

Pharmazeutischer Unternehmer
(siehe Verteiler)

Hauptsitz und Postanschrift
Seestr. 10
D-13353 Berlin
Telefon: (030) 45 48-30
Telefax: (030) 45 48-32 07

Nachrichtlich:
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom	Gesch.-Z.: Bitte bei Antwort angeben	Telefon: (030) 4548-30	Berlin
	G V 76-A 459- 1672/95	3390	31.03.1995

Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II
hier: Gamma-2-freie Amalgame als zahnärztliche Füllungswerkstoffe
(Arzneimittel siehe Anlage)

Unser Schreiben G V 76-A 459-2363/94 vom 29.06.1994

B E S C H E I D

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungen für die o. g. Gamma-2-freien Amalgame als zahnärztliche Füllungswerkstoffe werden mit Wirkung vom 01. Juli 1995 wie folgt geändert:

1. Der Abschnitt "**Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften. Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit**" der Fachinformation ist wie folgt zu formulieren:

"Pharmakologische Eigenschaften"

Ausgehärtetes Amalgam ist eine Legierung des Quecksilbers mit anderen Metallen und besteht aus unterschiedlichen intermetallischen Phasen. Amalgamfüllungen geben neben elementarem Quecksilber auch Bestandteile wie Cu_6Sn_5 , SnO , $\text{Sn}(\text{OH})\text{Cl}$ und $\text{CuCl}_2 \cdot 3\text{Cu}(\text{OH})_2$ ab.

Pharmakokinetik:

Die folgenden Angaben beziehen sich auf Quecksilber, das während der Verarbeitung, des Tragens oder Entfernens von Amalgamfüllungen als metallisches (flüssiges bzw. dampfförmiges) und ionisiertes Quecksilber freigesetzt wird.



Außenstellen

Genthiner Straße 38
D-10785 Berlin
Telefax: (030) 45 48 - 52 10

Oudenerstraße 16-20
D-13347 Berlin
Telefax: (030) 45 48 - 41 33

Werner-Voß-Damm 62
D-12101 Berlin

General-Pape-Straße 62-66
D-12101 Berlin
Telefon: (030) 780 07 - 0
Telefax: (030) 780 07 - 392

Platz der Luftbrücke 1-3
D-12101 Berlin
Telefon: (030) 690 01 - 0
Telefax: (030) 690 01 - 200

Die Ursachen interindividueller Unterschiede der Quecksilberfreisetzung und -resorption bei im Prinzip gleicher Amalgamversorgung sind weitgehend ungeklärt.

Die WHO schätzt die Menge an Quecksilber, die täglich aus Amalgamfüllungen freigesetzt wird, auf 3,8 µg bis 21 µg, davon werden pro Tag ca. 3 µg bis 17 µg resorbiert. Die zusätzliche Aufnahme von Quecksilber aus Amalgamfüllungen errechnet sich danach auf maximal das 6,5fache der durchschnittlichen Aufnahme von 2,61 µg pro Tag aus anderen Quellen (WHO (1991)).

Metallisches Quecksilber wird im Verdauungstrakt zu weniger als 1 % aufgenommen. Die gastrointestinale Resorptionsrate für Quecksilberionen (Hg_2^{2+} und Hg^{2+}) beträgt zwischen 7 % und 10 %.

Dampfförmiges Quecksilber wird über die Lungen zu ca. 80% resorbiert. Für die Vermutung, daß es einen direkten Transport von Quecksilberdampf über die Nasenschleimhaut in das Gehirn gibt, liegen keine ausreichenden Belege vor.

Im Organismus wird Quecksilber oxidiert, teilweise wieder reduziert und zu geringen Teilen auch im Dickdarm methyliert. Quecksilber hat eine Affinität zu Sulfhydrylgruppen-tragenden Verbindungen wie Albumin, Glutathion, oder Cystein. In verschiedenen Organen wird Quecksilber an das metallbindende Protein Metallothionein gebunden und akkumuliert.

Ionisiertes Quecksilber ist nicht lipidlöslich und durchdringt nicht die Blut-Hirn-Schranke. Es reichert sich in parenchymatösen Organen wie der Leber und insbesondere den Nieren an.

Dampfförmig aufgenommenes Quecksilber ist dagegen lipophil und passiert die Blut-Hirn-Schranke. In Teilen des Gehirnes kann es akkumulieren.

