



BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

(257850)

Bundesministerium
für Gesundheit
und Soziale Sicherung
Postfach 17 02 08
53108 Bonn

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung Bonn	Vorab per Fax
Eing.: 12. Aug. 2005	
Anlg:	
116 - 456038 - 11	

Postanschrift:
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Telefon: (01888) - 307 - 0
(0228) 207 - 30
Telefax: (01888) - 307 - 5207
(0228) 207 - 5207
e-mail: poststelle@bfarm.de

Ihre Zeichen und Nachrichten vom
116-456038-11

Gesch.-Z.: Bitte bei Antwort angeben
922-5541-V-4201

Telefon: (01888) 307 5390

Bonn

i.v. Kf 12/18
Herrn NFW + Herr R. 17/18

Betr.: Amalgam, Schreiben von Prof. Daschner, Dr. Mutter (Universität Freiburg)
vom 29.6.2005

Bezug: Ihr o.g. Erlass

Berichterstatter: Dr. R. Harhammer (WOR)

Zu dem genannten Erlass nehmen wir wie folgt Stellung:

In dem o.g. Schreiben wird die Bewertung des BfArM zu Amalgam kritisiert und dem Amt eine Nicht-Berücksichtigung von Veröffentlichungen, die nach Auffassung der Autoren auf die Schädlichkeit von Amalgam hinweisen, vorgeworfen.

Dies kann nicht nachvollzogen werden. Die Risikobewertung des BfArM zu Amalgam basiert auf der Prüfung des sehr umfangreichen Schrifttums zu diesem Füllungs-
material, wobei natürlich auch Amalgam-kritische Publikationen mit einbezogen
wurden und werden. Unser Fazit, dass nach derzeitigem Kenntnisstand ein eindeutig
positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für ordnungsgemäß und indikationsgerecht
gelegte Amalgamfüllungen existiert, steht in Übereinstimmung mit der Bewertung von
maßgeblichen nationalen und internationalen Fachkreisen. Zu nennen sind die
Arzneimittelkommission Zahnärzte bei der Bundeszahnärztekammer und die
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, aber auch die
Europäische Kommission, die American Dental Association sowie die WHO (siehe
Anlagen 1-3).

In den USA hat kürzlich eine interdisziplinäre Expertengruppe, an der u.a. Vertreter
der FDA und des National Institute of Health beteiligt waren, die einschlägige
Literatur zu Amalgam bewertet und die Ergebnisse im Dezember 2004 veröffentlicht



(Anlage 4). Dort werden die vorliegenden Daten als unzureichend angesehen, um einen Zusammenhang zwischen Amalgamfüllungen und Gesundheitsproblemen zu belegen. Die verschiedenen von Patienten dem Amalgam zugeschriebenen unspezifischen Beschwerden lassen sich nicht auf eine Quecksilber-Belastung aus Amalgam zurückführen.

Bezüglich des Vorwurfes von Daschner und Mutter, die Aussagen des BfArM basierten auf zahnärztlichen nicht-peer-review'ten Zeitschriften wird beispielhaft auf einen Übersichtsartikel von *Clarkson et al.* (2003) in dem unstrittig als renommiert anzusehenden *New England Journal of Medicine* verwiesen, der klar zum Ausdruck bringt, dass die vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse keinen Zusammenhang zwischen Amalgam und neurodegenerativen Erkrankungen, wie M. Alzheimer, M. Parkinson oder Multiple Sklerose, zeigen (Anlage 5).

