



BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM · Seestraße 10 · D-13353 Berlin

Stufenplanbeteiligte

Hauptsitz und Postanschrift

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

Ihre Zeichen und Nachricht vom Gesch.-Z.: Bitte bei Antwort angeben Telefon: (030) 4548-30 Berlin
GS 4.1-7140-00 3396 21. Juli 1995
38/ wie Anlage

**Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe 1I
hier:**

Gamma-2-freie Amalgame als zahnärztliche Füllungswerkstoffe

Bescheid G V 76-A 459-1672/95 vom 31.03.1995

Widerspruchsverfahren

Arzneimittel: siehe Anlage

Sehr geehrte Damen und Herren,
in vorbezeichneter Angelegenheit ergeht folgender

WIDERSPRUCHSBESCHEID:

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 aus Cu_6Sn_5 , SnO , $\text{Sn}(\text{OH})\text{Cl}$ und $\text{CuCl}_2 \cdot 3\text{Cu}(\text{OH})_2$ ab.

"Pharmakokinethik"

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



Außenstellen

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

Oudenarder Straße 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 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 möglicherweise zu geringen Teilen auch 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 von Quecksilber im Gesamtorganismus und der Nieren liegt bei ca. 60 Tagen, wobei sie im Gehirn mehr als 1 Jahr betragen kann. Die Ausscheidung von Quecksilber erfolgt renal, fekal 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 vermehrt Quecksilberdampf freigesetzt. Vorübergehend können erhöhte Quecksilberkonzentrationen in Speichel, Blut und Urin gemessen werden.

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 Untersuchungen im Nierengewebe von Verstorbenen zeigten Personen (n = 7) mit 11 - 33 Amalgamfüllungsflächen eine höhere middle-

re Quecksilberkonzentration (433 (48 - 810) ng Hg/g (Naßgewicht)) als Personen ohne Amalgamfüllungsflächen (49 (21 - 105) ng Hg/g (Naßgewicht)).

In Untersuchungen im Gehirn von Verstorbenen korrelierte die Quecksilberkonzentration mit der Zahl der Amalgamfüllungsflächen: Personen (n = 51) mit 5 - 14,5 Amalgamfüllungsflächen zeigten eine mittlere Quecksilberkonzentration von 15,21 (3 - 121,4) ng/g Gehirn (graue Substanz), während Personen mit 0-1 Amalgamfüllungsfläche eine mittlere Quecksilberkonzentration von 6,7 (1,9 - 22,1) ng/g Gehirn aufwiesen.

Bei Personen mit Amalgamfüllungen wurden im Vergleich zu Personen ohne Amalgamfüllungen höhere Quecksilberkonzentrationen im 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 Amalgamfüllungen Quecksilberkonzentrationen von durchschnittlich 0,46 µg/l Blut bzw. 0,28 µg/l Urin auf 1).

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) den Wert 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 µg/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)).

Reproduktionstoxikologie:

Quecksilber und seine Verbindungen werden diaplazentar 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.

Im Übrigen wird der Widerspruch zurückgewiesen.

3.

Der Bescheid ist mit Wirkung zum 25. September 1995 sofort vollziehbar.

Begründung:

Zu 1.) und 2.)

Aufgrund Ihres Widerspruchs wurde die Ziffer 1 des angefochtenen Bescheides in dem aus dem Tenor ersichtlichen Umfang geändert.

Im übrigen war der Widerspruch zurückzuweisen. Eine Überprüfung der Sach- und Rechtslage unter Einbeziehung Ihrer bzw. der durch den Bundesfachverband der Arzneimittelhersteller e.V. eingereichten Widerspruchsbegründung ergab, daß der angefochtene Bescheid rechtsfehlerfrei erging.

Die Anordnungen beruhen auf den Bestimmungen des § 28 Abs. 1 sowie Abs. 2 Ziff. 2 und 2a in Verbindung mit Abs. 2 Ziff. 1a des Arzneimittelgesetzes vom 24.08.1976 (BGBl. I S. 2445), zuletzt geändert durch das Fünfte Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 09.08.1994 (BGBl. I S. 2071) - AMG -. Hiernach sind sowohl in der Packungsbeilage gem. § 28 Abs. 2 Ziff. 2 als auch in der Fachinformation gem. § 28 Abs. 2 Ziff. 2a die in § 28 Abs. 2 Ziff. 1a AMG genannten Hinweise oder Warnhinweise zulässig, soweit sie erforderlich sind, um bei der Anwendung des Arzneimittels eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit zu verhüten.

Rechtsgrundlage für die Anordnung zu 1) (Anwendungsgebiete) ist § 28 Abs. 2 Nr. 3 AMG.

Der BAH stützt sich in der vorliegenden Widerspruchsbegründung vom 30.05.1995 auf das toxikologische Gutachten von HALBACH (Stand 17.05.1995). Es werden jedoch keine neuen Daten bzw. Argumente vorgetragen, die zu einer über die unter Ziff. 1 im Tenor dieses Bescheides hinausgehenden Änderung der angeordneten Maßnahmen im Bescheid vom 31.03.1995 führen könnten.

Hierzu im einzelnen:

A. Anschreiben vom 30.05.1995

Zu den Einwänden des BAH (Seite 2 bis 4 des Anschreibens vom 30.05.1995) nehmen wir wie folgt Stellung:

1. Anwendungsgebiete

Bereits im Jahre 1992 wurde die Indikation gamma-2-freier Amalgame im Rahmen eines Stufenplanverfahrens eingeschränkt wie folgt:

"Okklusionstragende Füllungen im Seitenzahnbereich (Klasse I und II), wenn andere plastische Füllungswerkstoffe nicht indiziert sind und andere Restaurationstechniken nicht in Frage kommen."

Die wissenschaftlich unabhängige Aufbereitungskommission B 9 (Zahnheilkunde) ist dieser Bewertung zahnärztlicher Amalgame gefolgt und hat die Anwendungseinschränkung in die Aufbereitungsmonographie gamma-2-freier Amalgame übernommen.

In dem gegenwärtig laufenden Stufenplanverfahren wurde die seit 1992 bestehende Indikationseinschränkung redaktionell geändert und in die Form eines Satzes ("**Amalgame 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.**") eingekleidet.

Dies ist erforderlich, da der nachfolgende neue Hinweis

"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.",

ebenso in Satzform vorliegt. Eine inhaltliche Änderung des Anwendungsbereiches zahnärztlicher Amalgame kann aus der neuen redaktionellen Formulierung ("**Amalgame dürfen nur für okklusionstragende Füllungen ... eingesetzt werden, ...**") gegenüber der alten Formulierung ("**Okklusionstragende Füllungen ...**") nicht abgeleitet werden.

Da die Indikationseinschränkung zahnärztlicher Amalgame nunmehr seit drei Jahren Bestandteil der Zulassungen ist, ist die Forderung nach einer erneuten Begründung hierfür nicht nachvollziehbar. Wir verweisen daher auf das Schreiben des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes vom 28.01.1992 (Az: G V 7-7251-01-58032/92).

Die Begründung für die Aufnahme des Hinweises ("**Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes sollte die Zahl der Amalgamfüllungen so gering wie möglich sein, da jede Amalgamfüllung zur Quecksilberbelastung des Menschen beiträgt.**") ergibt sich - wie vom BAH korrekt dargelegt - aus dem Hinweis selbst. Es entspricht dem gesicherten aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand, daß jede Amalgamfüllung Quecksilber freisetzt.