Dampfförmig aufgenommenes oder ionisiertes Quecksilber passiert die Placenta-Barriere.

Die Halbwertszeit für Quecksilber im Gehirn beträgt mehr als 1 Jahr, in anderen Organen 40 bis 60 Tage. Die Ausscheidung von Quecksilber erfolgt renal, fäkal und durch die Ausatemluft.

Zähneputzen und Kauen mit Kaugummi führen zu einer signifikanten Erhöhung der Quecksilberwerte in der Ausatemluft und im Speichel. Aufgrund unterschiedlicher Prüfbedingungen ist ein Vergleich der Meßwerte jedoch erschwert.

Es gibt Hinweise, daß sog. Amalgamtätowierungen der Gingiva oder Mundschleimhaut, die durch Amalgampartikel bzw. Korrosionsprodukte verursacht werden, in Abhängigkeit von der Größe der Partikel Quecksilber freisetzen können.

Akute Toxizität:

Während des Legens, in den ersten Tagen nach dem Legen sowie beim Entfernen von Amalgamfüllungen wird Quecksilberdampf freigesetzt. Vorübergehend können erhöhte Quecksilberkonzentrationen in Speichel, Blut und Urin gemessen werden.

Die WHO (1976) gibt als untere Werte 35 µg/l Blut bzw. 150 µg/l Urin an, ab welchen man bei empfindlichen Personen mit unspezifischen Symptomen einer Quecksilbereinwirkung rechnen kann. Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes schlägt die WHO (1980) Grenzwerte von 12,5 µg Hg/l Blut und 50 µg/l Urin vor. Ab 50 µg /l Urin können erste biologische Wirkungen in den Nieren (wie erhöhte Enzym- und Eiweißausscheidung) beobachtet werden. 1991 stellt die WHO fest, daß eine Exposition mit Quecksilberdampf im Bereich von 25 bis 80 mg/m³, welcher einer Quecksilberbelastung im Urin von 30 bis 100 µg Hg/g Kreatinin entspricht, "die Inzidenz gewisser weniger schwerwiegender toxischer Effekte, die nicht zu manifester klinischer Beeinträchtigung führen, erhöht": Hiernach ergibt sich für die Quecksilberkonzentration im Urin ein Grenzwert ("lowest observed effect level" (LOEL)) von 30 µg Hg/g Kreatinin. Nach den vom Bundesgesundheitsamt 1987 definierten Bewertungskriterien für Quecksilber können Gesundheitsgefährdungen ab einer Quecksilberkonzentration von 10 µg/l Blut bzw. 20 µg/l Urin nicht ausgeschlossen werden (KRAUSE, C. et al. in: Schr.-Reihe Verein WaBoLu 74, 105 (1987)).

Chronische Toxizität:

Bei einer chronischen Aufnahme von anorganischen Quecksilberverbindungen sind als kritische Organe das Gehirn, die Leber und insbesondere die Nieren zu nennen.

Die in diesen Organen gefundenen Quecksilberkonzentrationen sowie der Quecksilbergehalt in Speichel, Blut und Urin korrelieren mit der Anzahl der Amalgamfüllungen bzw. Füllungsflächen.

Experimentell konnte in verschiedenen Tierstudien nach dem Legen von Amalgamfüllungen Quecksilber in den genannten Organen nachgewiesen werden. Hohe Quecksilber-Werte (z. B. 1,86 mg/Niere beim Schaf) korrelierten nicht mit klinischen Symptomen.

In verschiedenen Untersuchungen im Nierengewebe von Verstorbenen lag der Bereich der Quecksilberkonzentrationen zwischen 1,4 µg/kg (0 bis 2 Amalgamfüllungen) und 1576 µg/kg (10 und mehr Amalgamfüllungen).

Verschiedene Untersuchungen am menschlichen Gehirn haben Quecksilberwerte z. B. im Bereich von 1,3 µg/kg (1,5 bis 4 okklusale Amalgamflächen) bis 57 µg/kg (10 und mehr Amalgamfüllungen) ergeben.