Im Übrigen scheinen die Autoren mit zweierlei Maß zu messen. Die in der kritisierten BfArM-Stellungnahme angeführte Veröffentlichung von Hostettler und Minder zur Sterblichkeit Schweizer Zahnärzte in der *Schweiz Monatsschr Zahnmed* (2002) wird als „Verbandszeitschrift von Zahnärzteverbänden“ abqualifiziert; die Arbeit von Engel (1998) in der gleichen Zeitschrift dagegen von Mutter et al. (2004) zitiert, d.h. offenbar als aussagekräftig angesehen. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die Arbeit von Engel auf Erfahrungsberichten von 75 Patienten basiert, die zum Großteil eine Verbesserung ihrer sehr heterogenen Symptome nach Amalgamentfernung angaben. Objektivierbare Daten oder ärztliche Befunde werden nicht angeführt, d.h. die Datengrundlage bilden ausschließlich subjektive Patientenangaben. Die Aussagekraft dieser Arbeit wird außerdem noch dadurch relativiert, dass offenbar die meistgenannten Symptome „Migräne“ und „Kopfweg“ bei vielen Patienten bereits vor der Entfernung aller Amalgamfüllungen verschwunden waren.

In ihrem o.g. Schreiben weisen Daschner und Mutter auf Veröffentlichungen hin, „welche negative Effekte von Amalgam auf Zahnärzte finden“. Die Aussagen dieser Arbeiten sind jedoch differenzierter zu betrachten, wie am Beispiel von zwei der angeführten Publikationen (Echeverria et al., 1995 und Ritchie et al., 2002) erläutert werden soll. Echeverria et al. untersuchten aus einer Gruppe von ca. 1500 Zahnärzten mit vorher gemessenen Quecksilber-Urinkonzentrationen letztlich nur 19 Personen mit den höchsten Konzentrationen (durchschnittlich 36 µg/l). Im Vergleich zur Kontrolle hatten diese beim Anmischen des Amalgams signifikant öfter Quecksilber aus dem frischem Material mit einem Tuch ausgepresst sowie Quecksilber beim Anmischvorgang verschüttet. Dies entspricht einer veralteten Verarbeitungsweise mit unnötig hoher Exposition und ist nicht repräsentativ für Länder, einschließlich Deutschland, in denen seit Jahren eine moderne Art der Anwendung (vordosierte Amalgam-Kapseln, maschinelles Anmischen) praktiziert wird. Gleichwohl weist das BfArM in seiner Informationsschrift zu Amalgam auf Maßnahmen zur Reduktion der zahnärztlich-berufsbedingten Quecksilber-Exposition hin.

Ritchie et al. fanden bei schottischen Zahnärzten im Vergleich zu Kontrollpersonen ca. 4 mal höhere Quecksilber-Urinkonzentrationen (allerdings deutlich geringere als Echeverria et al.) sowie einen höheren Anteil an Gedächtnisstörungen. Dabei gaben die älteren Zahnärzte solche Störungen öfter als die Jüngeren an, eine Korrelation

zwischen diesen Störungen und den Quecksilber-Urinkonzentrationen bestand allerdings nicht. Zu berücksichtigen ist auch, dass die Zahnärzte im Durchschnitt älter als die Kontrollpersonen waren. In den psychomotorischen Tests war mal die Kontrollgruppe („Number vigilance“), mal die Zahnarztgruppe („Choice reaction time“) besser; zwischen der Zahl der Amalgamfüllungsflächen bei Zahnärzten oder den Kontrollen und den Testergebnissen bestand keine Assoziation. Aus ihren Daten schlussfolgern Ritchie et al., dass die gefundenen Unterschiede nicht direkt auf Quecksilber zurückgeführt werden können, berufsbedingte grenzwertüberschreitende Expositionen ($> 25 \mu\text{g}/\text{m}^3$, entspr. $30 \mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin) aber zu vermeiden sind. Es ist zu erwähnen, dass schätzungsweise 450-530 Amalgamflächen nötig wären, um diesen Wert zu erreichen (Schmalz und Arenholt-Bindslev, 2005).

Des Weiteren wird von Daschner und Mutter eine schwedische Literaturstudie von Berlin (2003) angeführt, der Veröffentlichungen aus den Jahren 1997-2002 zugrunde liegen. Im Fazit kommt der Autor zu der Schlussfolgerung: *„...amalgam must be considered to be an unsuitable material for dental restoration.“* und gibt als relevante Zielorgane für Quecksilber das Immunsystem, die Schilddrüse und die Retina an. Die von Berlin gezogene Schlussfolgerung ist nach unserer Auffassung durch das in der Literaturstudie diskutierte Erkenntnismaterial nicht gerechtfertigt.