Kontrovers diskutiert wird allein die Frage, in welchen Mengen Quecksilber freigesetzt bzw. resorbiert wird und damit verbunden ist die Frage, ob bzw. welche biologischen Wirkungen im Organismus des Menschen hervorgerufen werden.

Die Aussage, daß zahnärztliche Amalgame eine wesentliche Quelle der Quecksilberbelastung der Bevölkerung darstellen, ergibt sich unter Zugrundelegung der Ergebnisse verschiedener Studien zur Quecksilberbelastung der Organe sowie zu den Werten der Quecksilberausscheidung im Urin von Amalgamträgern im Vergleich zu Nichtamalgamträgern (BAUER (1989); DRASCH (1992); EGGLESTONE (1987); NYLANDER (1987); SCHIELE (1989a; 1989b; 1992), ZANDER (1992)).

Die WHO stellte 1991 fest: "**The general population is primarily exposed to mercury through the diet and dental amalgam.**"

Die amalgambedingte Zunahme der Quecksilberbelastung in den Organen bzw. im Urin von Personen mit Amalgamfüllungen spricht für eine in vielen Fällen deutlich höhere Quecksilberaufnahme aus Amalgamfüllungen als aus der Nahrung (SCHIELE (1989c; 1992; 1995)). Berücksichtigt man ferner, daß bei Amalgamträgern mit mehr als 11 Amalgamfüllungen der Anstieg von anorganischem Quecksilber in der Nierenrinde um den **Faktor 11**, in der Leber um den **Faktor 4** und in dem Gehirn um den Faktor ca. 2 höher als bei Personen mit 0 bis 2 Amalgamfüllungen liegt (DRASCH (1992)), so kann dies unseres Erachtens nicht mit einer unwesentlichen Belastung aufgrund von modellhaft kalkulierten Tagesbilanzierungen (BERGLUND (1990)) schlüssig erklärt werden. Die Ergebnisse der Untersuchung von ZANDER (1992) zeigen, daß die Freisetzung von Quecksilber aus

Amalgamfüllungen bei Amalgamträgern eine bedeutsame Quelle der Quecksilberbelastung darstellt. Auch CLARKSON (1988) hat aus den vorliegenden Daten geschlossen, daß Amalgamfüllungen den größten Beitrag zur Belastung der Normalbevölkerung mit ionischem und metallischem Quecksilber leisten. Diese Belastung aus Amalgamfüllungen ist im Einzelfall nach ZANDER (1992) und SCHIELE (1989c; 1995) höher als die Quecksilberbelastung durch Nahrungsmittel anzusehen.

Die Kalkulationen individueller Belastungen von Quecksilber aus Amalgamfüllungen durch experimentelle Untersuchungen der Quecksilberkonzentrationen von Atemluft und Speichel ist mit relativ großen Unsicherheiten behaftet (vgl. Einzelheiten unter B.1), so daß aufgrund der in diesen Studien ermittelten Daten keine gesicherten allgemeingültigen (d. h. auf alle Amalgamträger bezogenen) Rückschlüsse auf die Freisetzung und Aufnahme von Quecksilber aus Amalgamfüllungen gezogen werden können. Ferner ist zu berücksichtigen, daß es sich bei den Studienergebnissen zur Freisetzung von Quecksilber aus Amalgamfüllungen sowie den in Körperflüssigkeiten und -geweben von Amalgamträgern gefundenen Quecksilberkonzentrationen um Durchschnittswerte handelt. Substantielle individuelle Abweichungen zu diesen Durchschnittswerten sind vorhanden (WHO (1991)).

Auch international zeigt sich, daß das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte mit der Bewertung, zahnärztliche Amalgame als eine wesentliche Quelle der Quecksilberbelastung der Bevölkerung anzusehen, nicht allein dasteht: Die kanadische Gesundheitsbehörde hat bei einem Treffen mit Repräsentanten europäischer und amerikanischer Gesundheitsbehörden in Berlin am 15.12.1994 festgestellt:

"Dental amalgam is now estimated to be the largest source of mercury in persons without occupation exposure."

(Medical Devices Bureau, Health, Canada)

2. Zum okklusalen und approximalen Kontakt mit vorhandenem Zahnersatz

Im Jahre 1992 hatte die Aufbereitungskommission B 9 (Zahnheilkunde) folgende Formulierung unter dem Abschnitt **"Wechselwirkungen mit anderen Mitteln"** in der Aufbereitungsmonographie "Amalgame, gamma-2-frei" aufgenommen:

"Bei approximalem oder antagonistischem Kontakt zu Kronen, Brücken, Inlays oder Füllungen aus anderen Legierungen können galvanische Effekte (durch Korrosion verursacht) auftreten. Sollten elektrochemisch bedingte, örtliche Mißempfindungen bei Amalgamfüllungen in Kontakt mit anderen Legierungen auftreten und andauern, müssen diese Amalgamfüllungen durch andere Werkstoffe ersetzt werden. Dies gilt für folgende klinische Situationen: als Material für Stumpfaufbauten zur Aufnahme von feststehendem Zahnersatz, als Füllungsmaterial in Kronen aus anderen Legierungen, als Füllungsmaterial in approximalem bzw. okklusalem Kontakt mit anderen Legierungen."

In dem gegenwärtigen Stufenplanverfahren ist dieses im Falle von andauernden elektrogalvanischen Phänomenen bestehende Handlungsge-

bot des Zahnarztes in eine relative Gegenanzeige umformuliert worden:

"...; bei okklusalem oder approximalem Kontakt mit vorhandenem gegossenem Zahnersatz **sollte** keine neue Amalgamfüllung gelegt werden."

Die Begründung für diese Maßnahme ist auf Seite 6 des Bescheides angegeben: "Die Anordnung zu 3. trägt dem Rechnung, daß Maßnahmen, welche zu einer Steigerung von Korrosionsvorgängen zwischen Amalgamen und anderen Legierungen führen, abzulehnen sind."

Die Studie von LEMONS (1992) zeigt, daß Amalgame stärker korrodieren, wenn sie sich in direktem Kontakt mit einer edleren Legierung befinden. Frisch gelegte Amalgamfüllungen weisen noch keine sog. Passivierungsschicht (MARXKORS (1985)) auf.

Wir verweisen darauf, daß die relative Kontraindikation für frische Amalgamfüllungen in Kontakt mit bereits im Munde des Patienten vorhandenen gegossenen Restaurationen auch der Empfehlung, welche auf der Grundlage einer wissenschaftlichen Expertensitzung (1993) ausgesprochen wurde, folgt (Seite 8 der Informationsbroschüre "Legierungen in der zahnärztlichen Therapie"):

"Die Anzahl der Legierungen im Munde eines Patienten ist so gering wie möglich zu halten."

3. Zur europäischen einheitlichen Gebrauchsinformation

Das vorgebrachte Anliegen, eine europäisch einheitliche Gebrauchsinformation für Amalgame zu erarbeiten, erscheint unter den gegebenen Umständen wenig sinnvoll.

