LTT): Stellenwert in der Diagnostik von Kontaktallergien gegenüber metallischen zahnärztlichen Werkstoffen. Eingehende gutachterliche Stellungnahme, MDK in Bayern. Erstfassung: Dezember 2002. Durchgesehen und ergänzt: Januar 2006. Typoskript.