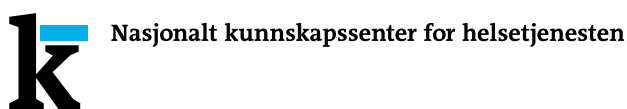


# Helseeffekt av å skifte ut amalgamfyllinger ved mistanke om plager eller helseskader fra amalgam

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 10–2006

Medisinsk metodevurdering



**Om rapporten:** Rapporten er basert på litteraturgransking med en ekstern utredningsgruppe. I alt 17 studier av tilstrekkelig kvalitet ble inkludert i denne medisinske vurderingen. Det ble ikke funnet kontrollerte studier som omhandler effekten av å fjerne amalgamfyllinger. De fleste av studiene i Kunnskapssenterets metodevurdering dreier seg om oppfølging av pasienter etter utskifting av amalgamfyllinger. Disse omhandler lokale symptomer eller sår eller andre endringer i munnslimhinnen. To studier er rent eksperimentelle studier på personer uten symptomer eller andre helseplager. Utredningsgruppen fant ingen gode studier som vurderer om det kan være en sammenheng mellom amalgamfyllinger og spesifikk sykdom. **Konklusjon:** Utredningsgruppen konkluderer med at kvaliteten på de inkluderte studiene om effekten av utskifting av amalgamfyllinger er lav. Hovedpunktene fra studiene er at såkalte kontaktlesjoner i munnen, det vil si sår i munnslimhinnen som er i nær kontakt med amalgamfylling, forsvinner i stor grad når man fjerner amalgamet i tennene. Ved lesjoner som strekker seg utover eller utenfor kontaktområdet i munnslimhinnen, var

(fortsetter på baksiden)

## Utredningsgruppe:

Seniorforsker, dr. philos. Lise Lund Håheim, Kunnskapssenteret (prosjektleder)  
Førsteamanuensis, psykolog, Knut Dalen, Institutt for biologisk og medisinsk psykologi, Universitet i Bergen

Prof. dr.odont. Rune Eide, Odontologisk fakultet, Universitetet i Bergen

Direktør, prof. dr. odont. Stig Karlsson, Nordisk institutt for odontologiske materialer, Haslum

Spesialtannlege, dr.odont. Gunvor Bentung Lygre, Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer, UNIFOB, Bergen

Prof. dr. dont. Ståle Petter Lyngstadaas, Odontologisk fakultet, Universitet i Oslo  
Tannlege, lektor Anne-Marie Nordmo, Sør-Trøndelag fylkeskommune

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

[www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

Rapport: 82-8121-100-8 ISSN 1503-9544

nr 10-2006

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



*(fortsettelsen fra forsiden)* effekten av å fjerne fyllingene mindre tydelig. Pasienter som mente at de hadde store plager av sine amalgamfyllinger rapporterte om færre plager etter utskiftingen, men de hadde fortsatt flere plager enn kontrollgruppen. Ved å skifte ut amalgamet i tennene, økte utskillingen av kvikksølv – for så å bli varig redusert. Studier kunne ikke vise til endring i nyrenes funksjon ved utskifting av amalgam hos friske personer.

Tittel	Helseeffekt av å skifte ut amalgamfyllinger ved mistanke om plager eller helseskader fra amalgam
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør
Forfattere	Lise Lund Håheim, Knut Dalen, Rune Eide, Stig Karlsson, Gunvor Bentung Lygre, Ståle Petter Lyngstadaas, Anne-Marie Nordmo
ISBN	82-8121-100-8
ISSN	1503-9544
Rapport	Nr 10 – 2006
Prosjektnummer	279
Antall sider	67
Oppdragsgiver	Sosial- og helsedirektoratet

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten**

Oslo, august 2006

## Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk 25. mai 2005 en forespørsel fra seniorrådgiver Liljan Smith Aandahl, avdeling for primærhelsetjenester i Sosial- og helsedirektoratet, om å utføre en kunnskapsoppsummering av resultater av utskifting av amalgamfyllinger hos pasienter med helseplager.

Kunnskapssenteret vedtok å nedsette en ekstern utredningsgruppe for å gjennomføre en medisinsk metodevurdering av effekt av utskifting av amalgamfyllinger. Det ble forsøkt å etablere en gruppe bestående av både tannleger og leger, fordi denne gruppen pasienter henvender seg til både tannleger og leger med sine helseplager. Både NSAM og Aplf (legeforeningens to spesialistforeninger for allmennleger) ble invitert til å be en allmennlege om å delta. Imidlertid ønsket ledelsen i organisasjonene at deres medlemmer kun skulle delta i Sosial- og helsedirektoratets faggruppe som skal utarbeide retningslinjene. De vurderte oppgaven som meget tidkrevende. I tillegg ble også to leger med spesialkunnskap om helseeffekter av amalgam og kvikksølv invitert til å delta. Begge takket nei.

### **Prosjektgruppen har bestått av:**

Prosjektkoordinator: seniorforsker, tannlege, dr. philos. Lise Lund Håheim (LLH),  
Kunnskapssenteret

Førsteamanuensis, psykolog Knut Dalen, Institutt for biologisk og medisinsk  
psykologi, Universitet i Bergen

Professor, dr.odont. Rune Eide, Odontologisk fakultet, Universitetet i Bergen

Direktør, professor dr. odont. Stig Karlsson, Nordisk institutt for odontologiske  
materialer, Haslum

Spesialtannlege, dr.odont. Gunvor Bentung Lygre, Bivirkningsgruppen for  
odontologiske biomaterialer, UNIFOB, Bergen

Professor, dr. dont. Ståle Petter Lyngstadaas, Odontologisk fakultet, Universitet i  
Oslo

Tannlege, lektor Anne-Marie Nordmo, Sør-Trøndelag fylkeskommune

Alle deltakerne med unntak av lektor Nordmo er utpekt av sine arbeidsgivere.  
Nordmo er utnevnt etter forslag fra ledelsen i Kunnskapssenteret.

Alle deltakerne i utredningsgruppen har levert habilitetserklæringer og bekrefter at de  
ikke er inhabile i dette arbeidet.

Bibliotekar Sari Susanna Ormstad, Kunnskapssenteret, har utført det systematiske  
litteratursøket. Spesialist i indremedisin og lungemedisin Kurt Myhre (KM),  
Kunnskapssenteret, gjennomgikk alle abstrakt fra litteratursøket.

Professor i medisinsk etikk, Bjørn Hofmann, Kunnskapssenteret og Universitetet i  
Oslo, har forfattet kapitlet om etikk.

Statistiker Torbjørn Wisløff, Kunnskapssenteret, har utført den helseøkonomiske  
analysen. Tannlege Bjørn Oppedal, Tønsberg, og Bivirkningsgruppen for  
odontologiske biomaterialer, Bergen, har bidratt med data til analysen.

Ledelsen i Kunnskapssenteret ytret ønske om å knytte til seg studenter i prosjektet i forbindelse med studenters semesteroppgaver. To studenter ved det Odontologiske fakultet ved Universitetet i Oslo, Aresh Darisiro og Arne-Henrik Finnanger, har deltatt. De har bidratt til innledningskapitlet og fått opplæring i litteratursøk og i arbeidsmetoden generelt. I tillegg utfører de en egen metodevurdering om effekt av utskifting av amalgafyllinger på tennene og konsekvenser for valg av fyllingserstatning.

John-Arne Røttingen  
Direktør

Lise Lund Håheim  
Seniorforsker

# Innholdsfortegnelse

<b>1. Kunnskapssenterets sammendrag og kommentarer.....</b>	<b>6</b>
1.2 Bakgrunn.....	6
1.3 Metode og arbeidsform.....	6
1.4 Resultater.....	6
1.5 Konklusjon.....	7
<b>2. Bakgrunn og mandat.....</b>	<b>8</b>
2.1 Mandat.....	8
<b>3. Innledning.....</b>	<b>9</b>
3.1 Bestanddeler i amalgam.....	9
3.2 Hvordan lages amalgam til bruk som tannfylling.....	9
3.3 Amalgamfyllingens egenskaper.....	9
3.4 Amalgamhistorikk.....	10
3.5 Tidlig europeisk dental amalgamhistorikk.....	10
3.6 Status i Norge i dag.....	11
3.7 Status i andre land.....	11
<b>4. Metode.....</b>	<b>13</b>
4.1. Identifisering av litteratur.....	13
4.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	13
4.3 Vurdering av litteratur.....	13
<b>5 Resultat.....</b>	<b>16</b>
5.1 Kliniske studier.....	17
5.2 Eksperimentelle studier.....	19
5.3 Psykologiske tester.....	20
5.4. Syntese.....	20
<b>6. Relevante vurderingselementer.....</b>	<b>21</b>
6.1 Etikk.....	21
6.1.1 Moralske utfordringer.....	21
6.1.2 Den enkelte versus generell kunnskap.....	22
6.1.3 Kunnskapsmangelens moral.....	23
6.1.4 Forskningsetiske utfordringer.....	23
6.1.5 Mange moralske utfordringer, men bare noen gjelder kunnskapsgrunnet.....	24
6.2 Helseøkonomi.....	24
6.3 Norsk praksis ved Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer.....	28
6.3.1. Bivirkningsrapportering.....	28
6.3.2 Klinisk undersøkelse.....	28
6.3.3 Mekanismer ved bivirkninger.....	29
6.3.4 Psykologiske faktorer.....	30
6.3.5 Kriterier for å anbefale utskifting av dentale materialer.....	30
6.4 Alternative fyllingsmaterialer.....	30
6.4.1 Polymerbaserte materialer.....	30
6.4.2 Vannbaserte fyllingsmaterialer.....	31
6.4.3 Fyllingenes holdbarhet.....	32
6.4.4 Bivirkninger av tannfyllingsmaterialer til direkte restaureringer.....	32

<b>7. Generell diskusjon.....</b>	<b>34</b>
<b>8. Scientific summary.....</b>	<b>36</b>
<b>8.1 Background.....</b>	36
<b>8.2 Methods.....</b>	36
<b>8.3 Results of the literature search.....</b>	36
<b>8.4 Conclusions.....</b>	37
<b>10. Vedlegg.....</b>	<b>45</b>
<b>10.1 Oversikt over ekskludert litteratur ved Trinn 3 /.....</b>	45
<b>10.2 Evidenstabeller / Evidence tables.....</b>	47
<b>10.3 Kvikksølv.....</b>	65
<b>10.3.1 Kilder til kvikksølv.....</b>	65
<b>10.3.2 Kvikksølvformer.....</b>	66
<b>10.3.3 Metallisk kvikksølv.....</b>	66
<b>10.3.4 Organiske kvikksølvforbindelser.....</b>	66
<b>10.3.5 Opptak av kvikksølv.....</b>	67
<b>10.3.6 Litteratursøk.....</b>	67
<b>10.3.6 Litteratursøk/Søkestrategi.....</b>	65

# 1. Kunnskapscenterets sammendrag og kommentarer

## 1.2 Bakgrunn

Denne medisinske metodevurderingen omhandler helseeffekten ved utskifting av amalgamfyllinger hos pasienter som mener å ha helseplager på grunn av sine amalgamfyllinger. Det har tidligere vært publisert flere rapporter der pasienter oppgir et bredt spekter av plager som de mener er oppstått på grunn av deres amalgamfyllinger. Plagene har angått både generell helse og symptomer og lesjoner i munnen.

Kunnskapsoppsummeringen skal være ett av tre grunnlagsdokumenter i forbindelse med at det skal lages en retningslinje/veileder for leger og tannleger om utredning av pasienter som antar at deres helseplager skyldes tannfyllingsmaterialer.

## 1.3 Metode og arbeidsform

Det er gjennomført en medisinsk metodevurdering basert på egen litteraturgranskning med en ekstern utredningsgruppe. Utredningsgruppen har gjennomgått relevant vitenskapelig litteratur etter et systematisk litteratursøk i databasene Medline (1966-2004), PreMedline, Embase (1974-2004), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Allied and Complementary Medicine Database (AMED), Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) og Cochrane Controlled Trials Register (CCTR), Cinahl, ISI, Swemed, Toxline og Current Controlled Trials. Litteraturen ble gjennomgått ved at abstraktene ble vurdert internt av Kunnskapscenteret (KM, LLH). Utredningsgruppens medlemmer jobbet i lesepar ved vurdering av studiene i fullt format. I alt 1649 abstrakter ble vurdert. Av disse ble 157 studier vurdert på Trinn 2 og 46 artikler på Trinn 3.

## 1.4 Resultater

I alt 17 studier ble funnet å være av tilstrekkelig kvalitet til å bli inkludert i evidensgrunnlaget for denne metodevurderingen. De inkluderte studiene er pasientserier som vurderes å være av lav kvalitet når man studerer effekt av et tiltak. Det ble ikke funnet kontrollerte studier som omhandlet effekten av å fjerne amalgamfyllinger. De fleste av studiene var oppfølging av pasienter etter utskifting av amalgamfyllinger. Studiene omhandlet lokale symptomer eller lesjoner i munnen, to studier omhandlet generelle og orale symptomer og to studier var rent eksperimentelle studier på personer uten symptomer. Vi fant ingen gode studier som vurderte om det kunne være en sammenheng mellom amalgamfyllinger og samtidig spesifikk sykdom.

Hele 13 studier omhandlet lesjoner i munnslimhinnen der den kommer i kontakt med amalgamfyllinger; såkalte orale lichenoide lesjoner (OLL) og oral lichen planus (OLP). Disse studiene indikerte at amalgamfyllinger kan være årsak til lesjoner både ved kliniske observasjoner, allergitest (såkalt patchtest som er en allergitest brukt her for å diagnostisere kontaktallergi overfor dentale materialer), biopsi eller cellestudier av lesjonene. I ni av oppfølgingsstudiene opplevde 72-95 prosent av pasientene full tilheling eller bedring. Ved lesjoner som gikk utover kontaktområdet eller som ikke var i kontakt med fyllingene, var resultatene svakere og varierende. Resultatene ved OLP var svakere enn for OLL. De fleste studier brukte patchtest som diagnostisk test,



men sensitiviteten varierte. To studier fulgte opp både pasienter med positiv og negativ patchtest. I den ene studien var det liten forskjell mellom pasienter med positiv eller negativ patchtest i grad av tilheling, og i den andre var grad av tilheling under 50 prosent og med forskjell i gruppene. En tredje studie viste tilheling eller bedring av OLL på 29 prosent uten at amalgamfyllingene var fjernet. En immunologisk cellestudie av OLL viste klare likheter med kjent reaksjonsmønster for kontaktallergi.

Pasienter som mente de hadde lokale og generelle helseplager på grunn av sine amalgamfyllinger, rapporterte et bredt spekter av plager. To norske publikasjoner viste til en spørreundersøkelse av pasienter og en representativ kontrollgruppe. Den ene studien viser at pasientene hadde lavere symptomintensitet etter utskiftingen, men fortsatt høyere enn kontrollgruppen.

Mange av plagene som disse pasientene har, presenterer seg ved det som ofte betegnes som nevrologiske og psykosomatiske symptomer. Disse plagene rapporteres også ved flere andre lidelser. Gode studier som har konsentrert seg om å bruke psykologiske tester for å måle endringer i slike symptomer etter utskifting av amalgamer, ble ikke funnet.

## 1.5 Konklusjon

Kvikksølvbelastningen hos mennesker er i hovedsak knyttet til kosthold og amalgamfyllinger. Bekymring er knyttet til effekten av dette tungmetallet på helsen. Kvaliteten på de inkluderte studiene om effekten på utskifting av amalgamfyllinger og som legges til grunn i denne metodevurderingen, er lav. Hovedpunkter fra studiene er:

- Kontaktlesjoner i munnslimhinnen ved amalgamfyllinger tilheles i stor grad ved utskifting av fyllingene.
- Ved lesjoner som strekker seg utover eller utenfor kontaktområde i munnslimhinnen, var effekten av å fjerne fyllingene mindre uttalt.
- En generell symptomintensitet hos pasienter med symptomer som pasientene forbinder med amalgamfyllinger, ble lavere etter utskifting av fyllingene, men forble høyere enn hos en representativ kontrollgruppe.
- Det var ikke gode studier som viste at generelle symptomer som kunne antas å ha sammenheng med amalgamfyllinger, ble helt borte etter at fyllingene var fjernet. Selvrapperte generelle symptomer ble redusert ved utskifting.
- Ved utskifting av amalgamfyllinger økte initielt utskilling av kvikksølv for så å bli varig redusert. Studier kunne ikke vise effekt på endring i nyrenes funksjon målt ved "glomerular filtration rate" ved utskifting av fyllinger hos friske personer.

## **2. Bakgrunn og mandat**

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppgave å utarbeide en medisinsk metodevurdering i forbindelse med Sosial- og helsedirektoratets utarbeidelse av en veileder for leger og tannleger i utredning av pasienter som antar at deres helseplager skyldes tannfyllingsmaterialer. Denne metodevurderingen skal være ett av tre vedlegg til veilederen. De andre to vedleggene er bidrag fra Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer og Nasjonalt senter for komplementær og alternativ medisin (NAFKAM). Med basis i forspørselen fra Sosial- og helsedirektoratet ble mandatet formulert som følger:

### **2.1 Mandat**

Foreta en medisinsk metodevurdering av helseeffekt av utskifting av amalgamfyllinger versus annen behandling, eventuelt tilleggsbehandling eller ingen behandling. Helseeffekten måles ved hvor stor andel pasienter som har opplevd symptomlindring, ingen endring eller forverring av symptomer.