Bei Personen mit Amalgamfüllungen wurden im Vergleich zu Personen ohne Amalgamfüllungen höhere Quecksilberkonzentrationen in Blut und Urin gemessen: Bei mehr als 10 Amalgamfüllungen lagen die geometrischen Mittelwerte bei 0,61 µg Hg/l Blut bzw. 1,45 µg Hg/l Urin. Demgegenüber wiesen Personen ohne Amalgam-

füllungen Quecksilberkonzentrationen von durchschnittlich 0,46 µg/l Blut bzw. 0,28 µg/l Urin auf ¹⁾).

Reproduktionstoxikologie:

Quecksilber und seine Verbindungen werden diapläzentar übertragen und gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Postmortale Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, daß die Höhe der Quecksilberbelastung in Organen von Foeten (z. B. Leber) und Neugeborenen (z. B. Niere) im Zusammenhang mit der Zahl der Amalgamfüllungen der Mutter steht. Makroskopische Gewebeveränderungen dieser Organe wurden jedoch nicht gefunden.

Auch aus tierexperimentellen und epidemiologischen Untersuchungen gibt es keinen begründeten Verdacht, daß diese Belastung zu pränatalen oder postnatalen Gesundheitsschädigungen führt."

2. Der Abschnitt "**Anwendungsgebiete**" der **Gebrauchs- und Fachinformation** ist wie folgt zu formulieren:

"Amalgamfüllungen dürfen nur für okklusionstragende Füllungen im Seitenzahnbereich (Klasse I und II) eingesetzt werden, und nur dann, wenn andere plastische Füllungswerkstoffe nicht indiziert sind und andere Restaurationstechniken nicht in Frage kommen. *Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes sollte die Zahl der Amalgamfüllungen für den einzelnen Patienten so gering wie möglich sein, da jede Amalgamfüllung zur Quecksilberbelastung des Menschen beiträgt.*"

3. Im Abschnitt "**Gegenanzeigen**" der **Gebrauchs- bzw. Fachinformation** ist der Satz

"Amalgam ist nicht geeignet zur retrograden Wurzelfüllung." wie folgt zu ersetzen:

"Amalgam ist nicht geeignet

- für retrograde Wurzelfüllungen

- *als Material für Stumpfaufbauten zur Aufnahme von Kronen oder Inlays*

- *als Füllungsmaterial in gegossenen Kronen;*

bei okklusalem oder proximalem Kontakt mit vorhandenem gegossenen Zahnersatz sollte keine neue Amalgamfüllung gelegt werden."

4. In den Abschnitt "**Gegenanzeigen**" der Gebrauchsinformation sowie in den Abschnitt "**Verwendung bei Schwangerschaft und**

¹⁾ Die angegebenen geometrischen Mittelwerte entsprechen den vorläufigen noch nicht veröffentlichten Ergebnissen des 2. Umwelt-Survey zu Quecksilber für die Bundesrepublik Deutschland 1990/92 (Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes)

Stillzeit" der Fachinformation ist folgender Text aufzunehmen:

"Aufgrund der Exposition des Feten gegenüber Quecksilber aus den Amalgamfüllungen der Mutter sollte aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes keine bzw. keine weitere Anwendung in der Schwangerschaft erfolgen.

Alternativmaterialien sollten nach Möglichkeit den Vorrang haben.

Da durch das Entfernen von Amalgamfüllungen zusätzlich Quecksilber freigesetzt wird, sollten klinisch einwandfreie Amalgamfüllungen, insbesondere während der Schwangerschaft, nicht entfernt werden.

Nach derzeitigem Stand des Wissens gibt es keinen Beleg, daß die Belastung des Feten mit Quecksilber aus den Amalgamfüllungen der Mutter gesundheitliche Auswirkungen auf das Kind hat.

5. Im Abschnitt "**Nebenwirkungen**" der Gebrauchs- und Fachinformation ist der bisherige Satz

"Nach dem Legen oder Entfernen von Amalgamfüllungen kommt es kurzfristig zu einem geringen Anstieg der Quecksilberkonzentration im Blut oder Urin."

wie folgt umzuformulieren:

"Nach dem Legen oder Entfernen von Amalgamfüllungen kommt es vorübergehend zu einer Erhöhung der Quecksilberkonzentration im Blut und Urin."

Der Satz "Hiermit ist kein gesundheitliches Risiko verbunden." ist zu streichen.