Der angefochtene Bescheid bezieht sich auf die nach dem deutschen AMG in Deutschland im Verkehr befindlichen Amalgame. Diese sind zwar per definitionem seit dem 01.01.1995 Medizinprodukte und gem. § 2 Abs. 3 Nr. 7 AMG keine Arzneimittel; gem. § 48 Abs. 1 MPG dürfen diese Produkte jedoch für einen Übergangszeitraum bis zum 13.06.1998 nach den am 31.12.1994 für diese Produkte geltenden Vorschriften in den Verkehr gebracht und in den Betrieb genommen werden.

Für solche Amalgame, die sich nach dem 01.01.1995 als Arzneimittel im Verkehr befinden, gelten daher ausschließlich die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes.

Dies bedeutet, daß diese Amalgame ausschließlich in Deutschland verkehrsfähig sind. Jeder EU-Mitgliedstaat bestimmt für die im Übergangszeitraum in seinem Staatsgebiet im Verkehr befindlichen Amalgame in eigener Verantwortung, ob und ggf. welche Maßnahmen im Hinblick auf diese Produkte getroffen werden. Diese Maßnahmen können in jedem Mitgliedstaat unterschiedlich sein. In die erwähnte Expertengruppe werden die im angefochtenen Bescheid zum Ausdruck gekommenen wissenschaftlichen Erkenntnisse eingebracht werden. Ein Abwarten auf eine möglicherweise zu erarbeitende einheitliche Gebrauchsinformation ist jedoch aus Gründen des Gesundheitsschutzes nicht vertretbar.

Für Amalgame mit CE-Kennzeichnung gilt das MPG i.V.m. der Richtlinie 93/42/EWG. Für diese Amalgame macht eine nach dem AMG bzw. den Arzneimittelgesetzen der EU-Mitgliedstaaten erstellte einheitliche Gebrauchsinformation keinen Sinn, da sich der Inhalt der Gebrauchsinformation ausschließlich nach den vorgenannten Vorschriften richtet. Die Einhaltung der grundlegenden Anforderungen

der Richtlinie 93/42/EWG bzw. der Rechtsverordnung nach § 5 MPG gewährleisten die Benannten Stellen durch die Vergabe des CE-Zeichens. Durch die hiermit verbundene EU-weite Verkehrsfähigkeit der Produkte ist die Einheitlichkeit der Produktinformation in der EU gewährleistet.

B. Gutachten HALBACH

Das dem BfArM vorgelegte Gutachten HALBACH stützt seine Bewertung der Quecksilberbelastung durch Amalgamfüllungen auf experimentelle Untersuchungen zur Quecksilberfreisetzung in Atemluft/Speichel von Amalgamträgern, deren durchschnittliche Raten zur Quecksilberfreisetzung aus Amalgamfüllungen eher als gering bzw. toxikologisch vernachlässigbar eingeschätzt werden.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte vertritt die Ansicht, daß die in diesen Studien angestrebten Kalkulationen der intraoralen Quecksilberfreisetzung mit relativ großen Unsicherheiten behaftet sind und daß die hier ermittelten Größenordnungen der Meßergebnisse sich im Widerspruch zu den in den Organen von Amalgamträgern gefundenen anorganischen Quecksilberkonzentrationen, welche mit der Anzahl der Amalgamfüllungen korrelieren, befinden (siehe auch Stellungnahme unter A. 1. Anwendungsgebiet).

1.

Exakte Daten über die tatsächliche Quecksilberbelastung des menschlichen Organismus aus Amalgamfüllungen könnten erst dann erhoben werden, wenn man das dem Amalgam-Alloy zugefügte Quecksilber radioaktiv markieren und die Quecksilberkonzentrationen in den menschlichen Organen unmittelbar messen würde.

Da sich dieses experimentelle Vorgehen aus ethischen Gründen verbietet, sind Aussagen zur Freisetzung von Quecksilber aus Amalgamfüllungen nur auf der Basis von Modellrechnungen bzw. modellhaften standardisierten Studienbedingungen möglich.

Auch aus Blut- und Urinuntersuchungen können nicht ohne weiteres Voraussagen über die toxischen Wirkungen durch die Aufnahme von Quecksilberdampf im Niedrigdosisbereich getroffen (GOERING (1992)) oder gesicherte Rückschlüsse auf die innere Quecksilbergesamtbelastung des Individuums aus Amalgamfüllungen gezogen werden: Es gibt bislang keinen zuverlässigen biologischen Indikator für Quecksilberkonzentrationen in den kritischen Organen Gehirn und Nieren aufgrund der Aufnahme von anorganischem Quecksilber (BERLIN (1986); WHO (1991)).

Amalgamfüllungen führen zu einer Freisetzung von

- a) elementarem Quecksilber in die Lungen,
- b) ionischem Quecksilber oder festen Partikeln durch Verschlucken in den Magen.

Ein dritter - bislang wenig beachteter - Weg der Quecksilberresorption ist die Aufnahme von Quecksilber aus Amalgamfüllungen in die gutdurchblutete, der Amalgamfüllung direkt anliegende Mundschleimhaut (RECHMANN (1993)). Die Aufnahme dieser Quecksilbermengen in den allgemeinen Blutkreislauf wird diskutiert (HAHN (1989); WILLERSHAUSEN-ZÖNNCHEN (1992)).

Die Höhe der Zufuhr von Quecksilber aus Amalgamfüllungen sowohl über den Magen-Darm-Kanal (Gutachten HALBACH (1994)) als auch über die Mundschleimhaut konnte bisher nicht abgeschätzt werden.

Die Freisetzung von Quecksilberdampf aus Amalgamfüllungen in die Lungen ist sowohl in Modellversuchen als auch in vivo (BERGLUND (1990); JOKSTADT (1992); MACKERT (1987); OLSSON (1992); PATTERSON (1985); SKARE (1994); SVARE (1981); VIMY (1985 und 1990)) nachgewiesen worden. Allerdings handelt es sich bei den Meßergebnissen sämtlicher Studien, welche unterschiedliche Studienbedingungen aufweisen, ausschließlich um Abschätzungen der Freisetzung von Quecksilberdampf aus Amalgamfüllungen.

Die Berechnung der Quecksilberdampffreisetzung wurde auf der Grundlage von unterschiedlich definierten Studienbedingungen oder -annahmen (siehe die unten genannten Faktoren) durchgeführt, die einen Einfluß auf die Höhe der Meßergebnisse haben (BJÖRKMANN (1992)).

Zu berücksichtigende Faktoren sind z. B.

- die Methode der Probengewinnung,
- der sog. Stimulation (Messung nach intensivem Kauen),
- die Messung bei geöffnetem bzw. geschlossenem Mund der Probanden,
- der Durchmesser der Mundstücke,
- die Anzahl der Amalgamfüllungen,
- die Politur der Amalgamfüllungen,
- die Temperatur von Speisen und Getränken und deren jeweilige Einwirkungszeiten,
- das Kauverhalten des Probanden,
- Parafunktionen des Probanden (Zähneknirschen bzw. Zähnepressen),
- die Art der Atmung, die intra- und interindividuell erheblich differieren kann (die Festlegung des Verhältnisses von Mund- zu Nasenatmung bei der Berechnung der Quecksilberdampffreisetzung; das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von akuten bzw. chronischen Atemwegserkrankungen; die Lungenfunktion der Probanden).

Das Gutachten HALBACH (1995) bezieht sich im wesentlichen auf eine In-vivo-Studie von BERGLUND aus dem Jahre 1990, welche eine geringe Quecksilberfreisetzung pro Tag zum Ergebnis hat.