### 3. Innledning

Tannfyllingsmaterialet amalgam har vært brukt i årtier for å reparere tenner som er angrepet av karies/tannråte. I det følgende gis det en beskrivelse av hva amalgam består av, og hvordan det brukes. Det gis en kort historikk over amalgambruk og i tillegg gis status for bruk av amalgam i Norge og andre land. I vedlegg 10.3 informeres om alternative fyllingsmaterialer, holdbarhet og bivirkninger av direkte fyllingsmaterialer. I vedlegg 10.4 informeres om kilder til kvikksølv.

#### 3.1 Bestanddeler i amalgam

Amalgam er en legering av kvikksølv og et eller flere andre metaller. Dentalt amalgam produseres ved å blande flytende kvikksølv med et såkalt alloy, som er en pulverisert legering av flere metaller (1;2).

Det har blitt benyttet i hovedsak to typer alloyer:

1. Lavkopper/standard-alloy inneholdende sølv, tinn og kopper og noen ganger sink. Noen ganger kan andre metaller forekomme. Denne typen alloy brukes nå i liten grad.
2. Høykopper-alloy (non-gamma 2 alloy). Det finnes her en rekke typer, men de har det til felles at innholdet av sølv og/eller tinn er redusert til fordel for et øket innhold av kopper. Dette gir forbedrede mekaniske egenskaper og øket korrosjonsresistens i de ferdige fyllinger i forhold til lavkopper amalgam (2).

Amalgamer av disse typene må ikke forveksles med det tidligere brukte, såkalte kopperamalgam. Dette var ferdig blandete ”tabletter” av sølv og kopper (og av og til kadmium) som ble varmet opp før bruk. Det ble tidligere brukt mye i det temporære tannsettet da det retinerte lett og var assosiert med lite sekundærkaries. Det ble i et rundskriv fra Helsedirektøren i 1981 advart mot bruk, blant annet pga.dets korroderende egenskaper og sterke avgift av kadmium og kvikksølv (3).

#### 3.2 Hvordan lages amalgam til bruk som tannfylling

Opprinnelig blandet man alloyet med kvikksølv for hånd med pestell og morter. Deretter gikk man over til en maskinell blanding, enten i lukkede apparater eller ved bruk av flergangskapsler. I dag benyttes nesten utelukkende engangskapsler. Blandingen skjer ved at en fysisk sperre i kapselen brytes slik at kvikksølvet og alloyet kommer sammen. En amalgator triturerer (rister) så dette til en homogen blanding som nå kalles amalgam. Dette plasseres i en såkalt amalgampistol som brukes til å applisere amalgamet i kaviteten. Videre kondenseres (presses) amalgamet. Overskudd fjernes ved ytterligere anatomisk utforming av restaureringen. Styrken til amalgamene vil øke drastisk i løpet av de neste timene, og fyllingen kan ferdigpusses 24 timer senere. Det er vanligvis ingen fysisk kontakt mellom operatør og amalgamet(2).

#### 3.3 Amalgamfyllingens egenskaper

Materialet har en elastisitetsmodul som ligger mellom verdiene for emalje og dentin. Trykkfastheten varierer mellom ulike fabrikater, men er i størrelsesorden som tannsubstans. Strekkfastheten er lavere enn for dentin, men høyere enn for emalje. Hardheten varierer sterkt mellom de ulike fasene i materialet. Amalgam brukes på alle flater i de små og store jekslene. Materialets mekaniske styrke gjør at store deler av tannkronen kan erstattes med amalgam om det skulle være nødvendig.

Amalgamrestaureringer har meget god holdbarhet. I nyere litteratur om amalgamfyllingers varighet oppgis at 65-90 prosent av fyllingene fungerer i minst 10 år (4).

### 3.4 Amalgamhistorikk

Allerede i det 17. århundre brukte kinesere en "sølvpasta" som inneholdt kvikksølv (Hg) for å fylle karies-kaviteter. Kjemikere i Kina og Europa oppdaget at kvikksølv fordampet ved lett oppvarming, og at andre metaller som sølv, tinn og kopper lett lot seg løse opp i kvikksølv ved romtemperatur.

Tidlig i det 18. århundre var bruk av Hg/sølvpasta som dentalt fyllingsmateriale populært i England og Frankrike. Den ble introdusert i USA i 1830 av de franske brødrene Crawcour. Imidlertid ble fyllingene lagt mer eller mindre direkte uten noen form for forbehandling, og selve materialet var også av svært dårlig kvalitet. Dette førte til smerter, infeksjoner og at mange tenner frakturerte, og i noen tilfelle ekspanderte fyllingen over kaviteten og hindret fullstendig kjevelukking. Andre tannleger var bekymret for de mulige bivirkninger av kvikksølv fra amalgam.

I 1845 ble bruk av amalgam forbudt i USA på grunn av debatten, og de som brukte det, ble utvist fra organisasjonen American Society of Dental Surgeons (ASDS). Imidlertid ble amalgamets egenskaper og metodene for preparering etter hvert sterkt forbedret, og etter en rettssak i 1856 ble organisasjonen ASDS nedlagt og amalgam erklært som trygt fyllingsmateriale. Kort tid etter ble tinn tilsatt Hg/sølvpasta for å motvirke den ekspanderende egenskapen i den forrige amalgamformelen. Mot slutten av det 19. århundre ble det laget bedre blandinger, men det var først amerikaneren G. V. Black som innførte den form for amalgam og de prepareringsmetoder som stort sett har holdt seg uforandret frem til vår tid.

### 3.5 Tidlig europeisk dental amalgamhistorikk

- En anvisning for fremstilling av amalgam til dentalt bruk finnes håndskrevet i Ulms byarkiv av den tyske legen Johannes Stockerus fra 1528. Preparatet besto av vitriol som skulle oppløses i sterk syre, og deretter tilsettes kvikksølv.
- Den franske kjemikeren Jean Pierre Joseph d'Arcet (1777-1844) fra Paris, også kjent i litteraturen som Darcet, utviklet et nytt fyllingsmateriale kalt Darcets mineralmasse. Preparatet besto av åtte deler vismut, fem deler bly og tre deler tinn.
- Den franske tannlegen Louis Nicolas Regnart (1780-1847) innførte i 1818 1/10 kvikksølv i Darcets mineralmasse, og blandingen fikk dermed et smeltepunkt på 68 grader.
- Tannlegen Auguste Onesime Taveau fra Paris, anbefalte omkring 1826 bruken av en sølvpasta til permanente fyllinger. Preparatet ble kalt Pate d'argent og ble fremstilt av pulverisert sølv og kvikksølv.
- Allerede i 1819 utviklet den engelske kjemikeren Charles Bell et sølvamalgam kalt Bell's Kitt (mineral succedaneum). Preparatet besto av filspen fra franske sølvmynter som skulle blandes med kvikksølv umiddelbart før illeggingen. Ettersom materialet var både billig og enkelt å anvende, ble det raskt en salgssuksess. Den nye materialet hadde

imidlertid visse uønskede egenskaper; enten krympet det og falt ut av kaviteten etter en tid, eller materialet utvidet seg slik at tannen frakturerte.

### **3.6 Status i Norge i dag**

Sosial-og helsedirektoratet utga nye retningslinjer (IS-1086) om bruk av amalgam som tannfyllingsmateriale 1. juli 2003 (5). Her står følgende anbefalinger;

- Forebyggende behandling vektlegges.
- Når fyllingsterapi er nødvendig, skal det velges vevsbesparende prepareringsteknikker.
- Amalgam skal vanligvis ikke være førstevalg på noen indikasjon for fyllingsterapi. Bruk av amalgam begrenses mest mulig av hensyn til miljøet og mulige helseskader. Fyllingsterapi hos gravide bør unngås.
- Ved nye restaureringer må kontakt mellom amalgam og andre metaller unngås. Allergi mot bestanddeler i et tannrestaureringsmateriale er en kontraindikasjon for bruk av det aktuelle materiale.
- Det skal tilstrebes å redusere både pasientenes og tannhelsepersonellens eksponering for kjemiske substanser ved tannbehandling både ved innlegging og fjerning av fyllinger. Vakuumsug og vannkjøling skal brukes ved fjerning av gamle fyllinger.
- Unngå berøring av materialer før de er herdet.

I 2002 ble bruken av amalgam som tannfyllingsmateriale undersøkt i Norge for å klarlegge bruken av amalgam før de nye retningslinjene trådte i kraft. Ni prosent av tennene ble fylt med amalgam, mens 77 prosent ble fylt med "hvitt" fyllingsmateriale, (sannsynligvis kompositter, kompomerer og glassionomersementer). Annet materiale ble benyttet i 14 prosent av tennene. Hos barn og unge opp til 19 år ble amalgam benyttet i 4 prosent av de permanente tennene. Av tenner som tidligere hadde amalgamfyllinger, ble tjue prosent fylt med amalgam. I 68 prosent av disse tennene ble det lagt hvite fyllinger, mens de resterende 12 prosent ble restaurert med annet materiale. Det er en nedgang i andelen amalgamfyllinger i perioden 1995 – 2002 på rundt 95 prosent i primære tenner og 85 prosent i permanente tenner hos barn og unge. Forfatterne konkluderer med at den store nedgangen i amalgambruk, tyder på at amalgam var på vei ut som tannfyllingsmateriale allerede før de nye retningslinjene ble satt i verk (6).

### **3.7 Status i andre land**

I Sverige har debatten om amalgam vært høylytt. Man hadde i 2003 en statlig utredning med gjennomgang av all publisert forskning gjort de siste fem årene på kvikksølv, amalgam og helse- og miljømessige hensyn i forbindelse med dette. Det ble konkludert med at regjering og riksdag måtte påskynde avviklingen av amalgambruk i tannhelsetjenesten, og dette ble begrunnet ut fra miljømessige hensyn (7). Finland har siden 1993 hatt anbefalinger om å redusere amalgambruk i tannhelsetjenesten (8). I Danmark ønskes det at all bruk av amalgam skal begrenses, men med et foreløpig unntak for tannlegepraksiser (9) .

I Australia ble det i 1999 gjennomført en lignende undersøkelse av National Health and Medical Research Council. Det ble her konkludert med at det ikke er klare

sammenhenger mellom amalgamfyllinger og sykdom, men man ønsker som en forsikring at det benyttes alternative fyllingsmaterialer, spesielt på barn og unge. Man fraråder i tillegg amalgamrestaureringer på gravide (10). I Canada har man fra 1996 hatt samme oppfatning (11).

WHO foretok i 1997 en risikovurdering av amalgam som fyllingsmateriale. Man konkluderte da med at materialet ikke var bevist helseskadelig, men at det i sjeldne tilfeller kan gi lokale bivirkninger eller allergiske reaksjoner (12). Organisasjonen anbefaler en kontinuerlig overvåking av trygghet og effektivitet for all typer dentale fyllingsmaterialer (13).

Det er en trend at befolkningen blir mer oppmerksom på eventuelle bivirkninger av legemidler og tannfyllingsmaterialer. Bevisstheten og kunnskapen rundt dette øker. Amalgambruken minsker, og myndighetene ønsker å påskynde denne utviklingen. Dette blir i retningslinjene bl.a. ofte begrunnet med at man ut fra miljøhensyn vil minske bruken av alle giftige tungmetaller.

## 4. Metode

### 4.1. Identifisering av litteratur

Utredningsgruppen har foretatt en egen systematisk gjennomgang av litteratur om utskifting av amalgamfyllinger på grunn av helseplager (14-16). Gruppen har lagt til grunn mandatet (2.1) i arbeidet ved utarbeiding av litteratursøk.

### 4.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Rapporten er gjennomført med basis i en litteraturgjennomgang etter følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier. Studiene skal omhandle alle fire inklusjonskriteriene som populasjon, intervensjon, endepunkt samt studiedesign. For denne rapporten var de spesifikke kriteriene:

- Populasjon: Personer som har amalgamfyllinger, eller har fjernet slike fyllinger av helsemessige årsaker
- Intervensjon: Fjerning av amalgamfyllinger versus annen behandling eller annet tiltak
- Endepunkt: Endring av generelle og lokale symptomer

Det fjerde inklusjonskriteriet var studiedesign. Det var ønskelig med kontrollerte studier. Imidlertid var det aktuelt å inkludere ikke-kontrollerte studier/pasientserier for denne rapportens problemstilling ut i fra en a priori kjennskap. Konferanseabstrakter kunne inkluderes i likhet med publiserte artikler.

#### *Ytterligere inklusjonskriterier*

Artikler som hadde abstrakt på engelsk, tysk, samt nordisk (norsk, svensk og dansk). Litteratur som var publisert i perioden 1966-2005.

#### *Eksklusjonskriterier*

Irrelevante publikasjoner, slik som:

- ikke-systematiske oversiktsartikler (reviews)
- ekspertkommentarer
- konsensus-rapporter
- kasuistikker
- lederartikler, reviews med referanselister

Ekskludert litteratur kunne imidlertid benyttes som bakgrunnsinformasjon og for håndsøk etter referanser.

Søkestrategi for litteratursøket finnes i vedlegg 10.3.6.

### 4.3 Vurdering av litteratur

Vi vurderte litteraturen i en trinnvis sorteringsprosess i hehold til internasjonale arbeidsmetoder innen fagområdet Health Technology Assessment (HTA).  
Trinn 1: Alle abstrakter identifisert i litteratursøket (totalt 1649) ble vurdert med hensyn til relevans. Ingen publikasjonstyper ble filtrert bort, fordi man på forhånd visste at det var få kontrollerte studier og at man ville trenge studier av lavere evidensgrad for å kunne beskrive relevante sammenhenger. De fleste av abstraktene falt derfor bort fordi de ikke beskrev kliniske forskningsstudier. Arbeidet ble utført

internt ved Kunnskapssenteret ved uavhengig vurdering (KM og LLH).

Fulltekstartikler ble bestilt av relevante og mulig relevante abstrakter om en av de to hadde valgt abstraktet.

Trinn 2: Fulltekstartikler (i alt 157) ble vurdert med hensyn til relevans av populasjon, intervensjon, utfall og studiedesign. 46 artikler ble vurdert relevant og inkludert til neste trinn. Utretningsgruppen arbeidet i tre lesepar som alle gjorde vurderingen uavhengig av hverandre i denne oppgaven. Artikler ble tatt med til neste trinn hvis en i leseparet ønsket det.

Trinn 3: Relevante artikler ble vurdert for intern validitet ved bruk av sjekklister for aktuell studiedesign og ekstern validitet. Totalt 17 artikler ble inkludert i evidensgrunnlaget. Utretningsgruppen vurderte studiene i plenum.

Ved trinn 3 ble studiene bedømt for kvalitet og validitet (17). Studiene ble rangert i henhold til tabell 4.1 for intern validitet etter tre kvalitetsklasser. Så ble de gradert i henhold til studiedesign og studiekvalitet i henhold til tabell 4.2. Til slutt ble det foretatt en syntese av evidensgrunnlaget ved å klargjøre nivået på evidensgrunnlaget for den gjeldende problemstillingen. Denne syntesen gir en vurdering av hvor pålitelige forskningsresultatene er i forhold til å gi svar på vårt mandat (tabell 4.3).

**Tabell 4.1. Rangeringen er basert på total vurdering av kvalitet**

Rang	Kriterier
++	Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; der kriteriene ikke er oppfylt hvis studien eller oversikten høyst sannsynlig ikke vil endre seg.
+	Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; der kriteriene ikke er oppfylt eller ikke er adekvat beskrevet hvis konklusjonene av studien eller oversikt sannsynligvis ikke vil endre seg.
-	Brukes hvis få eller ingen av kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; hvor kriteriene ikke er oppfylt eller ikke er adekvat beskrevet hvis konklusjonene av studien eller oversikt antas å ville endre seg.

**Tabell 4.2. Studietyper og studiekvalitet**

Nivå	Studietyper og studiekvalitet
1++	Meget god meta-analyse, systematisk oversikt av RCT eller RCT som har meget liten risiko for bias.
1+	Vel gjennomført meta-analyse, systematisk oversikt av RCT eller RCT med liten risiko for bias.
1-	Meta-analyse, systematisk oversikt av RCT eller RCT med stor risiko for bias.
2++	Meget god systematisk oversikt av kasus-kontroll- eller kohortestudier med meget liten risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en høy sannsynlighet for at sammenhengen er kausal.
2+	Vel gjennomført kasus-kontroll- eller kohortestudier med liten risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en moderat sannsynlighet for at sammenhengen er kausal.
2-	Kasus-kontroll- eller kohortestudier med høy risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en signifikant risiko for at sammenhengen ikke er kausal.
3	Ikke-kontrollerte studier (med et element av sammenlikning til stede); registerstudier, pasientserier.
4	Ekspertuttalelser, deskriptive studier, kasuistikker.



**Tabell. 4.3. Evidensstyrke for rapporten**

<b>Styrke</b>	<b>Studiedesign og evidensnivå</b>
A	Minst en meta-analyse, systematisk oversikt eller RKT på nivå 1++ og med høy ekstern validitet eller en systematisk oversikt av RKT eller studier som i hovedsak er på nivå 1+ der resultatene er direkte overførbare og viser konsistente resultater.
B	Studier på nivå 2++ og som er direkte overførbare og viser konsistente resultater eller ekstrapolerte resultater fra studier på nivå 1++ eller 1+.
C	Studier på nivå 2+ og som er direkte overførbare og viser konsistente resultater eller ekstrapolerte resultater fra studier på nivå 2++.
D	Studier på nivå 3 eller 4 eller ekstrapolerte resultatert fra studier på nivå 2+.