Es werden unter dem Punkt *„Autoimmunerkrankungen“* drei Studien zur Frage Amalgam/Multiple Sklerose (MS) aufgeführt, die alle zu dem Ergebnis kommen, dass kein Zusammenhang zwischen einem Risiko für MS und der Anzahl oder Tragedauer von Amalgamfüllungen besteht (Bangsi et al., 1998; Casetta et al., 2001; McGrother et al., 1999). Auf Seite 24 der Literaturstudie wird die Frage Amalgam/Immunsystem wie folgt relativiert: *„The most probable side-effect of amalgam seems to be a reaction mediated by the immune system ... Mercury is not the only environmental factor that provokes an immune-system-mediated reaction. Other metals and organic molecules can also induce such reactions in sensitive individuals.“* Gleiches gilt für die Frage Amalgam/Schilddrüse: *„In this case, too, the information available is insufficient to permit assessment of whether there is a risk of amalgam causing thyroid disease.“* (Seite 21).

Bezüglich der Studie von Berlin liegt eine Stellungnahme deutscher Fachkreise vor, die als Anlage 6 beigefügt ist.

Mutter et al. stellen in ihrer Übersichtsarbeit in *Gesundheitswesen* (67: 204-216, 2005) ausführlich ihre Amalgam-kritische Sichtweise dar und führen als mögliche Nebenwirkungen des Füllungsmaterials Nierenerkrankungen, oxidative Belastung, Autoimmunerkrankungen, M. Alzheimer, Autismus, lichenoidale Reaktionen, Infertilität, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Multiple Sklerose an. Ohne diese Literaturübersicht bisher in allen Details bewertet zu haben, lassen sich doch erhebliche Mängel feststellen. So werden von den Autoren bestimmte Veröffentlichungen hinsichtlich ihrer Aussagekraft für Amalgam fehlinterpretiert, publizierte kontrollierte Amalgam-Studien in unzutreffendem Maße in Frage gestellt und falsche Aussagen getroffen.

Letzteres betrifft die Informationsschrift des BfArM zu Amalgam, zu der Mutter et al. (Seite 211, linke Spalte) ausführen, dass dort „fälschlicherweise der Eindruck erweckt“ würde, „dass nur 3% Hg in Amalgamfüllungen enthalten seien (statt > 50%)“. Es stellt sich die Frage, ob die Autoren die Informationsschrift des BfArM überhaupt gelesen haben. Dort heißt es unter der Frage 1 (Stand August 2003): „Amalgame entstehen durch das Vermischen von jeweils etwa 50 % eines Legierungspulvers und Quecksilber zu einer plastischen Masse, die nach kurzer Zeit erhärtet. ... Das Legierungspulver gamma-2-freier Amalgame enthält mindestens 40 % Silber, maximal 32 % Zinn, maximal 30 % Kupfer, maximal 3 % Quecksilber und maximal 2 % Zink.“ bzw. in der neuesten Version vom Januar 2005 „Zahnärztliches Amalgam entsteht durch das Vermischen von jeweils etwa 50 % eines Legierungspulvers und Quecksilber zu einer plastischen Masse, die nach kurzer Zeit erhärtet. Aufgrund der werkstofflichen Eigenschaften wird empfohlen, ausschließlich ein Legierungspulver für sogenannte gamma-2-freie Amalgame, welches mindestens 40 % Silber, maximal 32 % Zinn, maximal 30 % Kupfer, maximal 5 % Indium, maximal 3 % Quecksilber und maximal 2 % Zink enthält, zu verwenden. Der Quecksilbergehalt einer Amalgamfüllung liegt somit bei ca. 50 %.“