Die hier festgelegten modellhaften Studienbedingungen (striktes Reglement der Zufuhr von Mahlzeiten, Auswahl von gesunden Probanden ohne Eigenschaften wie Zähneknirschen, Zähnepressen, Mundatmung, Schlafstörungen; kein Proband hatte Amalgamfüllungen, die frisch gelegt bzw. unter 1 Jahr alt waren) lassen sich keineswegs auf die allgemeine Population in der Bundesrepublik Deutschland übertragen.

Berücksichtigt man ferner, daß bei Amalgamträgern mit mehr als 11 Amalgamfüllungen der Anstieg von anorganischem Quecksilber in der Nierenrinde um den Faktor 11 höher liegt als bei Personen mit 0 bis 2 Amalgamfüllungen (DRASCH (1992)), müssen die Ergebnisse der kalkulierten Tagesbilanzierungen zur Freisetzung von Quecksilber aus Amalgamfüllungen in Frage gestellt werden.

Nach den Ergebnissen der Studien von JOKSTADT (1992) und SKARE (1994) lag im übrigen die orale Freisetzung von Quecksilber aus Amalgamfüllungen nicht unter 10 µg/Tag.

Die Beantwortung der Frage nach der aus Amalgamfüllungen in den Organismus aufgenommenen Mengen von Quecksilber ist aufgrund des Einflusses individuell vorliegender Faktoren (Mundatmung oder Zähneknirschen bzw. Zähnepressen) gegenwärtig nicht möglich.

Wir weisen darauf hin, daß die Bandbreiten der oralen Quecksilberabgabe interindividuell sehr groß sein können: SKARE (1994) hat bei fünf von 35 gesunden Probanden Quecksilberwerte über 50 µg/Tag gemessen, wobei der Maximalwert bei 125 µg pro Tag lag. Die Frage, warum einige Individuen höhere Raten der Quecksilberfreisetzung aufweisen, kann nach derzeitigem Stand des Wissens nicht abschließend beantwortet werden. Der Aussage, daß die Quecksilber-Tagesdosis aus Amalgam bei ≤ 10 µg "realistisch" sei, kann daher nicht zugestimmt werden, da die Faktoren für die Annahme einer "realistischen" Tagesdosis von Quecksilber aus Amalgamfüllungen sich interindividuell wesentlich unterscheiden können: Für Einzelpersonen kann eine Quecksilberfreisetzung von 125 µg "realistisch" sein.

Die Bewertung im Gutachten HALBACH (1995), daß die Toxikokinetik von Quecksilberverbindungen und die Toxikokinetik von Quecksilberdampf dieselbe sei, ist wissenschaftlich nicht gesichert, so daß auch hier von einem weiteren entscheidendem Unsicherheitsfaktor in den hier zugrundegelegten Berechnungen (Gutachten HALBACH (1994; 1995)) ausgegangen werden muß.

Wir sehen daher keinen Grund, von der Bezugnahme auf die von der Weltgesundheitsbehörde (WHO) im Jahre 1991 durchgeführte Schätzung abzuweichen: Die WHO hat die aus Amalgam freigesetzten Quecksilbermengen in einer Bandbreite von 3,8 bis 21 µg angegeben. Diese Schätzungen sind ebenso realistisch wie die in den Gutachten HALBACH (1994; 1995) angestrebten Berechnungen bzw. angeführten wissenschaftlichen Testergebnisse.

2. Halbwertszeit

Die Hirnanhangdrüse ist als ein Teil des Gehirns aufzufassen. Wir verweisen auf die wissenschaftlich übliche Formulierung: Die Halbwertszeit im Gehirn kann Jahre betragen (Gutachten HALBACH (1994)). Auch die WHO (1991) bedient sich des Begriffes "Gehirn", obgleich es unterschiedliche Verteilungsmuster in den Gehirnarealen gibt.

Wir nehmen die Anregungen von HALBACH jedoch zum Anlaß, wie folgt zu ändern (Seite 2 des Bescheides, 9. Absatz, 1. Satz):

"Die Halbwertszeit von Quecksilber im Gesamtorganismus und der Nieren liegt bei ca. 60 Tagen, wobei sie im Gehirn mehr als 1 Jahr betragen kann."

3. Akute Toxizität

Wir bedanken uns für die redaktionellen Hinweise und ändern wie folgt:

a) Seite 3, 1. Absatz, 2. Satz:

"Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes schlägt die WHO (1980) den Wert 50 µg/l Urin vor."

b) Seite 3, 1. Absatz, 4. Satz:

"...mit Quecksilberdampf im Bereich von 25 bis 80 µg/m³,..."

c) Zur Angabe von 30 µg Hg/g Kreatinin als LOEL (WHO (1991))
Die WHO stellt 1991 fest (Seite 111):

"Exposure in the range of 25 to 80 µg/m³, corresponding to a level of 30 to 100 µg mercury/g creatinine, increases the incidence of certain less severe toxic effects that do not lead to overt clinical impairment."

Ferner erwähnt die WHO (1991), Seite 20:

"In a few studies tremor, recorded electrophysiologically, has been observed at low urine concentrations (down to 25 -35 µg/g creatinine)."

Die Aussage der WHO (1991),

"Sie (die Experten) stellen fest, daß für die Bewertung einer Hg-Ausscheidung von 30 -50 µg/g Kreatinin keine geeigneten Daten vorhanden sind.",

können wir in dieser Form auf der Seite 20 nicht finden. Vielmehr stellt die WHO hier fest:

"Appropriate epidemiological data covering exposure levels corresponding to less than 30 -50 µg mercury/g creatinine are not available."

Wir sehen keinen Grund, von der Stellungnahme der WHO, die den Bereichswert von 30 µg Hg/g Kreatinin als unteren LOEL für erste biologische Wirkungen angibt, abzuweichen, zumal die WHO in ihrer abschließenden Bewertung (Abschnitt 10 "Evaluation of Human Health Risk") diese Bandbreite erneut zitiert und darauf hinweist.

Wir entsprechen dem Vorschlag in dem Gutachten HALBACH (1995) und fügen den 1. Absatz auf Seite 3 des Bescheides als letzten Absatz unter dem Abschnitt "Chronische Toxizität" an.

4. Chronische Toxizität

Wir nehmen die Hinweise in dem Gutachten HALBACH (1995) zum Anlaß, um weitere Daten in den Absätzen 5 und 6 auf Seite 3 des Bescheides zu nennen:

Der Wortlaut der vorgenannten Absätze wird daher wie folgt geändert (NYLANDER (1987); EGGLESTONE (1987)):

"In Untersuchungen im Nierengewebe von Verstorbenen zeigten Personen (n = 7) mit 11 - 33 Amalgamfüllungsflächen eine höhere mittlere Quecksilberkonzentration (433 (48 - 810) ng Hg/g (Naßgewicht)) als Personen ohne Amalgamfüllungsflächen (49 (21 - 105) ng Hg/g Naßgewicht))."

In Untersuchungen im Gehirn von Verstorbenen korrelierte die Quecksilberkonzentration mit der Zahl der Amalgamfüllungsflächen: Personen (n = 51) mit 5 - 14,5 Amalgamfüllungsflächen zeigten eine mittlere Quecksilberkonzentration von 15,21 (3 - 121,4) ng/g Gehirn (graue Substanz), während Personen mit 0-1 Amalgamfüllungsfläche eine mittlere Quecksilberkonzentration von 6,7 (1,9 - 22,1) ng/g Gehirn aufwiesen."