6. In den Abschnitt "**Art und Dauer der Anwendung**" der Gebrauchs- und Fachinformation ist als letzter Absatz aufzunehmen:

"Durch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen bei der Entfernung von Amalgamfüllungen, wie den Einsatz eines Absauggerätes, eines Kofferdams, ausreichende Sprayzufuhr, Lüften der Praxisräume, vorschriftsmäßige Entsorgung von Amalgamresten u. a. kann die Belastung für den Patienten und das Personal reduziert werden."

Begründung:

Die Anordnung beruht auf den Bestimmungen des § 28 Abs. 1 sowie Abs. 2 Ziff. 2 und 2a des Arzneimittelgesetzes vom 24.08.1976 (BGBl. I S. 2445), zuletzt geändert durch das Fünfte Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 09.08.1994 (BGI. I S. 2071) - AMG -.

Die Anordnung der o. g. Maßnahmen ist nach den hier vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen und nach Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen geboten, damit in geeigneter Weise über die möglichen Risiken der Anwendung von Gamma-2-freien Amalgamen als zahnärztliche Füllungswerkstoffe informiert wird.

Mit der Anordnung zu 1. werden die Informationen in der Fachinformation über die pharmakologischen Eigenschaften von Amalgamen an den gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse angepaßt.

Die Angaben bzw. Hinweise der Anordnungen unter 2. bis 6. sind zur umfassenden Information des Zahnarztes und Patienten erforderlich, um bei der Anwendung von Gamma-2-freien Amalgamen eine Gefährdung der Gesundheit gemäß § 28 Abs. 2, Nr. 1. a) AMG zu verhüten.

Die Anordnung zu 3. tragen dem Rechnung, daß Maßnahmen, welche zu einer Steigerung von Korrosionsvorgängen zwischen Amalgamen und anderen Legierungen führen, abzulehnen sind.

Die Anordnung zu 4. beruht auf der Begründung unseres o. g. Anhörungsschreibens vom 29.06.1994, in der u. a. nachgewiesen wird, daß

- bei allen Neugeborenen (0 bis 10 Wochen) die Quecksilberkonzentrationen in der Niere um den Faktor 3 gegenüber den fetalen Werten zunehmen. Bei den Kindern von Müttern mit nur 0 bis 2 Amalgamfüllungen nimmt die Quecksilberkonzentration in der Niere im Verlauf des ersten Lebensjahres nicht mehr zu, während sie bei den Kindern von Müttern mit 3-10 bzw. > 10 Amalgamfüllungen auf das Zehnfache der fetalen Werte ansteigen.
- in allen Altersstufen vereinzelte Individuen extreme Belastungen insbesondere in der Niere aufweisen:
Bei Neugeborenen (0 bis 10 Wochen) wurde einmal eine Quecksilberkonzentration von > 500 µg/kg Niere gemessen. Bei Säuglingen (11-50 Wochen) wurden derart hohe Werte viermal bestimmt; der höchste Wert betrug 2.543,8 µg Hg/kg.
- ein No Observed Effect Level (NOEL) sowie ein LOWEST Observed Level (LOEL) für die Quecksilberkonzentration in der Großhirnrinde bzw. in der Niere von Feten und Babys nach derzeitigem Stand des Wissens bislang nicht festgelegt wurde.
- die Quecksilber-bedingte Glomerulonephritis im Tierexperiment auf immunologischen Prozessen beruht (DRUET et al. (1977); BERNAUDIN et al. (1982)).
Auch beim Menschen wird eine immunologische Komponente bei dem durch Quecksilber hervorgerufenem nephrotischen Syndrom angenommen (FRIBERG et al. (1990)). Bei diesen immunologischen Prozessen sind individuelle Empfindlichkeitsunterschiede möglich.

Da Quecksilber im Organismus kumuliert, können aufgrund erhöhter Belastungen biologische Veränderungen entstehen, die insbesondere in Sorge um die nachfolgende Generation zur Verhütung gesundheitlicher Risiken vermieden werden müssen.

Die Prüfung und Bewertung der Stellungnahmen zu den Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation der Gamma-2-freien Amalgame hat keine toxikologisch relevanten Gesichtspunkte ergeben, die es rechtfertigen würden, inhaltlich von den vorgesehenen Maßnahmen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte abzuweichen.