## 5 Resultat

Resultatet av den systematiske gjennomgangen av studier var 1649 abstrakter på trinn 1, 157 studier på trinn 2 og 17 studier på trinn 3. De 17 studiene er beskrevet i evidenstabellene, vedlegg 10.2. Alle studiene ble vurdert på to nivåer:

1. Pasientens symptomer før behandling / diagnose:
  - a. Kliniske studier
    - i. Orale symptomer eller lesjoner
    - ii. Generelle symptomer
  - b. Eksperimentelle studier
2. Metoden som er brukt for å måle/rapportere helseeffekten ved utskifting av amalgamfyllinger:
  - a. Subjektiv vurdering
  - b. Biologisk test
  - c. Psykologisk test

I vår presentasjon er det gjort et skille mellom studier basert på studienes kvalitet. De best gjennomførte og best rapporterte studiene er merket i tabellen med ++.

Tabell 5.1. Evidensnivå for de studier som er inkludert i kunnskapsgrunnet om helseeffekt av utskifting av amalgam fyllinger

Studie	Evidensnivå på studiene	Eksperimentelle studier	Kliniske studier				
			Diagnose		Målemetode/rapportering		
Førsteforfatter (referansenr.)			Orale symptomer/lesjoner	Generelle symptomer	Subjektiv vurdering	Biologisk test	Psykologisk test
Bratel (18)	3++		1			1	
Henriksson (19)	3++		1			1	
Laine (20)	3++		1			1	
Lygre (21)	3++		1	1	1		
Lygre (22)	3++		1	1	1		
Sandborgh-Englund (23)	3++	1				1	
Snapp (24)	3++	1				1	
Skoglund (25)	3++		1			1	
Bolewska (26)	3+		1			1	
Ibbotson (27)	3+		1			1	
James (28)	3+		1			1	
Koch (29)	3+		1			1	
Koch (30)	3+		1			1	
Laine (31)	3+		1			1	
Laine (32)	3+		1			1	
Lundström (33)	3+		1			1	
Thornhill (34)	3+		1			1	

### 5.1 Kliniske studier

I alt 13 studier beskriver endringer av lichenoides lesjoner i munnslimhinnen. Det ble skilt mellom lesjoner kun i direkte kontakt med amalgamfyllinger, lesjoner som hadde utstrekning ut over kontaktområdet, og lesjoner som ikke var i kontakt med amalgam. De fleste studiene brukte patchtest som diagnostisk verktøy før behandling ble utført, og positivt resultat ga grunnlag for tilbud til pasienten om å skifte ut amalgamfyllinger. Ni studier anga resultater for de pasienter som fikk skiftet sine fyllinger (32, 33, 28, 27, 18, 34, 26, 30, 29). To studier viste resultat for patchtest positive versus negative (25, 31). I tillegg viste en studie resultater for oppfølging av alle pasientene enten de hadde skiftet fyllinger eller ikke (19). I denne studien var det

få som hadde tatt patchtest. Lygre (21, 22) rapporterte om både orale og generelle symptomer som grunnlag for utskifting av amalgamfyllinger. Senere endring i disse symptomene ble rapportert ved oppfølgende spørreskjemaundersøkelser.

De 13 studiene om lichenoides lesjoner i munnen er basert på pasientserier med pasientmateriale der det ofte er forskjellige orale lesjoner og ulike generelle diagnoser. Resultatene om effekt av utskifting av amalgamfyllinger bygger som oftest på et mindre utvalg fra hovedstudien. Positive resultater fra patchtest samtidig med OLL eller OLP er som oftest brukt som grunnlag for anbefaling om å skifte ut amalgamfyllingene. Ikke alle pasienter fulgte den anbefaling som ble gitt.

Detaljer om studiene er vist i evidenstabellene, vedlegg 10.2. Vi har her fokusert på resultater som viser grad av tilheling der det har vært lichenoides lesjoner i direkte kontakt med amalgamfyllinger. For denne gruppen pasienter har det vært størst effekt av amalgamutskifting ved at lesjonene i munnslimhinnen tilhelt helt eller delvis. Ni studier har fulgt de pasienter som er blitt behandlet. De to minste pasientseriene var utført av Lundström og James. Lundström (33) studerte en mindre gruppe på åtte pasienter hvorav sju ble helt eller delvis bra. I en tilsvarende liten pasientserie ved James (28) på seks pasienter ble fem helt eller delvis bra. I den største av studiene ble 142 pasienter behandlet, hvorav tilhelingsprosenten var 95 prosent. Seks studier hadde et pasientantall som varierte fra 15-28. Laine (32) viste at blant de 16 pasientene som fikk skiftet sine amalgamfyllinger så ble 13 (87 prosent) helt eller delvis bra. Tre pasienter viste ingen bedring. Ibbotson (27) hadde sammenliknbart resultat der 19 av 22 pasienter opplevde tilheling av sine lichenoides lesjoner. Tilsvarende gode resultater kan Thornhill (34) og Bolewska (26) vise til ved at henholdsvis 26 av 28 og 24 av 25 personer opplevde tilheling av sine orale lesjoner. Koch (29, 30) har rapportert fra to pasientserier med litt varierende resultat ved at den ene studien (667) viste 72 prosent (13 av 18) tilheling og 87 prosent (13 av 15) viste tilheling i den andre studien.

Totalt varierte tilhelingsprosenten i disse ni studiene fra 72-95 prosent.

Skoglund (25) og Laine (31) publiserte resultater fra patchtest-positive og -negative pasienter. Skoglund sammenliknet 48 pasienter fra en gruppe på 58 pasienter med orale lichenoides lesjoner. Alle 48 pasienter fikk fjernet sine amalgamfyllinger. De ble vurdert etter en periode varierende fra tre måneder til tre år (gjennomsnitt 1,5 år). Sammenlikning ble gjort mellom patchtest-positive pasienter som oppnådde 95 prosent tilheling, mot 86 prosent i patchtest-negative pasienter. Forskjellen var ikke statistisk signifikant. Dette var i motsetning til Laines (31) resultat med utgangspunkt i 118 pasienter henviste for diagnose og behandling av OLL. Pasienter med positiv patchtest og patchtest-negative pasienter med kontaktlesjoner ble anbefalt utskifting av alle amalgamfyllinger som skulle utføres av pasientens egen tannlege. Oppfølgingstiden var minimum seks måneder (gjennomsnitt 16 måneder). Han fant en tilhelingsprosent blant de som skiftet ut amalgamfyllinger, på 45 prosent hos de som var patchtest-positive og 20 prosent hos de som var negative.

I en oppfølgingsstudie viste Henriksson (19) forskjeller i tilheling av orale lichenoides lesjoner mellom de som fikk fjernet amalgam og de som ikke gjorde det. Utgangspunktet var 215 pasienter som var henvist til sykehus for vurdering og behandling av lichenoides lesjoner. Reeksaminasjon ble gjort fire til seks år senere på

159 pasienter for å evaluere hvilken behandling de hadde gjennomgått. Hele 72 prosent (80 av 114) ble bedre etter at de fikk fjernet sine amalgamfyllinger, mens 29 prosent (fem av 17) av de som ikke fjernet fyllingene, ble bedre.

Lygre har benyttet seg av pasienters selvrapporterte informasjon om helseplager i sine oppfølgingsstudier av 390 og 408 pasienter som hadde vært til undersøkelse ved Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer, Bergen. I alt 142 pasienter fylte ut spørreskjema både ved første gangs undersøkelse og 84 ved oppfølging 1 ½-2 ½ år senere (21). Helseplager hos en referansegruppe på 441 tilfeldig valgte personer fra den norske befolkning, men matchet på alder, kjønn og bosted, ble sammenliknet med helseplager hos pasientene ved oppfølgingstidspunktet. Resultatene viste at pasientgruppen hadde en høyere intensitet av helseplager sammenliknet med referansegruppen. Generelt var det en reduksjon i symptomintensitet etter at amalgamfyllingene var skiftet, men nivået var høyere enn for referansegruppen. Lygre gjorde også en oppfølgingsstudie av 358 pasienter som hadde vært undersøkt, for å få vite om pasientene hadde gjennomført de anbefalinger som de hadde fått om videre behandling (22). Blant de 207 som svarte på spørreskjema, hadde 85 skiftet amalgamfyllinger. Av dem rapporterte 51 om bedring i helsen, mens 12 var blitt verre. I alt 31 pasienter ble anbefalt å skifte fyllingene, og 24 pasienter fulgte anbefalingen. Blant de 176 som ikke fikk slik anbefaling, byttet 67 sine fyllinger og 40 var under behandling.

Som eneste studie har Laine et al (20) studert inflammatoriske celler i lesjoner som var i kontakt med amalgam. De sammenliknet pasienter med positiv og negativ patchtest ved å bruke immunocytokjemiske metoder for å studere inflammatoriske celler som var i kontakt med amalgamfyllinger. I sin studie av 19 personer hadde 10 positiv patchtest, og ni hadde negativt testresultat. De som var patchtest-positive, hadde flest celler med antistoffer mot kvikksølv. Reaksjonen i begge grupper pasienter var forenlig med observasjoner av immunrespons ved kontaktallergi. Hos ni av 10 patchtest-positive pasienter var det full tilheling versus to av ni i gruppen som var patchtest-negative.

Det er gjennomgående flest kvinner inkludert i disse studiene. Imidlertid har vi ikke prevalensdata som viser forekomsten av helseplager som relateres til amalgamfyllinger, blant menn og kvinner i befolkningen.

Det ble ikke funnet prospektive studier av tilstrekkelig god kvalitet som brukte psykologiske målinger som hovedmetode for å måle resultater av utskifting av amalgamfyllinger.

I de refererte studier var rapportering om hvilke materialer som var brukt i erstatningsfyllinger, av varierende kvalitet. Pasienter hadde ofte vært henvist til egen tannlege for utskifting av fyllinger, og behandlingen hadde derfor vært et resultat av kliniske vurderinger og muligens økonomiske. Hvilke profylaktiske tiltak som hadde vært iverksatt ved utskiftingen, var heller ikke rapportert i særlig grad.

## **5.2 Eksperimentelle studier**

To studier var eksperimentelle ved at de så på ellers friske personers reaksjon på fjerning av amalgamfyllinger. Kvikksølvnivået før og etter fjerning av

amalgamfyllinger ble studert eksperimentelt i 10 ellers friske personer av Snapp og medforfattere (24). Fyllingene ble fjernet i én behandlingsseanse. Kvikksølvnivået i blod ble målt ukentlig i fra fire til 18 uker (median 6,6 uker) før amalgamfjerning og fortsatte i fem til 18 uker (median 7,6 uker) etter. Gjennomsnittlig nivå av kvikksølv i blod før behandling var 2,18 ng Hg/ml. Det var sterkere korrelasjon mellom antall tyggeflater med amalgam og kvikksølvnivå enn mellom antall amalgamflater totalt og kvikksølvnivå. Ni av 10 deltakere fikk signifikant lavere kvikksølvnivå etter behandling etter en initiell økning. Gjennomsnittlig nedgang i kvikksølvkonsentrasjon i blod var 1,13 ng Hg/ml.

Nyrefunksjon ved fjerning av amalgamfyllinger ble studert av Sandborgh-Englund og medforfattere (23). 10 friske personer deltok. Glomerular filtration rate (GFR) ble undersøkt en uke før og 60 dager etter fjerning av amalgamfyllinger. Det ble tatt blod- og urinprøver en uke før fjerning av amalgam, og en, to og 60 dager etter fjerning. Forfatterne fant ingen endring i GFR og heller ikke i målte verdier for utskilling av N-acetyl- $\beta$ -glucosamidase (NAG),  $\beta_2$ -microalbumin eller albumin.

### **5.3 Psykologiske tester**

Det er flere tester som med fordel kan brukes for å studere mulige nevropsykologiske endringer. For å kunne belyse dette, vises det til to studier der nevropsykologiske testbatterier var brukt (35, 36). Dessverre omhandlet ikke studiene utskifting av amalgamfyllinger, men gjaldt oppfølging av to randomiserte kontrollerte studier om valg av fyllingsmaterialet amalgam eller annet materiale i behandling av karies. I de to studiene, gjennomført i Portugal og USA, ble barn randomisert til behandling med enten amalgam eller komposittfyllinger når de fikk karies. Studiene ble planlagt samtidig, og deres 5-7 års oppfølginger er nylig publisert. Barn som er under stadig utvikling, er en sårbar gruppe pasienter hvis de blir utsatt for skadelige stoffer. Studiene viste ingen signifikante skadelige effekter på nevropsykologiske funksjoner som omfattet generelt evnenivå, hukommelsesfunksjoner og visuomotoriske ferdigheter. Det var heller ingen ulikheter mellom gruppene med hensyn til nyrefunksjon. Imidlertid kan det ikke utelukkes at oppfølgingstiden har vært for kort til å få resultater på mulig skadelig effekt av amalgamfyllingene.

### **5.4. Syntese**

Studiene som er inkludert i evidensgrunnlaget for denne rapporten, er pasientserier der pasienter som ble behandlet, var fulgt over tid for å vurdere effekten av utskifting av amalgam på lesjoner i munnen eller generelle symptomer. Evidensnivået på disse studiene i henhold til tabell 4.2 er nivå 3. I en kvalitativ syntese av disse resultatene gir det en evidensstyrke D (tabell 4.3) over de identifiserte studiene som er det laveste nivå. Resultatene må derfor generelt vurderes med forsiktighet.

## 6. Relevante vurderingselementer

### 6.1 Etikk

#### 6.1.1 Moralske utfordringer

Det finnes en rekke moralske utfordringer knyttet til utskifting av amalgamfyllinger. Ikke alle disse er av direkte relevans for en kunnskapsoppsummering. Likevel vil mange av dem spille en rolle i frembringelsen av kunnskap (forskningsetikk), i vurderingen av kunnskapens innhold (valg av endepunkt) eller i forhold til kunnskapens anvendelse.

Noen generelle moralske utfordringer i tilknytning til utskifting av amalgamfyllinger vil derfor nevnes innledningsvis før problemstillinger som er av mer direkte relevans for kunnskapsoppsummeringen, blir drøftet noe mer inngående.

1. Er utskifting av amalgam en behandling som retter seg mot tilstandens symptomer eller dens årsaker (37)?
2. Har amalgam større nytte/kostnad-ratio enn alternativer (38)? Hvordan skal man veie kortsiktige gevinster (symptombedring) mot langsiktige konsekvenser (bruk av mindre effektive materialer, følger av eventuelle allergier og andre komplikasjoner)? Hvordan forholder man seg når man vet at personen vil gå til en mindre seriøs aktør dersom man ikke skifter ut amalgamfyllingene, og derved kanskje kommer dårligere ut enn om man gjør utskiftingen selv? Med andre ord, hvordan kan man etterleve velgjørenhetsprinsippet i medisinsk etikk (39, 40)?
3. Hvordan forholde seg til pasientens subjektive plager når kunnskapsgrunnlaget er mangelfullt?
4. Hvordan unngå at tilliten til helsevesenet svekkes generelt og at personer føler seg avvist og mistenkeliggjort spesielt når enkeltpersoners oppfatninger av egne helseplager blir avvist og ønsket behandling avslås?
5. Dersom fagfolk har berettiget frykt for risikoen knyttet til bruk av alternativer til amalgam, for eksempel i form av allergi, er det da riktig å pålegge dem å skifte ut amalgamfyllinger (ikke-skade-prinsippet)? (39, 40, 41, 42)
6. Amalgam er et middel som er brukt av helsevesenet (for å utbedre en skade i stor utstrekning definert av helsevesenet). I hvilken grad står helsevesenet ansvarlig for å rette opp skadene som følger av valg av middel (amalgam), særlig når det er kontroversielt om det dreier seg om bivirkninger eller skader?
7. Plagene som personer opplever av amalgam, er en bivirkning, og ikke som følge av virkningen (fylling). Hvilket forhold skal det være mellom nytten av en virkning og ulempen av en bivirkning, før utskifting lar seg forsvare? Hvilken betydning har forholdet mellom nytte og ulempe hos alternative behandlingsformer for svaret på dette spørsmålet?
8. Prioritering: Er utskifting av amalgamfyllinger nødvendig helsehjelp?
9. Bør pasienter få bestemme selv (pasientautonomi) når det hersker usikkerhet om metoden? Bør tvilen med andre ord kommet pasienten til gode?
10. Selv om kunnskapsgrunnlaget med hensyn til helsegevinst er begrenset, bør man ikke skifte ut amalgam av estetiske grunner? Hvordan skal man i tilfelle veie helserelaterte verdier mot estetiske verdier?
11. Hvordan håndtere at amalgamforgiftning for en del personer fungerer som en *forklaring* for dem selv og omverdenen på deres situasjon (smerte, manglende