5. Altersstufen

Es trifft zu, daß in allen Altersstufen vereinzelte Individuen extreme Belastungen insbesondere in der Niere aufweisen. Für die Begründung der vorgesehenen Einschränkung der Amalgamtherapie in der Schwangerschaft sind u. a. allerdings die Werte der Quecksilberbelastungen in der Niere der Neugeborenen und der Säuglinge von maßgeblicher Bedeutung. Aus diesem Grund wird in der Begründung auf die extremen Belastungswerte in der Niere der Kinder > 3 Jahre nicht Bezug genommen.

Es trifft zu, daß bei Säuglingen (11 -50 Wochen) derart hohe Werte nur dreimal bestimmt wurden.

6. LOEL

Es besteht in der Toxikologie Konsens darüber, daß eine Korrelation der Schadstoff-bedingten Wirkungen mit der Konzentration des Schadstoffes im Zielgewebe für die Risikobeurteilung geeigneter ist als die klassische Korrelation mit der täglichen Dosis oder mit Blutkonzentrationen, weil bei der Korrelation mit der Gewebskonzentration pharmakokinetische Faktoren nicht mehr berücksichtigt werden müssen (MARQUARDT (1994; Seite 896)). Aus einer solchen Korrelation ergibt sich ein "Organ-NOEL/LOEL" oder NOEC/LOEC (no observed effect concentration/lowest observed effect concentration). Um zu einem LOEC-Wert zu gelangen, müßte bei einer ausreichend großen Anzahl von Personen mit zum Zeitpunkt der Gewebsentnahme nachweisbaren Wirkungen (z. B. Proteinurie nach Quecksilberexposition vor einer Operation oder bei Verwendung von post mortem-Proben vor dem Tod) die Schadstoffkonzentration bestimmt werden. Daß für die Festlegung des LOEC nicht die Organkonzentration als solche, sondern ihre Korrelation zu den Wirkungen maßgeblich ist, versteht sich ebenso wie bei anderen NOEL/LOEL-Angaben von selbst. Datenmaterial vom Menschen liegt für die Ableitung von LOEC-Werten nicht vor; auch Daten aus Tierversuchen sind bisher dürftig (HULTMANN (1992)), so daß - wie in der Begründung des Bundesinstitutes angegeben - ein NOEL bzw. LOEL für die Quecksilberkonzentration in der Großhirnrinde bzw. in der Niere nach derzeitigem Stand des Wissens nicht festgelegt werden kann. Diesem Tatbestand scheint das Gutachten HALBACH in seinen Ausführungen zuzustimmen. Weshalb nur Frühwirkungen für die Festlegung eines LOEC-Wertes herangezogen werden könnten, ist nicht ersichtlich, ebensowenig, warum post mortem-Gewebskonzentrationen bestenfalls strukturellen Änderungen zugeordnet werden könnten.

7. Immunologische Prozesse

Es trifft zu, daß die Studie von DRUET (1991) auf unterschiedliche Empfindlichkeiten in einigen Stämmen derselben Tierspezies (Ratte) sowie auf bestimmte genetische Voraussetzungen bei immunologischen Prozessen hinweist.

Auch beim Menschen können interindividuelle Unterschiede im Zusammenhang mit immunologischen Prozessen möglich sein (GOERING (1992)).

Wir verweisen auf die Aussage der WHO (1991):

"A consequence of an immunological etiology is that it is not scientifically possible to set a level for mercury, e.g. in blood or urine, below which mercury-related symptoms will not occur in individual cases, since dose-response studies for groups of immunologically sensitive individuals are not yet available."

8. Kumulation

Unter Kumulation wird nicht, wie in dem Gutachten von HALBACH (1995) formuliert, die stetige Zunahme der Schadstoffkonzentration ohne Eintreten eines Verteilungsgleichgewichtes verstanden. Vielmehr wird immer dann von Kumulation gesprochen, wenn pro Zeiteinheit mehr Substanz zugeführt wird, als in derselben Zeit eliminiert werden kann, unabhängig davon, ob sich im Beobachtungszeitraum ein Verteilungsgleichgewicht einstellt oder nicht (MARQUARDT (1994, S. 41)): "Wird ein Fremdstoff in Zeitabständen aufgenommen, die kürzer sind als die Eliminationszeit, addieren sich die noch im Körper befindlichen Reste zu der neuen Dosis. Dieser Prozeß wird als Kumulation bezeichnet. Der Fremdstoff kumuliert nicht unbegrenzt, sondern es wird sich nach dem Prinzip der Elimination erster Ordnung ein Gleichgewicht einstellen, das von mittlerer Konzentration, Verteilungsvolumen, Clearance und Halbwertszeit abhängt." Auf die konstante Aufnahme von Quecksilber trifft dies zu. Bei konstanter Aufnahme stellt sich nach ca. 5 Halbwertszeiten eine steady state-Konzentration und damit ein Verteilungsgleichgewicht im Organismus ein. Durch Veränderung der Aufnahmemenge kann sich dieses Verteilungsgleichgewicht verändern.

Quecksilber aus Amalgamfüllungen wird ständig in unterschiedlichen Konzentrationen (z. B. durch vermehrte Mundatmung, Zähneknirschen oder Legen bzw. Entfernen von Amalgamfüllungen) vom Organismus aufgenommen. Hierdurch kann es zu einem Eingriff in das Verteilungsgleichgewicht kommen.

Wird durch pathologische Faktoren wie Ausscheidungsstörungen (z. B. durch Organerkrankungen oder durch eine entwicklungsbedingte schlechtere Ausscheidung) in das Verteilungsgleichgewicht eingegriffen, so kann es dadurch verändert werden. Wir geben zu bedenken, daß die renale Ausscheidung von Neugeborenen und besonders von Frühgeborenen vermindert ist.

Abschließend weisen wir auf folgendes hin: Die Aussage, daß ein "steady state" im Zusammenhang mit der chronischen Aufnahme von Quecksilberdampf erreicht wird, ist wissenschaftlich nicht unumstritten. BERLIN (1986) berichtet über Untersuchungen an Affen, denen zwei Monate lang 1 bis 2 Milligramm/m³ Quecksilberdampf (sechs Stunden/Tag an fünf Tagen der Woche) zugeführt wurde: Während im Blut ein "steady-state" in dieser Zeit erreicht werden konnte, galt dies jedoch nicht für das Gehirn; somit ist ein "steady-state" zumindest nicht für alle Organe einheitlich gegeben.

Die Implikation, daß aus dem Verweis "..., die insbesondere in Sorge um die nachfolgende Generation ..." mutagene Wirkungen angesprochen seien, entbehrt jeder Grundlage. Die vom Amt vorgesehenen Einschränkungen der Amalgamtherapie in der Schwangerschaft zielen darauf ab, die Belastung der Organe von Feten und Säuglingen durch die Zufuhr von Quecksilber aus den Amalgamfüllungen der Mütter zu reduzieren.

9. Anmerkung zu S. 7, Abs. 2 des Bescheides

Es werden keine neuen Gesichtspunkte vorgetragen, die eine Änderung des Absatzes 2, Seite 7 des Bescheides, nach sich ziehen würden.