Die eingegangenen Stellungnahmen beziehen sich im wesentlichen auf den Text, der in den Abschnitt "Gegenanzeigen" der Gebrauchsinformation sowie in den Abschnitt "Verwendung bei Schwangerschaft und

Stillzeit" der Fachinformation aufgenommen werden soll:

- In den Stellungnahmen wird u. a. dargelegt, daß eine erhöhte Mißbildungsrate bei Kindern von zahnärztlichem Personal, welches aufgrund der beruflichen Exposition mit Quecksilber weit höhere Belastungswerte im Blut bzw. Urin aufweist, nicht beobachtet wurde (Ericson und Källen, 1989). Ferner wird vorgebracht, daß es keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen bei Zahnärztinnen gebe (Sunby und Dahl, 1994).

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte teilt die Ansicht, daß es keinen begründeten Verdacht für einen Zusammenhang zwischen dem Legen oder Tragen von Amalgamfüllungen bei Frauen und Mißbildungen bzw. Fertilitätsstörungen gibt.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte weist darauf hin, daß die Frage nach dem Auftreten von Mißbildungen oder Fertilitätsstörungen durch Amalgamfüllungen nicht Gegenstand der von DRASCH durchgeführten Studie war.

- In den Stellungnahmen wird zum Ausdruck gebracht, daß nach den Angaben der WHO (1991) tierexperimentell sowohl neurale als auch renale schädliche Quecksilberwirkungen erst bei Hg-Werten von 50 bis 100 µg/l Urin bzw. mindestens 30 µg/l Blut gefunden werden. Dieses trifft jedoch nicht zu; vielmehr konstatiert die WHO, daß "eine Exposition entsprechend einem Bereich von 30 bis 100 µg Hg/g Kreatinin die Inzidenz gewisser weniger schwerwiegender toxischer Effekte erhöht, die nicht zu manifester klinischer Beeinträchtigung führen" (WHO, 1991, Seite 111). In diesem Zusammenhang wird auf die Arbeiten von PIIKIVI und TOLONEN (1989) sowie von BUCHET et al. (1980) verwiesen, die eine EEG-Verlangsamung bei 19,3 +/- 12,3 µg/l Quecksilber bzw. eine vermehrte Ausscheidung von β-Galaktosidase bei 20 µg /l Quecksilber im Urin feststellten.
Ferner erinnern wir daran, daß nach den vom Bundesgesundheitsamt 1987 definierten Bewertungskriterien für Quecksilber Gesundheitsbeeinträchtigungen ab einer Quecksilberkonzentration von 10 µg/l Blut bzw. 20 µg/l Urin nicht ausgeschlossen werden können (Krause, C. et al., 1987).
- In dem zitierten Gutachten von HALBACH wird die Möglichkeit einer erhöhten Empfindlichkeit des frühkindlichen Organismus gegenüber Quecksilber aufgrund der Untersuchungsergebnisse von GOTELLI et al. (1985) ausgeschlossen.
Es handelt sich hierbei jedoch um eine Studie zur subakuten Toxizität von Phenyl-Quecksilber. Der Rückschluß von LOEL-Werten aus subakuten auf solche aus chronischen Intoxikationen - wie sie im Niedrigdosisbereich durch Amalgamfüllungen auftreten können - ist nicht zulässig; letzere liegen weitaus niedriger.
In der genannten Studie wird ferner die Altersverteilung der untersuchten Kinder nicht angegeben, so daß auch keine Rückschlüsse auf LOEL-Werte für die Niere des frühkindlichen Organismus gezogen werden können.

Bei der Modellrechnung zur Bestimmung des Quotienten aus Urinausscheidung und Nierenbelastung in HALBACHs Gutachten wird aufgrund der Studien von CLARKSON (1988b) und MAGOS (1993) ein Quotient von 1:450 verwendet. Abgesehen davon, daß nicht begründet wird, warum andere Literaturdaten nicht berücksichtigt wurden, läßt sich der Quotient von 1:450 aus den in der Tabelle 3 und 4 zusammengestellten Daten nicht ableiten:

Der Quotient für Amalgamträger beträgt hier 1:227 bzw. für Nichtamalgamträger 1:72. Der Schluß, daß die in der Veröffentlichung von DRASCH beschriebenen Quecksilber-Organkonzentrationen "mindestens 100mal niedriger" sind als jene, die bei Erwachsenen zu Nierenfunktionsstörungen führen, ist daher nicht zulässig.