- funksjon og behov for hjelp) og kan bidra til å gi dem en *identitet* (i forhold til pasientforening, helsevesen og trygdesystem)?
12. Dersom det er gode grunner til å tro at personene kommer til å bli bedre av å skifte ut amalgamfyllinger, bør man da ikke gjøre det (selv om man har gode grunner til å tro at det er et resultat av placeboeffekten)? Hvilket ansvar har man (for eventuelle komplikasjoner) ved behandling som a) ikke har dokumentert effekt og b) som er dokumentert ikke å ha effekt.
  13. Hvordan skal tannlegen forholde seg til det han eller hun oppfatter som et irrasjonalt ønske hos pasienten? (43, 44) Med andre ord – hvor går grensen mellom faglig og personlig autonomi?
  14. Hvordan skal behandler forholde seg dersom pasienten etter utskifting av amalgam ikke blir symptomfri, men hevder at ”amalgamet ikke er fjernet på riktig måte”? Hvilket ansvar har vedkommende i en slik situasjon?
  15. Er det umoralsk ikke å drøfte hvorvidt symptomene skyldes psykiske forhold eller henvise til annen spesialist dersom tannlegen er overbevist om at symptomene skyldes slike forhold?
  16. Hvor stor betydning har behandlerens holdning (til amalgamforgiftning) for vedkommendes vurdering av personer og deres symptomer?
  17. Hvilken betydning har trygdens kriterier for utskifting av amalgamfyllinger?
  18. Mens fagfolk på den ene siden har anbefalt ikke å skifte ut amalgamfyllinger (45) har leger og tannleger også anbefalt pasienter å gjøre dette. Dette reiser spørsmålet om fagpersoners (økonomiske) interesser av å skifte ut amalgamfyllinger er av betydning (39). Er det umoralsk av leger og tannleger å initiere utskifting av amalgamfyllinger (når kunnskapsgrunnlaget er dårlig)? (39,40, 45). Er amalgamforgiftning en tilstand som er fremmet av enkelte behandlere så vel som av pasienter? (46)
  19. Hvor store mengder tilførsel av kvikksølv fra amalgamfyllinger skal man kunne tillate før man anser at det finnes en reell fare for forgiftning? (47)
  20. Hvordan skal man håndtere at amalgamutskifting kan representere en helsefare for de som arbeider ved tannlegekontorene?
  21. Hvordan forholde seg til miljøproblemene knyttet til utskifting av amalgamfyllinger (38,48)?<sup>1</sup>

### 6.1.2 Den enkelte versus generell kunnskap

Selv i situasjoner der man har god kunnskap om virkningsmekanismer og effekt for enkelte typer behandling, står man overfor utfordringen å anvende generell kunnskap i den enkelte situasjon og overfor den enkelte pasient: Er denne pasienten representativ for gruppen som kunnskapen er basert på? Selv om vi vet at behandlingen har en effekt generelt, vil den ha effekt på akkurat denne pasienten? Dette er et generelt kunnskaps-etisk problem, som på ingen måte er spesielt i forhold til utskifting av amalgam. Det som kanskje er noe mer spesielt i forhold til utskifting av amalgam, er at kunnskapen er usikker. Det reiser spørsmålet om kunnskapens usikkerhet skal komme den enkelte til gode (47, 49). Når vi ikke er sikre på at det å fjerne amalgam ikke virker, og personens plager er store, burde vi ikke da skifte ut – for sikkerhets skyld? Selv om møtet med det enkelte lidende mennesket representerer

---

<sup>1</sup> Spørsmålene er reist under forutsetningen av offentlig finansiert behandling – når det gjelder privat finansiert behandling faller noen av spørsmålene bort.



et betydelig moralsk imperativ, finnes det både metodiske og moralske utfordringer ved å etterkomme alle slike ønsker (50).

Dersom man erkjenner at det ikke er dokumentert at å fjerne amalgam vil hjelpe på pasientens plager, men likevel skifter ut amalgamfyllingene fordi man mener at det hjelper pasienten (les: placebobehandling), så risikerer man å ofre helsefagernes demarkasjonskriterium. Det vil si at det ikke lenger blir mulig å skille tannmedisin fra annen alternativ behandling, som for eksempel healing, fordi man da aksepterer (antatt) ren placebobehandling.

Beslutninger under usikkerhet representerer altså en grunnleggende moralsk utfordring: Selv om vi vet hvilken beslutning som var best, dersom det ikke hersket usikkerhet om konsekvensene, så reises spørsmålet om hvordan vi skal handle når vi ikke er helt sikre (51). Å anbefale utskifting av amalgam på usikkert kunnskapsgrunnlag bryter med velgjøringsprinsippet (39). På den ene siden møter man fagpersonellens normer og autonomi og på den andre siden den enkeltes oppfatning av å bli tatt på alvor og dennes autonomi. I situasjoner med betydelig usikkerhet er tilliten, som er en viktig forutsetning for all helsehjelp, i betydelig fare.

### 6.1.3 Kunnskapsmangelens moral

Det er en moralsk utfordring at vi mangler kunnskap om viktige forhold som angår menneskers helse. Dette gir seg utslag på flere måter. For det første er det et moralsk imperativ å finne kunnskap om virksomme midler for å forbedre menneskers helse. For det andre er det et moralsk imperativ ikke å anvende metoder som vi ikke vet om virker. Det er med andre ord moralsk problematisk dersom vi tar i bruk medisinske metoder uten at vi har kunnskap om deres konsekvenser. Særlig gjelder dette dersom anvendelsen av nye metoder skyldes en generell tro på fremskritt og teknologi, men kan hevdes å være mindre problematisk dersom vi tar i bruk metoder med antatt stor nytte og liten risiko.

Det kan altså, for det tredje, være moralsk legitimt å anvende metoder uten tilstrekkelig kunnskap, dersom vi har gode grunner til å tro at de kan ha en effekt, risikoen står i forhold til effekten, og der det ikke finnes alternativ. Et kjennetegn ved kunnskapsmangelens ”legitimitet” er dog at den går raskt ut på dato. Det er kun ved innføring av en ny metode uten gode alternativer at vi er villige ta en viss risiko for et prospektivt godt utbytte. Når vi så ønsker å ta en metode i bruk i stor skala fordrer det at vi undersøker dens eventuelle bivirkninger også på lang sikt.

### 6.1.4 Forskningsetiske utfordringer

I tillegg til at det er moralsk utfordrende at vi mangler kunnskap, kan selve kunnskapsinnhentingene være umoralske. Kunnskap om risiko og skader ved bruk av amalgam fordrer forskningsdesign som gir moralske utfordringer, for eksempel med hensyn til samtykke (for mindreårige) (52). Er det riktig å gjennomføre studier der en arm får amalgamfyllinger når det er rimelig grunn til å anta at amalgam kan være skadelig? Eller er dette å forutsette det man ønsker å vise (*petitio principii*)?

Valg av endepunkt representerer også en metodisk utfordring av moralsk betydning: Er subjektiv bedring av symptomer (inkl. placebo) eller objektive endringer (målt kvikksølv i vev) målet for behandling?

Et annet kunnskapsmessig aspekt som er av moralsk betydning, er hvilke type studier som man mener bidrar til god kunnskap. Dersom eksperimentelle studier (med

forsøksdyr) viser betydelig risiko knyttet til en gitt type behandling, er det da moralsk eller umoralsk å gjennomføre studier på mennesker? Erfaringer med stor diskrepans mellom dyremodeller og mennesker taler for å gjennomføre studier, mens føre-varprinsippet kan brukes til å tale mot.

### **6.1.5 Mange moralske utfordringer, men bare noen gjelder kunnskapsgrunnlaget**

Det er altså mange moralske utfordringer knyttet til utskifting av amalgam. Bare noen av disse er relatert til kunnskapsgrunnlaget. Mens det på den ene siden er moralsk problematisk at vi har for lite kunnskap, kan det på den andre være moralsk utfordrende å skaffe den kunnskapen vi gjerne skulle hatt. Uansett utfordres vi på en grunnleggende måte når vi skal anvende usikker (generell) kunnskap i forhold til det enkelte lidende mennesket. I en slik situasjon, utfordres også fagets identitet og avgrensning (demarkasjonskriteriet).

I tillegg forsterkes mange av de moralske utfordringene i forhold til behandlingssituasjonen og kommunikasjonen mellom behandler og pasient, som drøftet innledningsvis, når kunnskapsgrunnlaget er dårlig.

## **6.2 Helseøkonomi**

Det er flere forskjellige måter å gjennomføre behandlingen på, både basert på hva som antas å være best, og gitt forskjellige materialer. Noen gjør hele behandlingen på en gang, mens andre først tar én fylling og deretter venter for å se hvordan det går. Behandling med kompositter antas å ta om lag åtte timer, mens gull/keramer/porselen, antas å ta cirka tre ganger lengre tid.

I utgangspunktet skiftes amalgam ut ved to vidt forskjellige anledninger:

- Ved medisinsk indikasjon (reaksjon på amalgam)
- Ved henvisning basert på subjektive oppfatninger

Den første av disse anledningene dekkes i stor grad av Rikstrygdeverket, mens den siste ikke gjør det. Altså vil det være nødvendig å dele inn i to forskjellige scenarier.

- Scenario 1 (Pasienter som får dekket behandlingen fra Rikstrygdeverket)
- Scenario 2 (Pasienter som ikke får dekket behandlingen fra Rikstrygdeverket)

Disse to vidt forskjellige scenariene blir det relevant å se på i forskjellige økonomiske perspektiver. Scenario 1 er relevant å se på i både helsesektorens perspektiv (Scenario 1a), men også i samfunnsmessig perspektiv (Scenario 1b). Scenario 2 er ikke relevant i helsesektorens perspektiv, siden det ikke påløper direkte kostnader for helsevesenet.

Da effektvurderingen viste liten effekt på utfall som kan egne seg for økonomisk evaluering, ble det kun utført en oppsummering av mulige kostnader i de forskjellige perspektivene. Forskjellen fra de fleste andre tilfeller er at det her er snakk om privat drevet praksis.

Første halvår 2005 var refusjonen innen tannlegehjelp på 324 744 000 kroner i Norge, Altså er denne om lag 650 millioner årlig. Det har ikke lyktes oss å finne ut hvor stor andel av dette som går til fjerning av amalgamfyllinger. Det eneste svaret som gis, er

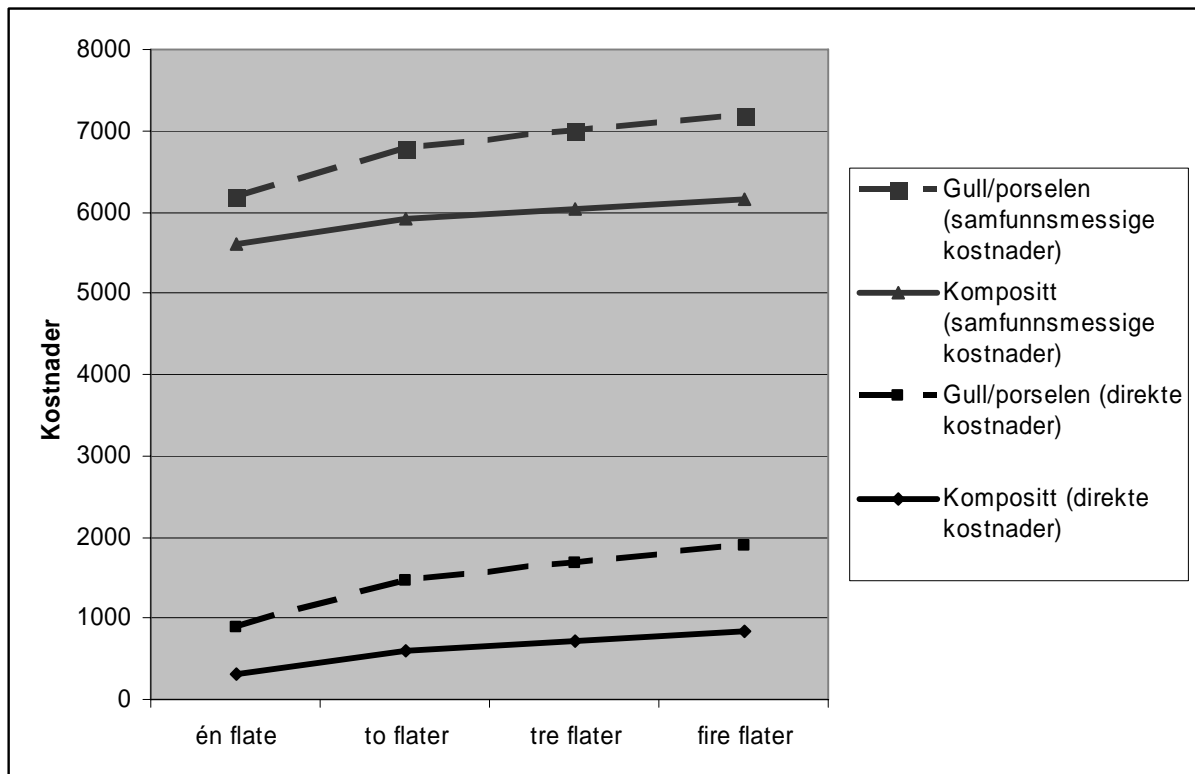
at det er svært sjelden, hvilket er vanskelig å tallfeste. Altså må kostnadsestimaterne basere seg på andre (mer usikre) kilder.

I tabell 6.1 er det summert anslag på kostnader og andre parametere per pasient. De fleste er basert på ytterst usikre anslag fra medlemmer i utredningsgruppa og andre kilder. Utrekningene av direkte kostnader for helsevesenet og samfunnsmessige kostnader er angitt i figur 6.1.

Tabell 6.1 Komponenter til kostnadsanalyse

	Gull/porselen	Komposit	Kilde
Refusjon for å sette inn en flate:	875	300	"Taksthefte"
Refusjon for å sette inn to flater:	1455	600	"Taksthefte"
Refusjon for å sette inn tre flater:	1670	720	"Taksthefte"
Refusjon for å sette inn fire flater:	1885	840*	"Taksthefte"
<b>Gjennomsnittlig antall fyllinger per pasient:</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>Usikker</b>
Gjennomsnittlig tid per pasient (timer):	16	16	Ekspertgruppa
Antall oppmøter per pasient	6	6	Ekspertgruppa
Median reisetid tur/retur (timer):	1	1	Anslag
Kostnader ved reise:	100	100	Antatt gjennomsnitt for buss/taxi/bil
Gjennomsnittlig månedslønn i Norge 3. kvartal 2004	28300	28300	SSB.no
Gjennomsnittlig antall arbeidstimer per år:	1950	1950	SSB.no
Gjennomsnittlig arbeidsgiveravgift o.l.	23 %	23 %	SSB.no

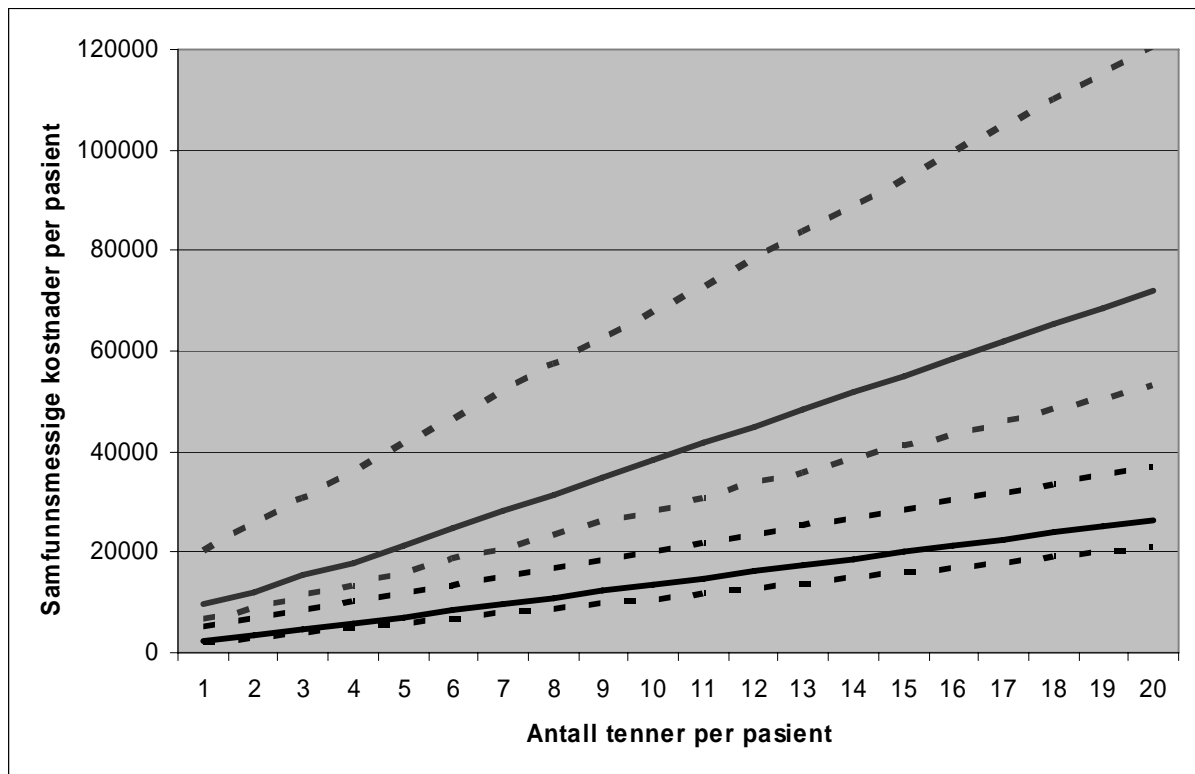
\*For kompositter er det ikke oppgitt noen takst for 4 flater, men basert på de andre takstene antas denne å ville være ca kr 840,-.