Als Beispiel für eine Fehlinterpretation ist die Aussage von Mutter et al. zu Selen (Seite 207, linke Spalte) zu nennen: „Quecksilber aus Amalgam kann einen möglichen Selenmangel auslösen oder verstärken...“. Aus toxikologischer Sicht ist Selen deshalb von Interesse, weil dessen Bindungsaffinität zu Quecksilber hoch ist und biologisch inerte Quecksilber/Selen/Protein-Komplexe entstehen. Mutter et al. begründen ihre Behauptung mit zwei Veröffentlichungen: Kosta et al. (1975) verglichen bei Quecksilberminen-Arbeitern und Kontrollpersonen postmortal die Konzentrationen von Quecksilber und Selen in verschiedenen Organen und fanden für die Exponiertengruppe ein molares Verhältnis von nahezu 1:1. Die Kontrollgruppe hatte um Zehnerpotenzen geringere Quecksilber-Konzentrationen. Interessanterweise war die Quecksilber-Konzentration in der Minenumgebung ca. 100 mal höher als die von Selen (Staub-, Bodenanalysen), so dass Kosta et al. eine Selen-Koakkumulation als autoprotektiven Effekt vermuten. Drasch et al. (2000) untersuchten Autopsie-Proben von 133 Personen ohne berufliche Quecksilber-Exposition (40 ohne Amalgam, 18 mit mehr als 8 Amalgamfüllungen). Ein Vergleich der Selen- und Quecksilber-Medianwerte zeigte einen deutlichen Selenüberschuss (renaler Cortex: ca. 9 x mehr; cerebraler Cortex ca. 29 x mehr; Hypophyse ca. 42 x mehr). Die o.g. Behauptung von Mutter et al. wird somit als nicht gerechtfertigt angesehen.

Auch in dem Abschnitt zu Multipler Sklerose werden zitierte Literaturstellen nicht korrekt wiedergegeben. Während Mutter et al. feststellen: „Es konnte ein nicht signifikanter Zusammenhang zwischen Kariesinzidenz und Anzahl der Amalgamfüllungen mit dem MS-Risiko gefunden werden.“ verneinen die beiden dazu zitierten Publikationen eindeutig einen Zusammenhang von Amalgam und MS: Bangsi et al., 1998: „Neither the number nor the duration of exposure to amalgams supported an increased risk of MS.“ (143 MS Patienten, 128 Kontrollen). Casetta et al., 2001: „This case-control study failed to demonstrate an association between either the number of dental amalgam fillings or the duration of exposure to mercury amalgam and MS.“ (132 MS Patienten, 423 Kontrollen).

Die von Mutter et al. zu den im Schrifttum vorliegenden kontrollierten Amalgamstudien vorgebrachte Kritik (Seite 210) ist nach unserer Auffassung spekulativ und nicht gerechtfertigt.

Selbst wenn in dieser oder jener Kontrollgruppe Personen früher Amalgamfüllungen gehabt haben sollten, sind toxiko-kinetische Aspekte bzw. die Mechanismen der Detoxifikation zu berücksichtigen. Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass eine Relation zwischen Anzahl und Flächen von Amalgamfüllungen und der Quecksilberkonzentration im Urin besteht. Nach Entfernung von Amalgam kommt es zu einem Absinken der Konzentrationen bis zu Werten, die denen von Personen ohne Amalgam entsprechen; Sandborgh-Englund et al. (*J. Dent. Res.* 1998) fanden eine durchschnittliche Halbwertszeit von 46 Tagen. Die Untersuchungen zeigen aber zugleich, dass verschiedene Kompartimente bzw. Organ-Depots mit unterschiedlichen Ausscheidungs-Kinetiken vorliegen. Für den größten Teil des resorbierten Quecksilbers beträgt die Halbwertszeit wenige Tage oder Wochen, für einen geringen Teil Jahre. Es ist zu vermuten, dass diejenige Quecksilberform mit langer biologischer Halbwertszeit das biochemisch inaktive Quecksilber-Selenit ist (Schmalz und Arenholt-Bindslev, 2005). Mutter et al. scheinen dagegen von einer irreversiblen Organ-Akkumulation des Quecksilbers mit einer persistierenden toxischen Wirkung auszugehen, wofür es keine begründeten Hinweise gibt.