- In den Stellungnahmen wird ferner dargelegt, daß innerhalb der einzelnen Amalgamstudien die Blut- und Urinwerte der Amalgamträger gegenüber denen der Kontrollpersonen stets erhöht seien, daß diese Erhöhung allerdings beim Vergleich mit den Werten aus Studien, in denen Amalgamträger nicht spezifiziert waren, nicht mehr erkennbar sei. Dies zeige, daß die amalgambedingte Zunahme der Quecksilberkonzentration sich nur bei Methodengleichheit und Trennung vom Hintergrundwert abhebt bzw. anderenfalls im Hintergrundrauschen verschwindet.

Diese Aussagen stellen unseres Erachtens keine Argumente für eine fehlende Relevanz der Amalgam-Exposition dar, da natürlich der direkte Vergleich zwischen Amalgamträgern und Nicht-Amalgamträgern am aussagekräftigsten ist.

- Bezüglich der Studie von DRASCH wird in den dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vorliegenden Stellungnahmen eingewendet, daß

- a) Kinder von Müttern mit unbekanntem Amalgamstatus in die Analyse einbezogen wurden,
- b) Kinder von Müttern mit 3 bis 9 Amalgamfüllungen nicht berücksichtigt worden seien,
- c) es toxikologisch unüblich sei, die höchstbelastete Gruppe mit der am geringsten belasteten Gruppe zu vergleichen.

Dem ist entgegenzuhalten, daß die Belastung der Kinder im Alter von 11 - 50 Wochen auch dann als signifikant erhöht gefunden wird, wenn diese Einwände berücksichtigt werden.

Dieses zeigt die folgende Darstellung der Werte der Quecksilberkonzentrationen in der Niere (ng/g) der Kinder im Alter von 11 bis 50 Wochen in Abhängigkeit von der Anzahl der Amalgamfüllungen der Mütter:

	0-2 Füllungen	> 2 Füllungen
arithm. Mittelwert	37.14	105.92
Bereich	16.40 - 75.90	15.80-236.40
n (Anzahl der Werte)	9	24

95%-Konfidenzintervall für die Differenz: 17.95 bis 119.61
t = 2.760 bei 31 Freiheitsgraden; p = 0.010

Zum Vergleich die Auswertung des Quecksilbergehaltes in der Niere der Kinder von Müttern mit 0-2 Amalgamfüllungen mit dem der Kinder von Müttern mit mehr als 9 Amalgamfüllungen:

	0-2 Füllungen	>9 Füllungen
arithm. Mittelwert	37.14	107.36
Bereich	16.40 - 75.90	15.90 - 236.40
n (Anzahl der Werte)	9	9

95%-Konfidenzintervall für die Differenz: -121.00 bis -19.44

t = -2.932 bei 16 Freiheitsgraden; p = 0.010

Eine vermehrte Aufnahme von Quecksilber mit der Nahrung aus entwicklungsphysiologischen Ursachen (z. B. vorübergehende postnatale Erhöhung der gastrointestinalen Resorption und reduzierte Ausscheidung von Methylquecksilber über die Galle) kann für die gefundenen Unterschiede nicht maßgeblich sein, da sie sich bei Kindern von Müttern mit 0-2 Amalgamfüllungen und bei Kindern von Müttern mit mehr als 2 Amalgamfüllungen gleich auswirken müßte.

- Aus den Daten von DRASCH ist auch nicht abzuleiten, daß "die postnatal zunehmende Quecksilberkonzentration in den Nieren dieser Kinder mit einem Maximum in den ersten zwei Lebensjahren später weit unter den Nierenwerten erwachsener Amalgamträger bleibe" (Gutachten HALBACH), da Daten zu älteren Kindern bis zu 5 Jahren von Müttern mit mehr als 9 Amalgamfüllungen in der Studie von DRASCH nicht angegeben sind, so daß ein Maximum und ein Verlauf zu niedrigeren Werten hin nicht postuliert werden können. Für Kinder im Alter von 11-50 Wochen sind die Werte (Median 115,6 ng/g Niere) jedoch höher als bei nicht amalgambelasteten Erwachsenen (55 ng Hg/g Niere (DRASCH et al., 1992)); (49 ng Hg/g Niere (NYLANDER et al., 1987) Gutachten von HALBACH, Tabelle 4). Die Aussage, daß die Amalgamfüllungen der Mütter eine Belastungsquelle mit Quecksilber für den kindlichen Organismus darstellen, wird daher nicht entkräftet. Da es nicht unwahrscheinlich ist, daß Feten und Säuglinge auf Dauerbelastung mit Quecksilber besonders empfindlich reagieren und daß immunologische Vorgänge, z. B. im Falle einer genetisch bedingten individuell besonders hohen Empfindlichkeit bei der Reaktion der Nieren auf Quecksilbereinwirkung eine Rolle spielen, sollte die Quecksilberbelastung von Feten und Babys aus den Amalgamfüllungen ihrer Mütter so gering wie möglich sein.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die genannten Auflagen zur Information von Zahnarzt und Patient über den derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand und über mögliche Risiken der Anwendung Gamma-2-freier Amalgame als zahnärztliche Füllungswerkstoffe erforderlich sind.