10. Loel-Wert

Das Gutachten HALBACH (1995) geht auf die Arbeiten von PIIKIVI (1989), die erste biologische Veränderungen bereits bei 20 Mikroliter Hg im Urin (vgl. Absatz 3) feststellen konnten, nicht substantiell ein. Die Argumentation des Amtes wird daher nicht beeinträchtigt. Es ist festzustellen, daß in dem Gutachten HALBACH (1995) Bezug auf den höheren LOEL-Bereichswert (50 µg/l Urin) genommen wird (siehe auch unter 12. zu Seite 8, Abs. 1), der nach gegenwärtigem Wissensstand nicht ausschließlich als unterer Wert für das Auftreten von ersten biologischen Veränderungen gelten kann.

11. Anmerkung zu S. 7 Abs. 4 des Bescheides

Die in den Gutachten HALBACH (1994 und 1995) dargelegte Bewertung der Arbeit von GOTEELLI (1985) entspricht nicht der Bewertung dieser Studie durch das Amt (vgl. Begründung Seite 7, Absatz 4). Die Feersche Krankheit ist eine Erkrankung des Säuglings- und Kleinkindesalters (v. MÜHLENDAHL (1995)). Einige Kinder, die über längere Zeit hinweg Quecksilberdämpfe eingeatmet hatten und relativ niedrige Quecksilberkonzentrationen im Urin aufwiesen, zeigten dennoch das klinische Bild einer Feerschen Neurose (v. MÜHLENDAHL (1991); STELGENS (1983)). Das Auftreten bzw. Nichtauftreten dieser Erkrankung wird mit einer großen Variabilität in der individuellen Empfindlichkeit in Zusammenhang gebracht (v. MÜHLENDAHL (1995)). Die Tatsache, daß einige Kinder an der Feerschen Krankheit leiden und andere resistenter zu sein scheinen (FEER (1931)) sowie die Tatsache, daß bei relativ niedrigen Quecksilberkonzentrationen im Urin bei einigen Kindern Krankheitssymptome aufgetreten sind, spricht für eine individuelle höhere Empfindlichkeit des frühkindlichen Organismus gegenüber Quecksilber.

Zu der differenzierten Bewertung von LOEL-Werten aufgrund einer subakuten bzw. chronischen Aufnahme von Stoffen ist folgendes zu sagen:

Das Gutachten HALBACH (1994, Seite 23) stellt fest: "Für den konkreten Fall der kindlichen Hg-Belastung aus eigenen oder mütterlichen Amalgamfüllungen gibt es bisher keine systematischen Untersuchungen des LOEL (lowest observed effect level). Dieser konnte jedoch in einem Fall einer epidemieartigen, subakuten, kutanen Exposition von Kleinkindern gegen Phenyl-Hg, das als Desinfektionsmittel in Windeln enthalten war, bestimmt werden (GOTEELLI et al.; 1985)".

Das Gutachten HALBACH geht hier also selbst von einem LOEL für subakute Wirkungen aus.

Dem stehen die bei gleichmäßiger Langzeitexposition ermittelten LOELs (WHO (1991)) gegenüber. Es ist gezeigt worden, daß die toxischen Konzentrationen bei längerer Exposition niedriger sein können als bei kürzerer Exposition (WOUTERSON (1984); McNAMARA (1976)).

12. Anmerkung zu S. 8 Abs. 1 des Bescheides

Die Berechnung des Quotienten aus Quecksilberkonzentration in der Niere und Quecksilberkonzentration im Urin ist mit großen Unsicherheiten behaftet und hängt davon ab, welche "Normal"-Urinkonzentrationen bzw. "Normal"-Organkonzentrationen angenommen werden. Die Quecksilberkonzentration im Urin ist kein etablierter Indikator für die Quecksilberbelastung im Gewebe (et vice versa). Im Tierexperiment sind die Korrelationen zwischen beiden Parametern nicht befriedigend (BERLIN (1969)).

Wir weisen zusätzlich darauf hin, daß es derzeit keine gesicherten wissenschaftlichen Werte für die "Normal"-Quecksilberkonzentration in den Organen von Feten und Säuglingen sowie für die "Normalwerte" der Quecksilberkonzentration im Urin von Säuglingen gibt.

Die Annahme eines LOEL von 50 µg/l Urin entspricht nicht dem von der WHO (1991) angegebenen unteren Bereichswert von 30 µg Hg/g Kreatinin sowie dem vom ehemaligen Bundesgesundheitsamt angegebenen Wert von 20 µg/l Urin.

Er wird durch das Auftreten von klinischen Symptome der Feerschen Neurose bereits bei einer Quecksilberkonzentration von 6,9 µg/l Urin widerlegt.

Wir weisen darauf hin, daß in dem Gutachten HALBACH (1995) der LOEL von 50 µg Hg/l Urin mit einem Medianwert von 0,12 µg Hg/g Niere zur Berechnung des o. g. Quotienten dient. Die von DRASCH (1994) bei einem Kind gemessene Höchstbelastung von 2,5 µg Hg/g Niere widerlegt den Schluß auf einen 100-fachen Abstand, der in den Gutachten HALBACH (1994; 1995) postuliert wird.

Ferner gibt es keine gesicherten Erkenntnisse für die Annahme, daß der für Erwachsene geltende o. g. Quotient auf Kinder übertragen werden kann: Die Tatsache, daß der frühkindliche Organismus renal schlechter eliminiert als der Erwachsene, findet in der Berechnung keine Berücksichtigung.

In dem Gutachten HALBACH (1994) wurden in der Tabelle 3 vier Studien zur Bestimmung der Quecksilberkonzentrationen im Urin von Amalgamträgern und amalgamfreien Personen genannt.

Weitere in dem Gutachten HALBACH (1994) nicht verwertete Studien zur Quecksilberausscheidung im Urin, die nach Amalgamstatus differenziert wurden, sind:

APOSHIAN (1992); BERGLUND (1990); SIBLERUD (1990); WIRZ (1990).

13. Anmerkung zu S. 8 Abs. 2 des Bescheides

Die Stellungnahme in dem Gutachten HALBACH (1995) entkräftet nicht die in dem Bescheid (Absatz 2) dargelegte Stellungnahme des Amtes.

14. Statistik

Die Medianwerte für die Quecksilberkonzentrationen in der Niere von Feten und Säuglingen (11 - 50 Wochen), deren Mütter 3 - 10 Amalgamfüllungen haben, liegen zwischen den beiden Extremgruppen: Eine Proportionalität zwischen der Anzahl der Amalgamfüllungen und den Belastungswerten in der Niere ist erkennbar.

Niere		0-2 Füllungen	3-10 Füllungen	>10 Füllungen
	Feten	5.95 (n=10)	8.3 (n=17)	10.3 (n=11)
	Kinder (11-50 Wo)	20.75 (n=10)	79.95 (n=17)	115.6 (n=8)

Tabelle:

Medianwerte von Gesamt-Hg (ng Hg/g) in der Niere von Kindern, deren Mütter die angegebene Zahl von amalgamgefüllten Zähnen haben (n= Fallzahl) (DRASCH (1995)).