Außerdem ist auf das einheitliche Gesamtbild dieser kontrollierten Studien hinzuweisen; in keiner ergaben sich Hinweise auf Amalgam als mögliche Ursache von Symptomen oder Erkrankungen. Bei Bedingungen wie von Mutter et al. vermutet (Personen der Kontrollgruppe könnten früher Amalgamfüllungen gehabt haben) wäre eher ein heterogenes Ergebnisbild zu erwarten. Insofern sind die vorliegenden kontrollierten Studien durchaus als wichtiges Erkenntnismaterial zu werten und erheblich valider als anekdotische Berichte über eine „Heilung“ nach Amalgamentfernung.

Gleichwohl werden wir die Veröffentlichung von Mutter et al. ausführlich mit Fachkreisen diskutieren und haben sowohl die Arzneimittelkommission Zahnärzte und die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde als auch die Gesellschaft für Toxikologie in der DGPT um Stellungnahme gebeten (Anlage 7).

Es muss festgestellt werden, dass die Risikobewertung von Mutter et al. zu Amalgam als nicht überzeugend anzusehen ist. Obwohl viele 100 Millionen Füllungen gelegt wurden und in den zurückliegenden Jahrzehnten (andere Art der Verarbeitung, umfassendere Indikationsgebiete, schlechtere Therapiealternativen) die Quecksilber-Belastung aus Amalgam mit hoher Wahrscheinlichkeit deutlich über der heute in Deutschland anzunehmenden lag, gibt es bislang keine begründeten Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Amalgamfüllungen und Allgemeinerkrankungen. Im Unterschied zu dem relativ klar definierten Symptombild der (klassischen) chronischen Quecksilber-Intoxikation lässt sich ein solches für eine „low dose“ Quecksilber Exposition aus Amalgam nicht erkennen. Bislang konnte keine Beziehung zwischen Amalgamfüllungen und bestimmten Symptomen/Symptomkomplexen, die als mögliche Kriterien zur Identifizierung besonders „Amalgam-sensitiver“ Patienten dienen könnten, festgelegt werden. Mutter et al. weisen in ihrer Übersichtsarbeit auf

die Unterschiede individueller Reaktionen auf Toxine hin („nicht jeder Raucher entwickelt einen Lungentumor“). Bei einem Vergleich von Amalgam mit Rauchen (oder Alkohol) finden sich im Gegensatz zu dem Füllungsmaterial bei den beiden Letztgenannten jedoch wissenschaftlich gut charakterisierte Symptomkomplexe.

Trotz des in Expertenberichten allgemein anerkannten geringen Risikos einer fachgerechten Anwendung von Amalgam stellt das Fehlen von begründeten Hinweisen für eine Gefährdung keinen Beweis für eine Nicht-Gefährdung dar (was wahrscheinlich für alle Medizinprodukte oder Arzneimittel gilt). So schließt eine ausgewogene Nutzen-Risiko-Bewertung zu Amalgam Maßnahmen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes (siehe Informationsschrift des BfArM zu Amalgam) mit ein. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass eine Nutzen-Risiko-Abwägung von Amalgam stets gegen andere Restaurationsmaterialien und nicht den gesunden Zahn vorzunehmen ist.

Mit der Entwicklung moderner Komposit-Kunststoffe und der entsprechenden Adhäsivtechniken hat die Bedeutung des Amalgams in Deutschland stark abgenommen und wird aller Erwartung nach weiter abnehmen. Als wichtiges Beispiel für eine Weiterentwicklung ist die minimal-invasive Füllungstherapie mit Kompositen zu nennen, bei der kleinere Defekte kavitätenunabhängig und damit substanzschonender als mit Amalgam versorgt werden können (Anlage 8).



Prof. Dr. R. Kurth

Anlagen