Figur 6.1 Kostnader i Scenario 1 a og b

Basert på anslag fra en praksis som tidligere drev med utskifting, kan kostnadene per behandling (Scenario 2) variere fra 9 000,- (850 – 25 000) når amalgam blir skiftet ut med kompositt, til 30 000,- (5 000 – 90 000) når det blir byttet til gull/keramer (Bjørn Oppedal, personlig meddelelse). Det er altså store forskjeller i kostnadene for alle typer erstatninger og dermed stor usikkerhet rundt hva en gjennomsnittlig behandling vil koste.

Med bakgrunn i indirekte kostnader fra scenario 1 og anslagene nevnt i avsnittet over, regnet vi ut samfunnsmessige kostnader som en funksjon av antall tenner som det må skiftes amalgam i, er usikkerhetsanslag i stor grad basert på skjønn.



Figur 6.2 Samfunnsmessige kostnader for antall tenner (svart linje; kompositter, grå linje; gull/keramer, stiplede linjer angir usikkerhet rundt estimatene)

Tall fra Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer (UNIFOB, Bergen) tyder på omtrent lignende resultater (Gunvor Bentung Lygre, personlig meddelelse). Der ble direkte kostnader summert for 20 pasienter som ikke fikk dekket amalgamutskifting av trygdesystemet. Disse tydet på en variasjon mellom 5 180,- og 31 800,-, med et gjennomsnitt på 18 248,-.

Alle disse kostnadsestimatene er forbundet med stor usikkerhet, da de i liten grad er basert på observerte tall fra studier eller registre. For eksempel registreres ikke hvor ofte de offentlige takstene for fyllinger brukes. Disse overslagene er derfor kun ment å gi en indikasjon på hva som kan påløpe ved utskifting av amalgamfyllinger per i dag. Det er her viktig å merke seg at Scenario 1 og 2 ikke kan sammenliknes, fordi det er snakk om helt forskjellige kategorier med pasienter.

Det er viktig å huske på at feilfrekvensen er mye lavere for amalgam enn for andre materialer. Altså vil det komme større kostnader senere i livsforløpet for pasienter som skifter, enn for pasienter som beholder amalgamfyllinger.

Det er viktig å merke seg at enkelte private behandlere anbefaler at man bruker kosttilskudd fra seks måneder før behandling og resten av livet. Overslag tyder på at kostnadene for preparatene alene kan beløpe seg til mange tusen kroner. Imidlertid er det slik at en andel av disse slutter på medikamentene fordi de ikke gir ønsket effekt. Disse kostnadene har vært vanskelige å tallfeste, og det er heller ikke tilgjengelige data på hvor mange dette gjelder. De er derfor er dette ikke tatt med i vårt overslag. På bakgrunn av mangel på registrering og forskning på forekomst, er det vanskelig å si noe om hvor mye dette koster samfunnet i dag, og hvor mye det eventuelt vil koste

å bytte ut alle amalgamfyllinger. Det har vært gjort norske studier på andel amalgamfyllinger i befolkningen; en analyse av barn og ungdom fra 1995 (53), viste at 35 prosent hadde amalgamfyllinger. Tallene blant voksne har imidlertid vist seg å være adskillig høyere: 88 prosent hos unge voksne og 56 prosent hos 60-åring (54). En studie som så på amalgamfyllinger uansett alder, viste en totalandel på 32 prosent. Bruken av amalgam er imidlertid på vei nedover, i 2002 ble det rapportert at kun ni prosent av nye fyllinger var med amalgam (undersøkelse utført av seksjon for samfunnsodontologi for SHdir 2003).

Hvis alle fyllinger var likt fordelt blant befolkningen, ville hver 18-åring ha i gjennomsnitt tre fyllinger (SSB-statistikkbanken). Med tanke på at de som er eldre enn 18 har enda flere fyllinger, vil det få enorme økonomiske konsekvenser å bytte ut alle amalgamfyllinger i landet.

---

### **6.3 Norsk praksis ved Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer**

#### **6.3.1. Bivirkningsrapportering**

Et nasjonalt rapporteringssystem for overvåking av bivirkninger fra dentale materialer ble opprettet i Norge i 1992. Ordningen er landsomfattende, finansiert over statsbudsjettet og lagt til Det odontologiske fakultet i Bergen. Lignende rapporteringssystemer ble startet i Sverige i 1996 og i Storbritania i 1999 (2).

Tannleger og leger kan rapportere mistenkte bivirkninger til Bivirkningsgruppen ved å benytte et rapporteringsskjema som er utarbeidet av Bivirkningsgruppen. Bivirkningsrapporteringen er basert på frivillig, spontan rapportering der det er mistanke om bivirkninger fra dentale materialer.

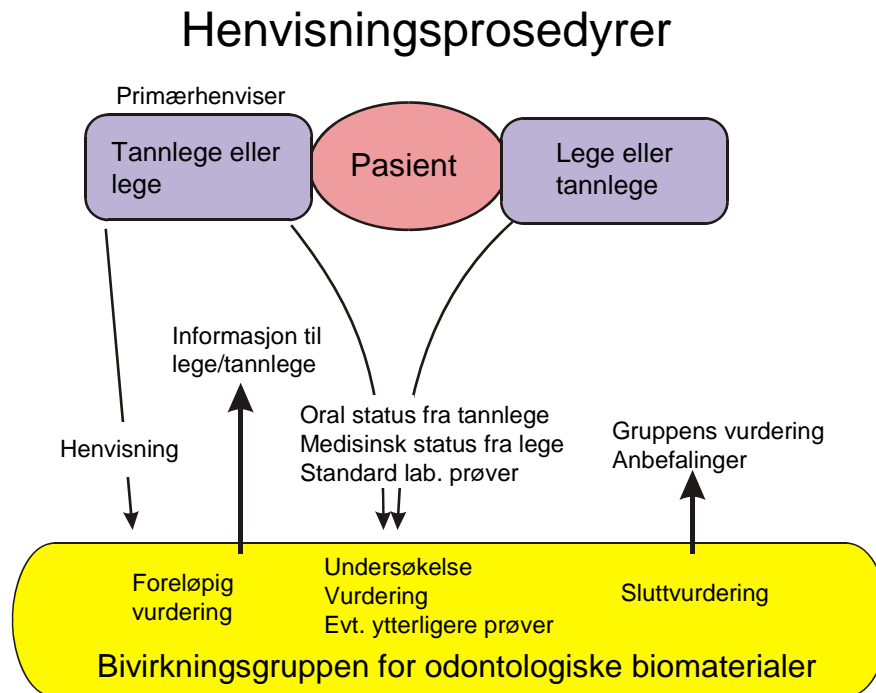
Reaksjonene skal meldes selv om det er tvil om sammenhengen mellom reaksjonen og det aktuelle dentale materialet. Rapporten skal inneholde opplysninger om den aktuelle behandlingen og hvilket materiale som er involvert. Intraorale, orofasiale eller generelle subjektive symptomer og objektive funn skal rapporteres.

#### **6.3.2 Klinisk undersøkelse**

Bivirkningsgruppen fungerer også som en klinisk utredningsenhet for pasienter der det er mistanke om bivirkninger overfor dental materialer. Bivirkningsgruppen skal ikke utføre pasientbehandling.

Bivirkninger overfor dentale materialer viser ofte et svært sammensatt bilde der sammenheng mellom reaksjon og dentalt materiale er komplisert å vurdere. Noen pasienter har konkrete, synlige reaksjoner i munnslimhinnen i kontakt med et tannrestaureringsmateriale, mens andre kan ha multiple generelle subjektive symptomer fra de fleste organsystem uten synlige objektive funn (19;55-60). Tannleger og leger som ønsker en klinisk vurdering av pasienter der det er mistanke om bivirkninger, kan henvise pasientene til Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer i Bergen.

Pasientene blir her undersøkt av et team som består av to tannleger og en lege. Før undersøkelsen i Bivirkningsgruppen, blir alle pasientene bedt om å beskrive sine helseproblemer ved å fylle ut et spørreskjema. Supplerende opplysninger, inklusiv rutinemessige blodprøver, mottas fra pasientenes egen lege for å avdekke om det foreligger en underliggende sykdom som kan være årsak til pasientens symptomer (fig. 1).



Figur 1. Flytskjema for henvisningsrutiner og kliniske prosedyrer i Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer.

De kliniske prosedyrer i Bivirkningsgruppen omfatter en medisinsk undersøkelse av lege, samt en grundig oral og orofacial undersøkelse av tannlege som inkluderer røntgenstatus og spyttprøver. Kvikksølvinnhold i blod- og urinprøver blir analysert. Pasienter der det er mistanke om allergi overfor dentale materialer blir henvist til dermatolog og i de fleste tilfeller allergitestet med patchtest.

Basert på undersøkelsen i Bivirkningsgruppen blir sammenhengen mellom pasientens helseplager og eksponering fra det aktuelle dentale materialet vurdert.

### 6.3.3 Mekanismer ved bivirkninger

Bivirkninger overfor dentale materialer kan være toksiske og/eller allergiske. Pasientene kan ha subjektive helseplager med eller uten objektive funn.

**Toksiske reaksjoner** er doseavhengige. Mange dentale materialer frigir substanser som kan ha en toksisk effekt. Frigivelse av substanser fra dentale materialer er betraktet som lav, men det er ikke kjent i detalj hvilket eksponeringsnivå som kan gi helseeffekter hos spesielt sensitive personer (61-63). En sammenheng mellom kvikksølvkonsentrasjon i urin og mengde amalgam i dentale fyllinger er påvist i flere studier (12-14), men det er ikke påvist en statistisk signifikant korrelasjon mellom kvikksølvkonsentrasjon i urin og antall subjektive symptomer (13-15).

**Allergiske reaksjoner** er ikke doseavhengige og kan forekomme ved eksponering av lave konsentrasjoner av substanser frigitt fra dentale materialer. Allergiske reaksjoner kan være straksreaksjoner med lokale eller systemiske reaksjoner som opptrer innen noen timer, eller forsinkete hypersensitivitetsreaksjoner som utvikles over lengre tid. Allergiske reaksjoner kan utløses av flere forskjellige dentale materialer, inklusive gull, kvikksølv, kobolt og komponenter i resinbaserte materialer.

#### **6.3.4 Psykologiske faktorer**

Ulike personers opplevelse av egen helse er sterkt påvirket av hvordan den enkelte oppfatter sine symptomer, om symptomene blir betraktet som tegn på sykdom mer enn normalt forekommende helseplager. Pågående offentlig debatt i media om usikkerhet omkring uønskete virkninger av dentale materialer (spesielt amalgam) påvirker personers holdning til om subjektive symptomer kan være relatert til stoffer i dentale materialer (16).

Subjektive helseplager er vanlige i normalbefolkningen. Flere norske studier rapporterer forskjeller mellom kjønnene når det gjelder subjektive helseplager (17-19), og det samme rapporteres i studier fra andre land.

#### **6.3.5 Kriterier for å anbefale utskifting av dentale materialer**

Pasienter med lesjoner i munnslimhinnen i kontakt med dentalt materiale blir anbefalt å skifte ut det aktuelle materialet. Pasienter med lesjoner i munnslimhinnen eller med fjernreaksjoner og som i tillegg har en klinisk relevant positiv patchtest, blir anbefalt å skifte ut alle restaureringer av det aktuelle materialet. Pasienter med positiv patchtest, men uten kliniske tegn på kontaktallergi, blir anbefalt å unngå det aktuelle materialet i fremtidig behandling. Pasienter med bare subjektive symptomer blir ikke anbefalt å skifte ut dentalt materiale. Dalen og medarbeidere rapporterte signifikante forskjeller i personlighetsprofiler når han sammenliknet pasienter med subjektive helseplager forbundet med amalgam med en kontrollgruppe (20). Tannleger anbefales å unngå irreversible inngrep som ekstraksjoner og endodontisk terapi dersom det ikke foreligger objektive indikasjoner for slik behandling (20). Dette har også vært diskutert i studier av andre pasientgrupper når det gjelder kirurgisk behandling av pasienter med subjektive symptomer (21).

### **6.4 Alternative fyllingsmaterialer**

Alternative fyllingsmaterialer til amalgam vil i all vesentlighet være tannfargete. Tannfargete, plastiske fyllingsmaterialer benyttes i økende grad. 77 prosent av alle fyllinger som ble lagt i 2002 var slike (64). For direkte fyllingsterapi kan man dele disse i to hovedgrupper: De som i hovedsak er basert på polymer(”plast”)-teknologi og de som i vesentlig grad består av vannbaserte sementer.

#### **6.4.1 Polymerbaserte materialer**

Polymerbaserte fyllingsmaterialer består av uorganiske fyllpartikler innleiret i en plastfase (”matrise”) og kalles kompositter. Plastmatrisen består av en rekke ulike såkalte *monomer* og nødvendige tilsetningsstoffer for å kunne fremkalle herding.



Denne herdingen kan enten være kjemisk basert eller være avhengig av aktivering ved hjelp av lys. Fyllpartiklene er pulver bestående av ulike keramer (typisk ulike glasstyper og kvarts), Disse er nødvendige for å oppnå tilstrekkelige mekaniske egenskaper som stivhet, hardhet og trykk- og strekk-fasthet. I tillegg vil fyllpartiklene nedsette materialets stivningskontraksjon. Moderne fyllpartikler gir også kontrast på røntgenbilder. I tillegg til disse stoffene kommer det en god del *hjelpstoffer* som fargestoffer, UV filtre etc etc.

Det finnes mange typer kompositter avhengig av slag og mengde fyllpartikler, og sammensetningen av plastfasen. Moderne plastfyllingsmaterialer for bruk i jeksler når opp til amalgamets egenskaper når det for eksempel hjelder hardhet, trykk- og strekkfasthet. Elastisiteten (E-modul) ligger mellom emalje og dentin, men noe lavere enn amalgam. Den vesentligste ulempe er en tendens til skrumpning ved stivning. For å unngå for store spenninger i tannsubstansen bør fyllingene herdes i flere steg.

Imidlertid har plastmaterialene den fordel at de kan bindes til tannsubstans. Dette krever egne, polymerbaserte *bindemidler*. Disse finnes i en rekke ulike typer. Dermed kan prepareringene lages mindre enn for amalgamfyllinger og man slipper å lage mekanisk feste for fyllingen. Alt dette gjør imidlertid at komposittene blir teknikkfølsomme og tidkrevende å legge.

Moderne komposittene har gode egenskaper når det gjelder slitasje. Det hevdes at slitasjen på de moderne komposittene er sammenliknbar med naturlig tannslit på emalje, og det er langtidsrapporter som tyder på at komposittfyllinger kan vare i mange år.

En materialgruppe som må betraktes som en undergruppe av komposittene er de polysyremodifiserte komposittene, også kjent som kompomerer. Her er monomerene tilsatt kaboksykjeder og fyllpartiklene er aluminiumsilikatglass. Det skal teoretisk gjøre dem i stand til å ha en tilleggsherding med vann fra omgivelsene og derfor kunne herde som glassionomerasementer (se senere). I hvor stor grad dette skjer er omstridt. Disse materialene avgir også fluorider og har en styrke som nærmer seg komposittenes.

#### **6.4.2 Vannbaserte fyllingsmaterialer**

Glassionomerasement er en type dental sement som ble lansert på 1970-tallet. Den konvensjonelle glassionomerasementen består prinsipielt av et pulver inneholdende ulike glasstyper og en eller flere såkalte polysyrer. Ved herding dannes det et kelat som kan binde til tannsubstans uten eget bindemiddel. Det stivnede materialet avgir også fluorider.

Materialet har flere ulemper sammenliknet med plastfyllingsmaterialene: Det har dårligere mekaniske egenskaper, eroderer hurtigere og har dårligere estetikk. Glassionomerer er av den grunn begrenset til flater som ikke er direkte utsatt for tyggetrykk og særlig hvor det er stor risiko for utvikling av sekundærkaries.

I de såkalte resinmodifiserte glassionomerasementene har man forsøkt på å forbedre en del av egenskapene ved å tilføre polysyrene monomerkomponenter som tillater en ekstra herdeprosess som hos polymerene, mens den vanlige herdeprosessen beholdes

noenlunde uforandret. Materialet avgir fluorider, binder seg til tannsubstans og viser liten skrumpning. Herdingen startes vanligvis ved hjelp av lys, men kjemisk herding kan også forekomme. Det har større slitestyrke enn de vanlige glassionomersementene. Estetikken er også blitt bedre.

### **6.4.3 Fyllingenes holdbarhet**

Det finnes ikke klare og entydige data for levetid og andre kliniske egenskaper hos de ulike tannfargede fyllingsmaterialene. Det er blant annet store variasjoner i studieutforming og målemetoder og undersøkelsene kan være vanskelige å tolke fra et vitenskapelig synspunkt. I tillegg vil langtidsstudier av de tannfargede fyllingsmaterialene gi opplysninger om gårsdagens materialer, fordi videreutviklingen av produktene går så fort. Mange ulike faktorer har betydning for fyllingers levetid: a) pasientrelaterte faktorer som munnhygiene og kariestilvekst, b) operatørrelaterte faktorer som teknisk dyktighet og riktig valg av fyllingsmaterialer i forhold til kavitetens omfang og plassering, c) fyllingsmaterialenes spesifikke egenskaper. Levetiden for ulike materialer viser at amalgam har hatt den høyeste levetiden, ca. 50 prosent av fyllingene overlever 10 år, mens det er sprikende data for kompositter. Glassionomerer har gjerne kortere levetid enn andre materialer. Blant de tannfargede fyllingsmaterialene viser kompositter generelt de beste resultatene, men de andre tannfargede materialene fungerer adekvat til sitt bruk, som f.eks. i barne- og eldretannpleien og som langtidsprovisorier i vanlig voksentannpleie. Noe lignende kommer også til uttrykk i den årlige sviktraten for ulike materialer. Det synes ikke å være stor forskjell mellom kompositter og amalgam, men data for glassionomerer varierer mye (3).