Zahnärztliche Amalgame stellen eine wesentliche Quelle der Quecksilberbelastung der Bevölkerung dar. Deshalb sind auch aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes diese Auflagen angezeigt. Das Wirksamwerden der angeordneten Maßnahmen kann deshalb allenfalls für den Zeitraum, der für die praktische Umsetzung dieses Bescheides erforderlich ist, aufgeschoben werden.

Dieser Zeitraum wurde im vorliegenden Bescheid ausreichend bemessen.

Die vorgegebene Frist markiert den Zeitpunkt, zu dem die angeordneten Maßnahmen spätestens umzusetzen sind.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Seestraße 10, 13353 Berlin schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Thiele', written in a cursive style.

Dr. A. Thiele
(Dir. und Prof.)

Literaturangaben:**BERNAUDIN, J. F. et al.:**

Clin Immunol Immunopathol 20, 129 (1981)

BUCHET, J. P.; H. ROELS; A. BERNHARD; R. LAUWERYS:

J Occup Med 22, 741 (1980)

CLARKSON, T. W.; L. FRIDBERG; J. B. HURSH; M. NYLANDER:

The prediction of intake of mercury vapor from amalgams.

In : Biological monitoring of toxic metals

Hrsg: Clarkson, T. W., et al.

S. 247-264, Plenum Press, New York (1988)

DRASCH, G.; I. SCHUPP; G. RIEDL; G. GONTHER:

Dtsch Zahnärztl Z 47, 8 (1992)

DRASCH, G.; I. SCHUPP; H. HOFL; R. REINKE; G. ROIDER:

Eur J Pediatr 153, 607 (1994)

DRUET, E. et al.:

Genetic control Eur J Immunol 7, 348 (1977)

ERICSON, A.; B. KÄLLEN:

Arch occup environ Health 61, 329 (1989)

FRIBERG, L. et al.:

Toxicology of inorganic mercury

in: DAYAN, A. D. et al. (Hrsg.) Immunotoxicity of metals and immunotoxicology

Plenum Press, New York (1990)

GOTELLI, C. A.; E. Astolfi; CH. OOX; E. CERNICHIARI; T. W.**CLARKSON:**

Science 227, 638 (1985)

HALBAC, ST.; D. KLEIN; K. H. SUMMER:

Toxikologisch-medizinische Bewertung von aus Amalgamfüllungen freigesetztem Quecksilber unter besonderer Berücksichtigung der pränatalen Quecksilberexposition

Juli 1994

KRAUSE, C. et al.:

Ergebnisse aus Feldstudien über die Belastung der Bevölkerung mit Schwermetallen durch industrielle Quellen

Schr.-Reihe Verein WaBoLu 74, 105 (1987)

MAGOS, L.:

Metabolismus und Toxikologie des Quecksilbers

In: Amalgam - eine Gefahr für die Gesundheit?

Hrsg.: Hörstedt-Bindslev, P. et al.

Seite 13-32

Deutscher Ärzte-Verlag Köln (1993)

NYLANDER, M. et al.:

Swed Dent J 11, 179 (1987)

PIIKIVI, L.; U. TOLONEN:

Brit J Industr Med 46, 370 (1989)

SUNBY, J.; J. E. DAHL:

J. Women's Health 3, 65 (1994)

WHO:

Inorganic Mercury

Environmental Health Criteria 118

WHO, Geneva 1991