15. Anmerkung zu S. 9 Abs. 3 des Bescheides

In der Gruppe der Kinder >100 Wochen finden sich 2 Kinder von Müttern mit 0 Amalgamfüllungen, 1 Kind von einer Mutter mit 1 Amalgamfüllung, 2 Kinder von Müttern mit 4 Amalgamfüllungen und 1 Kind von einer Mutter mit 7 Amalgamfüllungen. Von weiteren 11 Kindern aus dieser Gruppe ist der Amalgamstatus der Mütter nicht bekannt. Ob solche Kinder in der Abb. 2 der Publikation von DRASCH (1994) enthalten sein könnten, kann nicht entschieden werden. Gerade für die der gesundheitlichen Vorsorge bedürftigen Kinder von Müttern mit vielen Amalgamfüllungen ist also ein Zeitverlauf mit Maximum und späterer Verringerung der Belastung aus den Daten selbst nicht ableitbar, wenn auch plausibel. Es ist unbestritten, daß die Quecksilberkonzentrationen bei den Kindern, selbst bei denjenigen von Müttern mit vielen Amalgamfüllungen, niedriger liegen als Werte von erwachsenen Amalgamträgern; deshalb wird auf den viel wichtigeren Vergleich mit erwachsenen Nicht-Amalgamträgern eingegangen, der belegt, daß die Amalgamfüllungen der Mütter eine Belastungsquelle mit Quecksilber für den kindlichen Organismus darstellen.

Zusammenfassung:

Die Widerspruchs begründung erbringt keine neuen wissenschaftlichen Daten bzw. Gesichtspunkte oder deckt Fehler bei der Abwägung von Nutzen und Risiken durch Quecksilber aus Amalgamfüllungen und bei den daraus folgenden Einschränkungen der Amalgamtherapie auf: Das BfArM sieht daher keine Veranlassung, von dem Umfang der vorgesehenen Maßnahmen abzuweichen. Diese sind notwendig, um bei der Anwendung von Amalgamen eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit zu verhüten.

Zu 3.)

Die Anordnung der sofortigen Vollziehung beruht auf § 80 Abs. 2 Nr. 4 der Verwaltungsgerichtsordnung (VwGO). Hiernach kann die sofortige Vollziehung angeordnet werden, wenn die Anordnung im öffentlichen Interesse geboten ist. Hierbei ist das Interesse der Zulassungsinhaber an der aufschiebenden Wirkung einer Klage und das öffentliche Interesse am sofortigen Vollzug der im Tenor genannten Anordnungen gegeneinander abzuwägen.

Bei der Prüfung der Frage, ob überwiegende öffentliche Belange es rechtfertigen, die aufschiebende Wirkung der Klage als Ausprägung

der verfassungsrechtlichen Rechtsschutzgarantie (Art. 19 Abs. 4 GG) einstweilen zurückzustellen, um unaufschiebbare Maßnahmen im Interesse des allgemeinen Wohls rechtzeitig in die Wege zu leiten, sind nicht nur die Dringlichkeit des öffentlichen Interesses an einer sofortigen Vollziehung sowie Natur und Schwere der mit dem Eingriff verbundenen Folgen, sondern auch die Möglichkeiten zu berücksichtigen, diese gegebenenfalls rückgängig zu machen. Die bei der sofortigen Vollziehung im vorgegebenen zeitlichen Rahmen für die Zulassungsinhaber entstehenden Nachteile sind lediglich wirtschaftlicher Art. Sie können daher im Falle einer vollständigen oder teilweisen Aufhebung des angefochtenen Verwaltungsaktes im Verwaltungsstreitverfahren später wieder ausgeglichen werden. Die Zulassungsinhaber haben bei Umsetzung der Anordnung die im Bescheid vom 31.03.1995 und die durch diesen Widerspruchsbescheid modifizierten Angaben in Gebrauchs- und Fachinformation zu übernehmen, und zwar im Zeitraum von ca. zwei Monaten nach Zustellung dieses Bescheides (bis zum 25.09.1995). Dieser Zeitraum erscheint angemessen, den Zulassungsinhabern ausreichend Zeit zur Verfügung zu stellen, um die angeordneten Maßnahmen umzusetzen.

Würde dagegen die aufschiebende Wirkung einer gegen diesen Bescheid gerichteten Klage eintreten, die Klage aber keinen Erfolg haben, so blieben bis zur rechtskräftigen Entscheidung in der Hauptsache die mit Amalgamen zu behandelnden Patientinnen und Patienten sowie ungeborene Kinder von Schwangeren, die mit Amalgamen behandelt werden, möglicherweise ernststen Gefahren aufgrund der mit der Anwendung von Amalgamen einhergehenden Quecksilberbelastung ausgesetzt (s.o.). Unter Berücksichtigung dieser Umstände und der in diesem und in dem angefochtenen Bescheid dargestellten wissenschaftlichen Bewertung muß das wirtschaftliche Interesse der Zulassungsinhaber am Inverkehrbringen der Arzneimittel mit den bisher geltenden Gebrauchs- und Fachinformationen gegenüber dem ranghöheren Gesundheitsinteresse der Patientinnen und Patienten zurücktreten.

Rechtsbehelfsbelehrung

Gegen den Bescheid des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte in Form des Widerspruchbescheides kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe dieses Widerspruchbescheides Klage bei dem Verwaltungsgericht Berlin, Kirchstraße 7, 10557 Berlin, schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle erhoben werden.

Die Klage muß den Kläger, den Beklagten und den Streitgegenstand bezeichnen. Sie soll einen bestimmten Antrag enthalten, die zur Begründung dienenden Tatsachen und Beweismittel sollten angegeben werden.

Der Klage nebst Anlagen sollen sovieler Abschriften beigelegt werden, daß alle Beteiligten eine Ausfertigung erhalten.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag



Domeyer

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 Bundes-gesundheitsamtes).

Literaturhinweise:

- APOSHIAN, H.V. et al.: Urinary mercury after administration of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid: correlation with dental amalgam score. *FASEB J* 6, 2472-2476 (1992)
- BAUER, M.: Untersuchungen des Quecksilbergehalts von menschlichen Nieren, Gehirn und Knochenmark unter Berücksichtigung von Zahl und Größe der Amalgamfüllungen. *Med. Diss. Erlangen* 1989
- BERGLUND, A., Estimation by a 24-hour study of the daily dose of intra-oral mercury vapor inhaled after release from dental amalgam. *J. Dent. Res.* 69, 1646-1651 (1990)
- BERLIN, M. et al.: The uptake of mercury in the brains of mammals exposed to mercury vapor and to mercury salts. *Arch. Environ. Health* 18, 719 (1969)
- BERLIN, M.: In: *Handbook on the Toxicology of Metals*. FRIBERG, L. et al., Elsevier Science Publishers B. V., Vol. 2, 2nd edition, 387ff (1986)
- BJÖRKMANN, L. et al.: Factors influencing mercury evaporation rate from dental amalgam fillings., *Scand J Dent Res* 100, 354 (1992)
- CLARKSON, T.W. et al.: The prediction of intake of mercury vapor from amalgams. In: *Biological Monitoring of Toxic Metals*. (Hrsg.: Clarkson, T.W.; Friberg, L.; Nordberg, G.F.; Sager, P.R.), Plenum Press, New York (1988)
- DRASCH, G. et al.: Einfluß von Amalgamfüllungen auf die Quecksilberkonzentration in menschlichen Organen. *Dtsch Zahnärztl Z* 47, 490 (1992)
- DRASCH, G., et al.: Mercury burden of human fetal and infant tissues., *Eur. J. Pediatr.*, 153, 607-610 (1994)
- DRASCH, G.: Stellungnahme an das BfArM (Juni 1995)
- DRUET, P.: Effect of inorganic mercury on the immune system. In: *Advances in mercury toxicology* (Suzuki, T. et al., Hrsg.) S. 395-410, Plenum Press, New York (1991)
- EGGLESTONE, D. W. et al.: Correlation of dental amalgam with mercury in brain tissue. *J Prosthet Dent* 58, 704 (1987)
- FEER, E.: Die Feersche Krankheit- In: Pfaundler, M. v., Schloßmann, A. (Hrsg.) *Handbuch der Kinderheilkunde*, Bd. 3. Vogel, Leipzig, Seite 528f (1931)
- GOERING, P. L. et al.: Symposium Overview: Toxicity Assessment of Mercury Vapor from Dental Amalgams. *Fundamental and Applied Toxicology* 19, 319 (1992)
- GOTELLI, C.A. et al.: Early biochemical effects of an organic mercury fungicide on infants: "Dose makes the poison". *Science* 227, 638 -640 (1985)