### **6.4.4 Bivirkninger av tannfyllingsmaterialer til direkte restaureringer**

Med bivirkninger fra fyllingsmaterialer, mener man uønskete helseeffekter hos pasienter i tiden fra legging av fylling, når fyllingen sitter i tannen og ved utskifting av denne. Alle materialer som benyttes i direkte fyllingsterapi, har mulighet til å friggi substanser, og derfor har alle potensiale til å gi bivirkninger. Substansene kan absorberes i oral mucosa (bløtvevet i munnhulen), i fordøyelsessystemet, eller respirasjonssystemet. Undersøkelser viser at bivirkninger på grunn av kompositter og resin-modifiserte glassionomerer rapporteres i mindre omfang enn ved amalgamene. Rapporter om langsiktige virkninger er heller ikke like tilgjengelige fordi produktene som undersøkes stadig forandres, kjemiske bestanddeler byttes ut, nye produkter lanseres og andre tas av markedet.

Kompositter og resin-modifiserte glassionomerer krymper ved herding (65). Dette kan medføre en spalte mellom fylling og tann. Det ses oftere bakterier i det dentale vevet, som kan føre til misfarging, sekundærkaries og pulpanecrose (66, 67). Det kan også være et problem å få polymerisert resinene fullstendig. Dette sammen med en spalte mellom tann og fylling bidrar til lekkasje av stoffer fra fyllingen. Det er også en kontinuerlig frigiving av polymerisert fyllingsmateriale etter hvert som fyllingene degraderes (13). Flere av utlekkstoffene kan gi negative virkninger. Flere av utlekkstoffene fra resin-baserte tannfyllingsmaterialer har i forskjellige modellsystemer vist seg å kunne gi varierte former for celledskader (68, 69). Det er

imidlertid stor usikkerhet knyttet til hvilke konsentrasjoner av stoffer som frigis in vivo, samt hvor lang tid denne eksponeringen pågår.

Når det gjelder glassionomersementer, er de funnet å være relativt biokompatible. Lokale eller systemiske effekter av disse er ikke rapportert (70). Det er imidlertid vanskelig å finne gode undersøkelser på dette området. Når det gjelder den dentale helseeffekt ved bruk av glassionomerer og deres fysiske egenskaper, vises det til avsnittet som omtaler alternative fyllingsmaterialer.

## 7. Generell diskusjon

Det var klart på forhånd at det kunne være vanskelig å finne god vitenskapelig dokumentasjon med vitenskapelige studier av høy kvalitet. Vi søkte etter gode effektstudier, men vi identifiserte ingen randomiserte kontrollerte studier. De studier som ble inkludert, var pasientserier og ofte med resultater fra subgrupper som sammenliknet behandlingsresultat før og etter utskifting av amalgamfyllinger. Det ble vektlagt studier med målemetoder som var minst mulig utsatt for feilkilder. Dette er en svak studiedesign, men det er det eneste vi har funnet som kan gi oss en indikasjon på effekt av utskifting av amalgamfyllinger.

Det er først og fremst lesjoner i slimhinnen i munnen som har vært studert ved vurdering av helseeffekt ved å fjerne amalgamfyllinger. Såkalte orale lichenoidale lesjoner (OLL) i kontakt med amalgamfyllinger er den type lesjoner i munnen som det er vist bedring for ved utskifting av amalgamfyllingene. Disse lesjonene kan betraktes som forårsaket av amalgam da utskifting i de fleste tilfeller medfører hel eller delvis tilheling. Ved lesjoner som går utover kontaktområdet med fyllingene, så er effekten mindre sikker. Sannsynligvis er da årsaken til lesjonen til dels en annen. Reduksjon/tilheling av lichen planus har også mindre effekt. Analyser med inflammasjonscytologi bekrefter funn fra de kliniske undersøkelser og biopsier.

Det ble ikke funnet god dokumentasjon for andre spesifikke tilstander, verken nevrologiske eller andre sykdommer. Mye har vært publisert om mulige sammenhenger, men studiene har basert seg på pasienthistorier eller retrospektive data om pasienter. Slike studier er sårbare for informasjonsbias ved at pasientens opplysninger er påvirket av hvor godt man husker det som har skjedd tidligere, utfall av behandling m.m. Resultatene av slike studier er beheftet med stor usikkerhet. Selvrapportert informasjon er av usikker verdi, men det kan gi opplysninger, være hypotesegenererende og danne grunnlag for nye studier av god studiedesign.

De refererte resultatene om OLL var ofte subgruppeanalyser fra studier på forskjellige orale lesjoner og underliggende sykdommer. Forfatterne hadde imidlertid konsentrert seg om de pasientene som hadde fjernet fyllingene. Få studier sammenliknet med dem som ikke skiftet fyllingene til tross for råd om dette. Det var stort sett beskrevet små pasientserier. Kun en studie viste til oppfølging av egne pasientgrupper (19). To studier sammenliknet resultat av allergitest/patchtest med utfall av utskifting av amalgamer (25, 31). Skoglund viste like resultater for tilheling enten pasientene er patchtest-positive eller ei, mens Laine viste lav prediktiv verdi ved patchtest. Fardal og medforfattere beskrev en slik pasient som ble kvitt lesjoner i gingiva, på bukkal munnslimhinne, tunge og hånden etter utskifting av amalgamfyllinger (71). Diagnosen var basert på klinisk undersøkelse, allergitest og biopsi.

Det var påfallende at få av studiene har vurdert amalgamfyllingenes beskaffenhet eller deres effekt på OLL mhp. fyllingens kvalitet og effekt av ru overflate, skarpe kanter og upusset overflate. Det ble heller ikke identifisert studier som så på effekten av å pusse og polere amalgamfyllinger vurdert mhp. tilheling av OLL.

Imidlertid er det mange subjektive symptomer og helseplager som knyttes til amalgamfyllingene og kvikksølv damp som kan utskilles fra disse (72). Pasientgruppen er derfor også heterogen, og det er ofte vanskelig å få nok styrke i studiene til å få konklusive resultater for mindre grupper av pasienter. Flere studier gjorde toksikologiske vurderinger av kvikksølv og amalgamfyllinger (73-77) med spesifikke analyser over opptak av kvikksølv i blod, plasma og urin (78-80).

Forskjellige psykologiske faktorer har vært vurdert i sammenheng med mistanke om kvikksølvforgiftning/-allergi. Blant annet har Dalen og medarbeidere vurdert og funnet at hukommelse ikke er redusert i personer med selvrapporterte symptomer fra amalgamfyllinger versus de som ikke har symptomer (81). Ei heller er det funnet noen sammenheng med kognitiv funksjon (82). Det diskuteres om det er en medvirkende årsak til Alzheimer, men bedre studier er påkrevet (83). Gottwald finner ingen kvikksølvforgiftning når han sammenlikner 40 personer med amalgam-assosierte plager med 40 personer uten slike plager. Derimot ser han amalgamrelaterte plager som et uttrykk for psykiske problemer (84). Også mulig negativ effekt på synet har vært studert blant barn (85). Det har derfor vært knyttet spenning til resultatene fra The Children's Amalgam Trial; to barnestudier henholdsvis i Lisboa, Portugal, og New England, USA (35, 36). Barna ble randomisert til behandling med amalgam eller annet fyllingsmateriale når det oppsto karies. Barna ble testet med et bredt spekter av tester som skulle avdekke nevrologiske symptomer og sykdommer og skader på nyrene. Etter 5-7 års oppfølging kunne man ikke observere noen statistisk forskjell mellom de randomiserte gruppene. Dette er interessante resultater siden studien er utført på barn som vokser og utvikler seg raskt, og er spesielt sårbare for mulige allergiske og toksiske virkninger av amalgam og dens bestanddeler. Videre oppfølgingsresultater vil vise om toksiske effekter manifesterer seg først etter mer enn 5-7 års eksponering.

Pasienter som mener de har lokale og/eller generelle helseplager/sykdommer fra sine amalgamfyllinger, presenterer symptomer over et bredt spekter. Lygre og medarbeider valgte derfor å lage en indeks over alle symptomer, og kunne på den måte rapportere om endring i et totalt symptom-bilde (21). Nerdrum og medarbeidere fikk samsvarende resultater da de viste at pasienter som hadde fjernet sine amalgamfyllinger, hadde tilsvarende nivå av helseplager som andre pasienter med kroniske sykdommer. Undersøkellesmetodene omfattet selvrapportert informasjon og fire tester for å kartlegge endringer og nivå av pasientenes mulige nevropsykiatriske plager fra amalgamfyllingene i løpet av sju års oppfølging (86).

Det var en klar overvekt av kvinner i disse studiene, men vi har ikke prevalensdata som viser at det er en forskjell i forekomst av disse helseplagene blant menn og kvinner. Det kan være at menn lever med disse plagene uten å be om behandling eller at det er en underliggende reell kjønnsforskjell.

Denne systematiske litteraturgjennomgangen fant studier av lav kvalitet som styrker antagelsen om at amalgam forårsaker orale lichenoide lesjoner/kontaktreaksjon hos noen personer når munnslimhinnen er i kontakt med amalgam. Funnene i denne rapporten, stemmer overens med en tidligere publisert systematisk oversikt (87). Det er ikke funnet dokumentasjon av god kvalitet for at utbytting av amalgam har spesifikk effekt på symptomer eller generelle sykdommer utover lokale forhold i

munnhulen. Dette er beklagelig da mange symptomer og noen sykdommer mistenkes å være forårsaket av eller blir forverret av amalgamfyllinger. Det er nødvendig med nye studier av høy vitenskapelig kvalitet for å avklare om amalgam er en reell årsak.

## **8. Scientific summary**

### **"Effect of replacing amalgam fillings on the suspicion of adverse health effects from amalgam"**

#### **8.1 Background.**

The Norwegian Directorate for Health and Social Affairs requested the Norwegian Knowledge Centre for the Health Service (NOKC) to do a health technology assessment (HTA) of the health effects of replacing amalgam fillings in persons on the suspicion of adverse health effects from amalgams. This HTA report will be one of three documents used in the work on guidelines to physicians and dentists.

#### **8.2 Methods.**

The work was carried out by a review team of external professionals. A systematic literature search was done and the literature was evaluated in a stepwise manner according to general principles of HTA-work. In all, 1.647 abstracts were reviewed by NOKC professionals at step 1. The review team evaluated full text publications in pairs reading 157 studies at step 2. In all 46 studies remained for internal and external validation assessment at step 3. A total of 17 studies were found to be relevant and of sufficient quality according to checklists and was included as the evidence base for the evaluation of the health effects of the removal of amalgam fillings.

#### **8.3 Results of the literature search**

Fifteen clinical studies and two experimental studies were finally evaluated. The study design were patient series ranging from pilot studies of ten persons participating to 142 patients. The majority of identified studies of sufficient good quality on the health benefit of amalgam removal are concentrated on OLL.

The 13 studies on OLL and OLP indicate OLL to be contact dermatitis. The diagnosis was in general based on clinical examination and patchtest and sometimes biopsy. In nine of the follow-up studies, complete healing or partial healing were achieved in 72-95 % of the patients. Lesions extending beyond the contact area or not in contact with amalgam showed varying results. The results on OLP were weaker than for OLL. Most studies used a patch test as a diagnostic tool. Two studies followed both patch test positive and negative patient groups. In one study the groups were not different, and in the other the degree of healing was less than 50 % and the two groups varied. A third study showed complete or partial healing in 29 % of the patients despite not having removed the amalgam fillings. An immunohistochemistry study showed the reaction in OLL to have great similarities to contact dermatitis.

Patients often report multiple adverse health effects. Norwegian experience from the Dental Biomaterials Adverse Reaction Unit showed that the patients' intensity in local and general symptoms was reduced after replacement of dental materials, but

not to the level found in a comparable group in the general population. No studies showed improvement in specific somatic diseases after replacement of amalgam fillings.

These patients presents themselves with complaints that can be considered to be of psychosomatic nature. These complaints are shared with other disorders. Any relevant studies of satisfactorily study design concentrating on using psychological tests when studying the effect of amalgam removal, could not be identified.

#### **8.4 Conclusions**

The quality of the identified studies is low, regarding the effect on health problems believed to be relieved by amalgam removal. The main results of the synthesis of the study results are:

- A great majority of oral lichenoid lesions in contact with amalgam fillings completely heal or improve after removal of amalgam fillings.
- Lesions extending beyond the contact area, or not in contact with amalgam fillings, show little or no effect on healing after removal of the amalgam fillings.
- The intensity of oral and general symptoms associated with amalgam fillings was reduced after removal of fillings but remained above the level observed in a representative control group. After removing the amalgam fillings the mercury level in urin and blood temporarily increase before being reduced to an acceptable level. Amalgam removal in healthy subjects was shown not to affect the kidneys as measured by the glomerular filtration rate.
- Studies of sufficiently good scientific quality observing a reduction in signs and symptoms of general disorders after the removal of amalgam fillings, were not found.

## 9. Referanser

1. Bjørklund G. [The history of dental amalgam]. Tidsskr Nor Lægeforen 1989;109:3582-5.
2. van Noort R, Gjerdet NR, Schedle A, Bjorkman L, Berglund A. An overview of the current status of national reporting systems for adverse reactions to dental materials. J Dent 2004;32:351-8.
3. Gjerdet NR, Tvinnereim HM. Tannfargede fyllingsmaterialer. Nor Tannlegeforen Tid 2004;114:124-8.
4. Craig RG. Restorative Dental Materials. 10th edition ed. Mosby-Year Book; 1997.
5. Retningslinjer for bruk av tannrestaureringsmaterialer. Informasjon til tannhelsepersonell om bruk av materialer til restaurering av enkelttenner. Sosial- og helsedirektoratet 2003;
6. Gimmetad AL, Holst D, Grytten J, Skau J. Exit amalgam? Amalgambruk i tannhelsetjenesten i Norge 2002. Nor Tannlegeforen Tid 2004;114:284-6.
7. Dentala material och hälsa. SOU 2003:53. Statens offentliga utredningar. Sverige. 2003.
8. STAKES. Rekommendation för material som användes inom reparativa tandvården. Finland: 1993.
9. Hørsted-Bindslev P, Bindslev DA. Amalgam - lovgivning og anbefalinger. Tandlægebladet 2003;107:478-9.
10. National Health & Medical Research Council. Dental Amalgam and Mercury in Dentistry, report of an NHMRC working party. 1999.
11. The Safety of Dental Amalgam. Canada: Ministry of Health; 1999.
12. Mjor IA, Pakhomov GN, editors. Dental amalgam and alternative restorative materials. Geneva: Oral Health Division of Noncommunicable Diseases World Health Organization; 1997.
13. Senter for medisinsk metodevurdering, editor. Medisinsk metodevurdering. En innføring. 2003.
14. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2006;323:334-6.
15. Lund Håheim L, Mørland B. Medisinsk metodevurdering - en systematisk tilnærming for vurdering av den vitenskapelige dokumentasjonen av medisinske metoder. Norsk Epidemiologi 2003;13:309-14.
16. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRDs Guidance for those carrying out or commissioning reviews. CRD Report Number 4. 2nd Edition. University of York: 2001.
17. Bratel J, Hakeberg M, Jontell M. Effect of replacement of dental amalgam on oral lichenoid reactions. Journal of dentistry 1996;24:41-5.
18. Henriksson E, Mattsson U, Hakansson J. Healing of lichenoid reactions following removal of amalgam. A clinical follow-up. Journal of clinical periodontology 1995;22:287-94.
19. Laine J, Kontinen YT, Beliaev N, Happonen RP. Immunocompetent cells in amalgam-associated oral lichenoid contact lesions. Journal of Oral Pathology & Medicine 1999;28:117-21.
20. Lygre GB, Gjerdet NR, Bjorkman L. A follow-up study of patients with subjective symptoms related to dental materials. Community Dentistry & Oral Epidemiology 2005;33:227-34.



21. Lygre GB, Gjerdet NR, Bjorkman L. Patients' choice of dental treatment following examination at a speciality unit for adverse reactions to dental materials. *Acta odontologica Scandinavica* 2004;62:258-63.
22. Sandborgh-Englund G, Nygren AT, Ekstrand J, Elinder CG. No evidence of renal toxicity from amalgam fillings.[see comment]. *American Journal of Physiology* 1996;271:R941-R945.
23. Snapp KR, Boyer DB, Peterson LC, Svare CW. The contribution of dental amalgam to mercury in blood. *Journal of dental research* 1989;68:780-5.
24. Skoglund A. Value of epicutaneous patch testing in patients with oral, mucosal lesions of lichenoid character. *Scandinavian Journal of Dental Research* 1994;102:216-22.
25. Bolewska J, Hansen HJ, Holmstrup P, Pindborg JJ, Stangerup M. Oral mucosal lesions related to silver amalgam restorations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1990;70:55-8.
26. Ibbotson SH, Speight EL, Macleod RI, Smart ER, Lawrence CM. The relevance and effect of amalgam replacement in subjects with oral lichenoid reactions. *British Journal of Dermatology* 1996;134:420-3.
27. James J, Ferguson MM, Forsyth A, Tulloch N, Lamey PJ. Oral lichenoid reactions related to mercury sensitivity. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1987;25:474-80.
28. Koch P. Oral lichenoid lesions/Induction by exogenous factors?. [German]. *Dermatosen in Beruf und Umwelt* 1998;46:196-201.
29. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological, and histologic study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999;41:422-30.
30. Laine J, Kalimo K, Happonen RP. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis* 1997;36:141-6.
31. Laine J, Kalimo K, Forssell H, Happonen RP. Resolution of oral lichenoid lesions after replacement of amalgam restorations in patients allergic to mercury compounds. *British Journal of Dermatology* 1992;126:10-5.
32. Lundstrom IM. Allergy and corrosion of dental materials in patients with oral lichen planus. *International Journal of Oral Surgery* 1984;13:16-24.
33. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 2003;95:291-9.
34. Bellinger DC, Trachtenberg F, Barregard L, Tavares M, Cernichiari E, Daniel D, et al. Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children. A randomized clinical trial. *JAMA* 2006;295:1775-83.
35. DeRouen AT, Martin MD, Leroux BG, Townes BD, Woods JS, Leitão J, et al. Neurobehavioural effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;295:1784-92.
36. Hasegawa TK, Jr Matthews M, Jr Hirsh M. Anxious (patient) about amalgam. Response to ethical dilemma #43. *Tex Dent J* 2003;120:365-6.
37. Ylinen K LG. Nordic dentists' knowledge and attitudes on dental amalgam from health and environmental perspectives. *Acta Odont Scand* 2002;60:315-20.
39. Odom JG. Ethics and dental amalgam removal. *J Am Dent Assoc* 1991;122:69-71.
40. Meskin LH. Do no harm. *J Am Dent Assoc* 2001;132:1200-2.

41. Chiodo GT, Tolle SW. Can a patient make an irrational choice? The dental amalgam controversy. *Gen Dent* 1992;40:186-7.
42. Schissel MJ. Autonomy could be dangerous. *J Am Dent Assoc* 1991;122:14-5.
43. Larkin M. Don't remove amalgam fillings, urges American Dental Association. *Lancet* 2002;360:393.
44. Tanchyk AP. Patient- or physician-initiated amalgam removal for treatment of arthritis. [Review] [39 refs]. *General Dentistry* 1994;42(4):354-8.
45. Yip HK, Li DK, Yau DC. Dental amalgam and human health. *International Dental Journal* 2003;53:464-8.
46. Jones DW. Putting dental mercury pollution into perspective. *Br Dent J* 2004;197:175-7.
47. Guzzi G et al. Should amalgam fillings be removed? *The Lancet* 2002;360:2081.
49. Hofmann B. For sikkerhets skyld - om skylden i vår søken etter sikkerhet. *Bibliotek for Læger* 2005;197:353-64.
50. Forskningsnämnden. "Ethiske aspekter på riskbeslut ", i Novakova (red), *Amalgam och hälsa - risiker i ny belysning. FRN Rapport 98:22*; Stockholm ed. 2006.
51. DeRouen TA, Leroux BG, artin MD, ownes BD, oods JS, eitao J, et al. Issues in design and analysis of a randomized clinical trial to assess the safety of dental amalgam restorations in children. *Control Clin Trials* 2002;23:301-20.
52. Wang N. Tannfyllingsmaterialer hos barn og unge. Kartlegging av tannfyllingsmaterialer. 5, 9, 12 og 18 åringer i Norge i 1995. *Statens helsetilsyn, Oslo* 1996;
53. Holst D, Schuller AA. *Trøndelagsundersøkelsen* 1994. Institutt for samfunnsodontologi, Oslo 1998;
54. Axéll T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy* 1976;27:1-103.
55. Bergdahl J, Östman P-O, Anneroth G, Perris H, Skoglund A. Psychologic aspects of patients with oral lichenoid reactions. 1995;53:236-41. *Acta Odontol Scand* 1995;53:236-41.
56. Bratel J. Adverse effects of dental materials. Clinical and experimental observations. Thesis: University of Gothenburg. Thesis: University of Gothenburg 1997;
57. Melchart D, Wuhr E, Weidenhammer W, Kremers L. A multicenter survey of amalgam fillings and subjective complaints in non-selected patients in the dental practice. *Eur J of Oral Sci* 1998;106:770-7.
58. Stenman S, Grans L. Symptoms and differential diagnosis of patients fearing mercury toxicity from amalgam fillings. *Scand J Work Environ Health* 1997;23 Suppl 3:59-63.
59. Vamnes JS, Lygre GB, Gronningsaeter AG, Gjerdet NR. Four years of clinical experience with an adverse reaction unit for dental biomaterials. *Community Dent Oral Epid* 2004;32:150-7.
60. Geurtsen W. Toxicology of dental materials and 'clinical experience'. *J Dent Res* 2003;82:500.
61. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Occupational skin allergy in the dental profession. *Dermatol Clin* 1994;12:517-32.
62. Munksgaard EC, Hansen EK, Engen T, Holm U. Self-reported occupational dermatological reactions among Danish dentists. 1996;104:396-402. *Eur J Oral Sci* 1996;104:396-402.

63. Langworth S, Elinder C-G, Åkesson A. Mercury exposure from dental fillings. 1. Mercury concentrations in blood and urine. *Swed Dent J* 1988;12:69-70.
64. Lygre GB, Gronningsaeter AG, Gjerdet NR. [Mercury and dental amalgam fillings]. [Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998;118:1698-701.
65. Olstad ML, Holland RI, Wandel N, Hensten PA. Correlation between amalgam restorations and mercury concentrations in urine. *J Dent Res* 2006;66:1179-82.
66. Berglund A MM. Mercury vapor release from dental amalgam in patients with symptoms allegedly caused by amalgam fillings. 1996; 104: 56-63. *Eur J Oral Sci* 1996;104:56-63.
67. Wang NJ, Gjerdet NR. Befolkningens oppfatninger om tannfyllingsmaterialer. [Attitudes concerning dental restorative materials in Norwegian adults]. *Nor Tannlegeforen Tid* 1995;105:656-8.
68. Brage S, Nygard JF, Tellnes G. The gender gap in musculoskeletal-related long-term sickness absence in Norway. 1998;26:34-43. *Scand J Soc Med* 1998;26:34-43.
69. Eriksen HR, Ihlebæk C, Ursin G. A scoring system for subjective health complaints. ; 1998. p. 1-24. In Bergen 1998;1-24.
70. Malt UF, Oppedal B, Gundersen R, Holte M, Löne J. Physical and mental problems attributed to dental amalgam fillings: a descriptive study of 99 self-referred patients compared with 272 controls. *Psychosom Med* 1997;59:32-41.
71. Dalen K, Lygre GB, Kløve H, Gjerdet NR. Personality variables in patients with self-reported reactions to dental amalgam. 2003;61:310-4. *Acta Odontol Scand* 2003;61:310-4.
72. Riley JL, Robinson ME, Geisser M, Wittmer VT, Smith AG. Relationship Between MMPI-2 Cluster Profiles and Surgical Outcome in Low-Back Pain Patients. *Journal of Spinal Disorders* 1995;8:213-9.
74. Ortengren U. On composite resin materials. Degradation, erosion and possible adverse effect in dentist. *Swed Dent J Suppl* 2000;141:1-61.
75. Geurtsen W, Leyhaisen G. Chemical-Biological Interactions of the resin monomer triethyleneglycol-dimethacrylate (TEGMA). *J Dent Res* 2001;80:2046-50.
76. Schuurs AH, Moorer WR. Hormone dysregulators. Pseudo-estrogens in dental composite resins and sealants? *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2000;107:490-4.
77. Sidhu SK, Schmalz G. The biocompatibility of glass-ionomer cement materials. A status report for the American Journal of Dentistry. *Am J Dent* 2001;14:387-96.
78. Fardal O, Johannessen AC, Morken T. Gingivo-mucosal and cutaneous reactions to amalgam fillings. *J Clin Periodontol* 2005;32:430-3.
79. Langworth S. Experiences from the amalgam unit at Huddinge hospital - Somatic and psychosomatic aspects. *Scand J Work Environ Health* 1997;23(SUPPL. 3):65-7.
80. Barregard L, Ellingsen D, Alexander J, Thomassen Y, Aaseth J. [Mercury exposure from dental amalgam. Risk assessment and clinical evaluation]. [see comment]. [Review] [59 refs] [Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998;118:58-62.
81. Cederbrant K, Gunnarsson LG, Norda R, Tibbling GL. In vitro Lymphoproliferative Assays with HgCl<sub>2</sub> Cannot Identify Patients with Systemic Symptoms Attributed to Dental Amalgam. *Journal of Dental Research* 1999;78:1450-8.
82. Ekstrand J, Bjorkman L, Edlund C, Sandborgh-Englund G. Toxicological aspects on the release and systemic uptake of mercury from dental amalgam. [Review] [62 refs]. *European Journal of Oral Sciences* 1998;106:678-86.

83. Mackert JR, Jr., Berglund A. Mercury exposure from dental amalgam fillings: Absorbed dose and the potential for adverse health effects. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 1997;8:410-36.
84. af Geijersstam E, Sandborgh-Englund G, Jonsson F, Ekstrand J. Mercury uptake and kinetics after ingestion of dental amalgam. *Journal of Dental Research* 2001;80:1793-6.
85. Sandborgh-Englund G, Elinder CG, Langworth S, Schutz A, Ekstrand J. Mercury in biological fluids after amalgam removal. *Journal of dental research* 1998;77:615-24.
86. Barregard L. Biological monitoring of exposure to mercury vapor. *Scandinavian journal of work, environment & health* 19(SUPPL. 1):45-9.
87. Dalen K, Lygre GB, Klove H, Gjerdet NR, Askevold E. Memory functions in persons with dental amalgam. *J Dent* 2003;31:487-92.
88. Factor-Litvak P, Hasselgren G, Jacobs D, Begg M, Kline J, Geier J, et al. Mercury derived from dental amalgams and neuropsychologic function. *Environ Health Perspec* 2003;111:719-23.
89. Mutter J, Naumann J, Sadaghiani C, Schneider R, Walach H. Alzheimer disease: mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator. [Review] [101 refs]. *Neuroendocrin Lett* 2004;25:331-9.
90. Gottwald B, Kupfer J, Traenckner I, Ganss C, Gieler U. Psychological, allergic, and toxicological aspects of patients with amalgam-related complaints. *Psychother Psychosomat* 2002;71:223-32.
91. Altmann L, Sveinsson K, Kramer U, Weishoff-Houben M, Turfeld M, Winneke G, et al. Visual functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels. *Neurotox Teratol* 1998;20:9-17.
94. Nerdrum P, Malt UF, Hoglend P, Oppedal B, Gundersen R, Holte M, et al. A 7-year prospective quasi-experimental study of the effects of removing dental amalgam in 76 self-referred patients compared with 146 controls. *J Psychosomatic Res* 2004;57:103-11.
95. Issa Y, Brunton PA, Glennly AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. [Review] [61 refs]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:553-65.
96. Athavale PN, Shum KW, Yeoman CM, Gawkrödger DJ. Oral lichenoid lesions and contact allergy to dental mercury and gold. *Contact Dermatitis* 2003;49:264-5.
97. Bergdahl BJ, Anneroth G, Anneroth I. Clinical study of patients with burning mouth. *Scand J Dent Res* 1994;102:299-305.
98. Bolewska J, Holmstrup P, Moller-Madsen B, Kenrad B, Danscher G. Amalgam associated mercury accumulations in normal oral mucosa, oralmucosal lesions of lichen planus and contact lesions associated with amalgam. *J Oral Path Med* 1990;19:39-42.
99. Dunsche A, Kastel I, Terheyden H, Springer IN, Christophers E, Brasch J. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *Br J Dermatol* 2003;148:70-6.
100. Klobusch J, Rabe T, Gerhard I, Runnebaum B. Alopecia and environmental pollution. [German]. *Klinisches Labor* 1992;38:469-76.
101. Koch P, Bahmer FA. Oral lichenoid lesions, mercury hypersensitivity and combined hypersensitivity to mercury and other metals: histologically-proven reproduction of the reaction by patch testing with metal salts. *Contact Dermatitis* 1995;33:323-8.
102. Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM, Mulder PG, Van J, Neumann MH. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations.[see comment]. *Arch Dermatol* 2004;140:1434-8.

103. Laine J, Happonen RP, Vainio O, Kalimo K. In vitro lymphocyte proliferation test in the diagnosis of oral mucosal hypersensitivity reactions to dental amalgam. *J Oral Path Med* 1997;26:362-6.
104. Lichtenberg H. Symptoms before and after proper amalgam removal in relation to serum-globulin reaction to metals. *J Orthomol Med* 1996;11:195-204.
105. Lind PO. Oral lichenoid reactions related to composite restorations. Preliminary report. *Acta Odontol Scand* 1988;46:63-5.
106. Lind PO, Hurlen B, Lyberg T, Aas E. Amalgam-related oral lichenoid reaction. *Scand J Dent Res* 1986;94:448-51.
107. Lindh U, Hudecek R, Danersund A, Eriksson S, Lindvall A. Removal of dental amalgam and other metal alloys supported by antioxidant therapy alleviates symptoms and improves quality of life in patients with amalgam-associated ill health. *Neuroendocrinol Lett* 2002;23:459-82.
108. Lindqvist B, Mornstad H. Effects of removing amalgam fillings from patients with diseases affecting the immune system. *Med Sci Res* 1996;24:355-6.
109. Prochazkova J, Sterzl I, Kucerova H, Bartova J, Stejskal VD. The beneficial effect of amalgam replacement on health in patients with autoimmunity. *Neuroendocrin Lett* 2004;25:211-8.
110. Skoglund A, Egelrud T. Hypersensitivity reactions to dental materials in patients with lichenoid oral mucosal lesions and in patients with burning mouth syndrome. *Scand J Dent Res* 1991;99:320-8.
111. Siblingud RL. The relationship between mercury from dental amalgam and mental health. *Am J Psychother* 1989;43:575-87.
112. Siblingud RL. Health effects after dental amalgam removal. *J Orthomol Med* 1990;5:95-106.
113. Siblingud RL, Motl J, Kienholz E. Psychometric evidence that dental amalgam mercury may be an etiological factor in schizophrenia. *J Orthomol Med* 1999;14:201-9.
114. Siblingud RL, Kienholz E. Evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in reduced nerve conduction velocity in multiple sclerosis patients. *J Orthomol Med* 1997;12:168-72.
115. Siblingud RL. A comparison of mental health of multiple sclerosis patients with silver/mercury dental fillings and those with fillings removed. *Psychol Rep* 1992;70:1139-51.
116. Siblingud RL, Kienholz E. Evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in multiple sclerosis. *Sci Total Environ* 1994;142:191-205.
117. Siblingud RL, Motl J, Kienholz E. Psychometric evidence that dental amalgam mercury may be an etiological factor in manic depression. *J Orthomol Med* 1998;13:31-40.
118. Smart ER, Macleod RI, Lawrence CM. Resolution of lichen planus following removal of amalgam restorations in patients with proven allergy to mercury salts: a pilot study. *Br Dent J* 1995;178:108-12.
119. Sterzl I, Prochazkova J, Hrda P, Bartova J, Matucha P, Stejskal VDM. Mercury and nickel allergy: Risk factors in fatigue and autoimmunity. *Neuroendocrin Lett* 1999;20(3-4):221-4.
120. Children's ATSG. The Children's Amalgam Trial: design and methods. *Contr Clin Trials* 2003;24:795-814.
121. Wong L, Freeman S. Oral lichenoid lesions (OLL) and mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis* 2003;48:74-9.
122. Inorganic mercury. Environmental Health criteria 118. Geneva: WHO; 1991.
123. United Nations. Global mercury assessment. Geneva: United Nations Environment Programme.

124. Handlingsplan for å redusere utslipp av kvikksølv. Oslo: Miljøverndepartementet; 2005.
125. United Nations. Global mercury assessment. Geneva: United Nations Environment Programme.
126. Lygre GB, Høl PJ, Eide R, Isrenn R, Gjerdet NR. Mercury and silver in saliva from subjects with symptoms self-related to amalgam fillings. *Clin Oral Investig* 1999;3:216-8.
127. Berlin M. Mercury. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, editors. *Handbook on the toxicology of metals*. 1990.
128. Concise international chemical assessment document 50. Elemental mercury and inorganic compounds: Human health aspects. Geneva: WHO; 2003.
129. Mercury contents of indicators and target organs in rats after long-term, low-level, mercury-vapour exposure. *Environ Res* 1993;61:212-22.
130. Eide R. Kvikksølv - fremdeles i fokus. *Nor Tannlegeforen Tid* 2006;116:274-9.