- HAHN, L.J. et al.: Dental silver tooth fillings: a source of mercury exposure revealed by whole-body image scans and tissue analysis., *FASEB J.*, 3, 2641 ff. (1989)
- HALBACH, S. et al. Toxikologisch-medizinische Bewertung von aus Amalgamfüllungen freigesetztem Quecksilber unter besonderer Berücksichtigung der pränatalen Exposition., Gutachten im Auftrage des Bundesverbandes der Deutschen Arzneimittelhersteller im Rahmen des Stufenplanverfahrens zu Amalgamen (Juli 1994)
- HALBACH, S.: Gutachten für den Bundesverband der Deutschen Arzneimittelhersteller (BAH) sowie dem Verband der Deutschen Dental Industrie (VDDI) (Mai 1995)
- HULTMANN, P. et al.: Dose-response studies in murine mercury-induced autoimmunity and immune-complex disease. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 113, 199 (1992)
- JOKSTADT, A. et al.: Dental Amalgam and Mercury., *Pharmkology & Toxikology* 70, 308 ff. (1992)
- LEMONS, J.E. et al.: Intraoral Corrosion resulting from coupling dental implants and restorative metallic systems., *Implant Dentistry*, 1(2), 107 ff (1992)
- MACKERT, J. R.: Factors affecting estimation of dental amalgam exposure from measurements of mercury vapor levels in intra-oral and expired air., *J. Dent Res* 66, 1775 (1987)
- MARQUARDT, H. et al.: Lehrbuch der Toxikologie, Wissenschaftsverlag, Mannheim (1994)
- MARXKORS; R. et al.: Zur galvanischen Korrosion von Amalgamen., *Dtsch. Zahnärztl. Z.*, 40, 1137 (1985)
- McNAMARA, B.P.: Concepts in health evaluation of commercial and industrial chemicals. In: *Advances in modern toxicology*, Vol. 1, Part 1 "New concepts in safety evaluation" (Hrsg.: Mehlmann, M.A.; Shapiro, R.E.; Blumenthal, H.), Halsted Press, New York (1976)
- v. MÜHLENDAHL, K. E.: Die Feersche Krankheit. *Monatsschr Kinderheilkd* 139, 224f (1991)
- v. MÜHLENDAHL, K.: Stellungnahme für das BfArM , Mai 1995
- NYLANDER, M. et al.: Mercury concentrations in the human brain and kidneys in relation to exposure from dental amalgam fillings. *Swed Dent J* 11, 179 (1987)
- OLSSON, S. et al.: Daily Dose Calculations from measurement of intra-oral mercury vapor., *J Dent Res* 2, 414 (1992)
- PATTERSON, J.E. et al.: Mercury in human breath., *Bull Environ Contam Toxicol* 34, 459 (1985)
- RECHMANN, P.: Nachweis metallischer Restaurationsmaterialien in klinisch unauffälliger Gingiva., *Dtsch Zahnärztl Z* 48, 270 (1993)

PIIKIVI, L. et al.: EEG findings in chlor-alkali workers subjected to low long exposure to mercury vapor. Brit. J. Industr. Med. 46, 370 (1989)

SCHIELE, R. et al.: Quecksilber-Mobilisation durch DMPS (Dimaval) bei Personen mit und ohne Amalgamfüllungen. Zahnärztl. Mitt. 79, 1866 (1989[a])

SCHIELE, R. et al.: Mobilisation von Quecksilber-Speicherungen im Organismus mittels DMPS (Dimaval). Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 24, 249 (1989[b])

SCHIELE, R.: Quecksilber-Belastung aus Amalgamfüllungen in Relation zur täglichen Aufnahme von Quecksilber mit der Nahrung und den von der WHO empfohlenen maximalen Aufnahmemengen. Gutachten für das BfArM (1989[c])

SCHIELE, R.: In: Amalgam Pro und Contra, Seite 27 und 123, Hrsg. Institut der Deutschen Zahnärzte (IDZ), 3. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln (1992)

SCHIELE, R.: Stellungnahme zu dem Anteil von Amalgamfüllungen an der Quecksilber-Aufnahme und zu etwaigen Überschreitungen des WHO-Empfehlungswertes von 300 µg Gesamtquecksilber pro Woche. Stellungnahme an das BfArM (1995)

SIBLERUD, R.L.: The relationship between mercury from dental amalgam and oral cavity health. Ann. Dent., 49, 6-10 (1990)

STELGENS, P.: M. Selter-Swift-Feer, eine iatrogene Kinderkrankheit. Kinderarzt, 14, 260f (1983)

SVARE, C.W. et al.: The effects of dental amalgams on mercury levels in expired air. J. Dent. Res., 60, 1668-1671 (1981)

SKARE, I. et al.: Human exposure to mercury and silver released from dental amalgam restorations. Arch. Environ. Health, 49, 384-394 (1994)

VIMY, M.J. et al.: Serial measurements of intra-oral air mercury: Estimation of daily dose from dental amalgam., J Dent Res 64, 1072 (1985)

VIMY, M. J. et al.: Dental amalgam mercury daily dose estimated from intra-oral vapor measurements: A prediction of mercury accumulation in human tissues., J Trace Elements in Experimental Medicine 3, 111 (1990)

WHO, Environmental Health Criteria 118, Inorganic mercury (Friberg, L., ed.), WHO, Genf 1991

WILLERSHAUSEN-ZÖNNCHEN, B. et al.: Quecksilberkonzentration der Mundschleimhaut bei Patienten mit Amalgamfüllungen., Dtsch. med. Wschr. 117, 1743 (1992)

WIRZ, J. et al.: Quecksilberbelastung durch Amalgamfüllungen. Schweiz. Monatsschr. Zahnmed. 100(11), 1292-1298, (1990)

WOUTERSEN, R.A. et al.: Sub-acute versus sub-chronic oral toxicity study in rats: Comparative study of 82 compounds. J Applied Toxicology 4(5), 277 (1994)

ZANDER, D. et al.: Untersuchungen zur Quecksilberbelastung der Bevölkerung III. Quecksilbermobilisation durch DMPS (Dimaval) bei Personen mit und ohne Amalgamfüllungen. Zbl. Hyg 192, 447 (1992)