## 10. Vedlegg

### 10.1 Oversikt over ekskludert litteratur ved Trinn 3 / Table of Excluded literature at Step 3

Study First author (reference no.)	Cause for exclusion of study
Athavale (88)	The effect of amalgam removal is not the main aim of the present study, but the value of patch testing itself. The results from a sub group of 9 patients who had their fillings removed should not be included due to insufficient information/poor study design.
Bellinger (35)	Five-year follow-up results of the New England-study from New York, US. Prospective study on effect in children from getting amalgam fillings. For background information
Bergdahl (89)	Concerns burning mouth syndrome and not amalgam removal.
Bolewska (90)	The study did not concern amalgam removal.
DeRouen (36)	Seven-year follow-up results of the Casa Pia-study from Lisbon, Portugal. Prospective study on effect in children from getting amalgam fillings. For background information
Dunsche (91)	The study is mainly a methodological study on patch tests and not on the health effects on amalgam removal. Difficult to extract results as they are not presented to show the health effects of amalgam removal.
Fardal (71)	Case report, no controls. To be excluded. Well documented: background literature.
Klobusch (92)	The outcome, hairloss, was not measured objectively. Patients received additional treatment as hormone and corticosteroid treatment.
Koch (93)	The aim of the study was to describe clinical and allergic aspects in patients with OLL. A small and poorly described study. The authors suggest a "dental restoration intolerance syndrome" on a weak scientific basis. Outcome is not sufficiently reported.
Laeijendecker (94)	Studies patch testing and not the effect of removal of amalgam fillings. Lost to follow-up is not reported.
Laine (95)	The aim of the study was to test LyPro versus patch test as a diagnostic test for amalgam poisoning. A small study, not well described and uncertain values of patch test as standard. In 67% (12 av 18) of patients the OLL healed after amalgam replacement.
Lichtenberg (96)	Retrospective patient series with no controls.
Lind (97)	The author considered the study to be a temporary report. It concerns mainly the removal of compositt fillings. The results of prior removal of amalgam fillings are only from biopies (8 patients).
Lind (98)	It is unclear how the selection of patientst for amalgam removal was done. The 23 patients that did not have their amalgams removed can be considered as a reference group. However, the selection is not described. Many subgroups of patients are described and the description of the results is unclear.
Lindh (99)	The results are from questionnaires only. The selection of patients is not clearly described. Results for a control group is shown in figur 6, but is not mentioned in the text. The study is generally poorly described. There is no distinction between amalgam versusu other metals that are also under study. The results combines the effect of amalgam removal with concommittant antioxidant treatment.
Lindvist (100)	The group of patients were self selected based on their own complaints believed to stem from their amalgam fillings. The study includes a very mixed patient population with regard to general diagnoses who were on different medical

	treatment in addition to the amalgam removal. It is therefore difficult to regard any change in general health and effect on the immune system to be caused by the removal of amalgam fillings
Lygre (76)	Does not concern the health effects of amalgam removal. Included as background literature.
Nerdrum (86)	Inclusion and exclusion criteria are unclear. The findings in the study does not support the hypothesis that removal of amalgam fillings will reduce health complaints to normal levels. Amalgam patients with the highest symptom load and the controls with the lowest symptom load (73 % of the observations) were excluded from the analysis and this could bias the results. Discrepancies between results in tables and text and between tables in the paper. Irregularities in number of patients of the different groups. Sex distribution is not given.
Prochazkova (101)	The aim of the study was to study the effect of amalgam removal on the lymphocyte level and on general symptoms in patients with autoimmune diseases who are sensitive to amalgam. Reference values for MELISA is not established or referred to. No conclusion possible. Possible conflict of interest as one of the authors is the owner of the company producing the MELISA test, but not considered in the paper.
Skoglund (102)	Main focus on comparing OLL (Oral lichenoid lesions) with burning mouth syndrome (BMS) regarding results from the patch test. Secondary a small group of patients who reacted positively to mercury replaced amalgam fillings. OLL-lesions partially regressed in 7 of 8 of these patients. BMS patients with allergic reactions to different dental restorations, not including amalgam, did not benefit from removing the dental material containing the allergen. The study is not primarily focused on amalgam replacement.
Siblerud (103;104)	The response rate was low, and the patient selection could not be said to be representative. The study is poorly described. No statistical analyses. The psychological tests used are not validated. Short period of observation.
Siblerud (105)	Control group is lacking. A pilot study with a small and strongly selected population. Large loss to follow-up after first test. No separate analyses of loss to follow-up. Values in table 2 of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-2) are unknown figures.
Siblerud (106)	Few patients are included giving a weak foundation to draw conclusions about affect. Unclear what the authors want to show by table 1. The test used is poorly described and is not reproducible as it is described. It would be an advantage if there had been a control group as the course of disease varies among MS-patients.
Siblerud (107)	Retrospective study. The study concerns the comparison between variables related to health in MS-patients who either had or had not removed their amalgam fillings. The patients that had removed their amalgam fillings prior to the survey were asked to report their symptoms before and after the removal of the amalgam fillings. No information was given about the disease status in the two groups before any fillings were removed. Time since amalgam removal ranged from 1 to 7 years which give uncertain recordings of effect.
Siblerud (108)	Retrospective cross sectional study. Poor study design. Inconsistent group sizes through the study. Insufficient statistical methods. Low evidence.
Siblerud (109)	The study design is such that biased results occur. Invalid group assignment due to free choice of treatment. Control group and treatment groups are not matched according to their personality profiles. The subjects in the control group have personality profiles within normal variation, whereas the personality profiles of the subjects in the treatment group show a significant amount of pathology. The quality of the study is low, and the study should not be included.
Smart (110)	This is a pilot study. Seventeen patients reacted positively to ammonium mercury, only 12 were offered to take part in the study. It is unclear what the criteria for patient selection were. Weak internal validity of the study.
Stenman (111)	Unclear presentation of study, mistakes in reference and/or missing figure. Lack of tables. A study on 2,3-dimercapto-1-propane sulfonic acid (DMPS), a mercury



	chelating agent and not about changing amalgam fillings.
Sterzl (112)	The study is about mercury and nickel allergy in relation to fatigue and autoimmunity. Difficult to extract results on replacement of amalgam. Possible conflict of interest as one of the authors is the owner of the company producing the MELISA test, but not considered in the paper.
The childrens amalgam trial study group (113)	A high quality study of importance for the decision of changing amalgam fillings. Must be seen in association with Bellinger et al. 2006 and DeRouen et al 2006. If not included in the evidence table, these reports should be discussed separately in the report. Included as background information.
Wong (114)	The aim of the present study was the evaluation of patch testing as a predictor. Telephone interview was used in 25 of 30 patients to get information on outcome. Retrospective study.

## 10.2 Evidenstabeller / Evidence tables

The order of the evidence tables follow the table 5.1.

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3++</b>	
Study description	<p>First Author Year of publication Reference no. Setting Country Aim (as described in the article)</p> <p>Study design</p> <p>Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up</p>	<p><b>Bratel, J</b> <b>1996</b> <b>(18)</b> Clinic of Oral Medicine, Univ of Gothenburg Sweden 1) healing of oral lichenoid reactions (OLR) following the selective replacement of restorations of dental amalgam, 2) whether there were differences in healing between contact lesions (CL) and oral lichen planus (OLP), 3) whether there was a difference in healing potential when different materials were selected as a substitute for dental amalgam Pasient series comparing the same treatment for two diagnoses 1989 – 1991 6 - 12 months</p>
Intervention	<p>Amalgam removal</p> <p>Specify procedures N total</p> <p>N control</p> <p>N intervention N lost to follow-up</p>	<p>Yes</p> <p>142 with oral lichenoid reactions (OLR) and 19 with OLR which involved other parts of the oral mucosa as well = 161 5 (had not had any restorations of amalgam replaced by the time of the follow-up examination) 156</p>
Population	Mean /median /range age	CL: Mean 58, range 33-89

characteristics	Sex  General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings)  Pretreatment diagnosis Ethnicity Concomittant medication	OLP: Mean 54, range 36-71 CL: 80 % women OLP: 74% women  -  Contact lichenoid lesions (CL) in direct contact with amalgams. Oral lichen planus (OLP) are lesions also covering other regions of the oral mucosa. OLR, CL, OLP Not reported No
Method	Criteria for inclusion  Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description	Oral lichenoid reactions (OLR) including CL and/or OLP.  - Chi square, Fischer's exact, Wilcoxon rank sum tests  -
Results	Primary endpoint of study    Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value    Drop-out analysis	Amalgam removal results: i) No healing = persisting lesions or insignificant improvement of the condition, ii) partial healing = a marked improvement but a discrete white reticular or plaque-formed reaction patterns remained, iii) total healing = normal oral mucosa a) CL - 95% of the patients with CL were classified as healed or showed a marked improvement. OLP lesions contact with amalgam 63% improvement. The difference between groups CL and OLP was significant (p<0.001).  b) OLP lesions not in contact with amalgam were not affected and most of the patients (53%) reported symptoms following the replacement of restorations.  c) All control patients (n=5) displayed similar clinical appearance of the contact lesions at the primary and follow-up examinations Yes/no
Comments	Thorough and well documented study with clearly defined endpoints. Authors conclusion: "Replacement of restorations of dental amalgam should therefore be limited to lesions which produce symptoms in patients with CL or OLP when such lesions are found in contact with restoration of dental amalgam."	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3++</b>	
Study description	First Author Year of publication Reference no. Setting  Country Aim (as described in the article) Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up	<b>Henriksson, E</b> <b>1995</b> <b>(19)</b> General hospital; Department of oral and maxillofacial surgery Sweden Clinical follow-up of OLL Patient series 1987 – 1989  2 – 4 ys (3.4 ys SD 1.5 after amalgam removal)
Intervention	Amalgam removal	Yes
	Specify procedures N total N total removal N partial removal N no treatment/control group N lost to follow-up	Not reported 215 (174 after exclusions) 69 62 28 15
Population characteristics	Mean /median /range age  Sex General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis Ethnicity Concomittant medication	Women 53,1 (SD10), Men 52,5 (SD 12,7) 113 women, 46 men -  OLL  2 Fe, 4 B12, 61% diverse 2,2
Method	Criteria for inclusion Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description	Referred patients No malgam fillings, no photo documentation Yes T-test No
Results	Primary endpoint of study   Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value Drop-out analysis	No removal: unchanged 9 (32%), worse 7 (25%), improved 12 (43%). Partial and total removal: 131 patients: worse 5 (4%), unchanged 15 (11%), improved 111 (85%). - =
Comments	Well performed study. Gingival OLL did not heal. Blinded. Reexamination. The authors suggest that OLL is a reaction to an unspecified substance/agent.	

<b>Quality</b>	
----------------	--

<b>assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3++</b>	
Study description	<p>First Author Year of publication Reference no. Setting Country Aim (as described in the article)</p> <p>Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up</p>	<p><b>Laine, J</b> <b>1999</b> <b>(20)</b> Turky University Central Hospital Finland To study the presence and activation of immuno-inflammatory cells in lesions that were associated with immuncytochemistry in patients with or without positive patch test results. Clinical examination was also carried out Patient serie</p> <p>2 and 6 months</p>
	Amalgam removal	Yes
	Specify procedures N total N control N intervention N lost to follow-up	No 19 0 19 0
Population characteristics	<p>Mean /median /range age Sex General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis Ethnicity Concomittant medication</p>	<p>56,9 70 % women</p> <p>Intra oral lesions</p> <p>Oral lichenoid contact lesion</p> <p>- -</p>
Method	<p>Criteria for inclusion Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description</p>	<p>Oral lichenoid contact lesion of at least 6 month duration</p> <p>Students t-test -</p>
Results	<p>Primary endpoint of study</p> <p>Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value Drop-out analysis</p>	<p>Results of clinical examination and biopsy: In the patch test positive group: Complete remission in 7 patients, marked improvement in 2 and no improvement in 1 patient. In the patch test negative group: Patial improvement in 2 patients and no improvement in 7 patients. The difference between the groups was significant. Differences between allergic and nonallergic responders on HLA-D/DR; p≤0,001</p> <p>-</p>
Comments	Well conducted study	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3++</b>	
Study description	<p>First Author Year of publication Reference no. Setting</p> <p>Country Aim (as described in the article)</p> <p>Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up</p>	<p><b>Lygre, GB 2005 (21)</b> University dental school Dental Biomaterials Adverse Reaction Unit Norway</p> <p>The aim of the present study was to investigate if patients who had their dental materials replaced after the examination at the Dental Biomaterials Adverse Reaction Unit, experience improvement of health and reduction of the intensity of subjective symptoms, and compare the results with patients who had not replaced dental materials and a comparable group from the general population.</p> <p>Patient series; retrospective 1999-2001</p> <p>A questionnaire was mailed 1.5-2.5 yrs after the examination at the unit.</p>
Intervention	Amalgam removal	Yes
	Specify procedures N total N control N intervention  N lost to follow-up	142 800 35 replaced amalgams, 46 did not replace amalgams, 3 did not answer question on replacement of filling 58
Population characteristics	<p>Mean /median /range age Sex General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings)</p> <p>Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis Ethnicity Concomittant medication</p>	<p>Mean 49.3 yrs 57 female, 27 male General subjective symptoms Musculoskeletal Neuromuscular Cognitive neuropsychological Multiple sclerosis Asthma Alzheimer's disease Other Intra oral lesions Contact dermatitis Other</p> <p>Not reported Not reported</p>
Method	<p>Criteria for inclusion Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description</p>	<p>Yes</p> <p>T-test, Chi-square test No</p>
Results	<p>Primary endpoint of study Endpoints and effect estimate</p>	Intraoral symptoms p=0.022

	(RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value Drop-out analysis	Total symptom index p=0.041  Yes
Comments	The study shows that the total symptom index was reduced in patients having the amalgam fillings removed but remained elevated in relation to the reference group.	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3++</b>	
Study description	First Author Year of publication Reference no. Setting  Country Aim (as described in the article)  Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up	<b>Lygre, GB</b> <b>2004</b> <b>(22)</b> Dental Biomaterials Adverse Reaction Unit, University Bergen Norway 1. To investigate whether patients with suspected adverse reactions to dental materials experienced improvement in health after removal of dental materials. 2. To investigate whether the patients acted according to the recommendations of the Unit Patient series 1993-1999  18 months-7ys
Intervention	Amalgam removal	Yes
	Specify procedures N total N not removed amalgam N removed amalgam Non-responders	Not reported 368 122 85 161
Population characteristics	Mean /median /range age Sex General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis  Ethnicity Concomitant medication	48 (17-73) 70% women General subjective symptoms  Intra oral lesions  Suspicion about adverse reaction to dental materials Not reported No
Method	Criteria for inclusion  Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description	Patients referred to the unit with health complaints related to dental materials.  T test og chi-square test  -
Results	Primary endpoint of study  Endpoints and effect estimate	Improvement of health after removal of dental materials  51 of 85 patients reported improvement of

	(RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value	health after replacement of dental materials. 12 patients reported that they felt worse.
	Drop-out analysis	Yes
Comments	Well conducted study. Large drop out rate, but drop-out analysis was carried out.	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3++</b>	
Study description	First Author Year of publication Reference no. Setting  Country Aim (as described in the article)  Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up	<b>Sandborgh-Englund, G 1996 (23)</b> University hospital  Sweden To determine whether signs of renal toxicity could be observed in humans exposed to inorganic mercury from amalgam fillings following amalgam removal Prospective patient series Not specified  60 days
Intervention	Amalgam removal	Yes
	Specify procedures N total N control N intervention N lost to follow-up	Yes 10 0 10 0
Population characteristics	Mean /median /range age Sex General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis Ethnicity Concomittant medication	40 (30-52) F=70% M=30% Renal function   Healthy Not specified
Method	Criteria for inclusion  Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis  Power calculation description	Healthy with amalgam, no dietary fish during the study period, normal blood chemistry and renal function prior to the study Pathology (see above) Analysis of variance, repeated measures design. Contrast analysis, logarithmic transformation of skewed distribution -
Results	Primary endpoint of study Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value Drop-out analysis	Effect on renal function   N.a.
Comments	Prospective study, methodologically sound.	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3++</b>	
Study description	First Author Year of publication Reference no. Setting Country Aim (as described in the article)  Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up	<b>Skoglund, A</b> <b>1994</b> <b>(25)</b> University Hospital of Umeå Sweden Evaluate the prognostic value of epicutan test when removing amalgam fillings in patients with OLL. Patient series Not reported  Between 3 month and 3 ys.(Mean 1.5ys)
Intervention	Amalgam removal	Yes
	Specify procedures	
	N total	55
	N control	
	N intervention	48
	N lost to follow-up	7
Population characteristics	Mean /median /range age Sex General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis  Ethnicity Concomittant medication	31-78 ys (mean 50.4 ys) 73% women  Intra oral lesions and subjective symptoms  Patients with OLL Patch test with mercury ammonium chloride. Not reported Not reported
Method	Criteria for inclusion  Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description	Presence of lace-like reticular/papular affections with white, slightly elevated patterns and striae with the duration of three months or more in any part of oral mucosa  Chi-square test
Results	Primary endpoint of study	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. After amalgam removal : Patch test positive: 18/19 pasienter (94,7%) Patch test negative: 25/29 pasienter (86,2%) ; all at last registration</li> <li>2. 33 patients had removed the amalgams in contact with the lesion and 32 improved after treatment. 15 patients reacted positively on mercury ammonium chloride.</li> <li>3. 14 patients had lesions extending beyond the contact area and 3 reacted positively on mercury</li> </ol>



	Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value Drop-out analysis	ammonium chloride. Lesions in two patients healed and in one partly after amalgam removal. No statistical significant difference between the groups
Comments	The study is unclear reported, but appears to be well performed. It was positive that patients who should have all amalgams removed versus patients who should remove amalgams only in contact with lesions were randomized.	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3++</b>	
Study description	First Author Year of publication Reference no. Setting Country Aim (as described in the article)  Study design  Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up	<b>Snapp, KR</b> <b>1989</b> <b>(24)</b> Dental School, University of Iowa USA Investigating the exposure to mercury from dental amalgam before and after removal of all amalgam from 10 patients with no known adverse effects from amalgam fillings Patient series; volunteers of staff and students.  Mean 7.6 weeks (range 5-18)
Intervention	Amalgam removal	X
	Specify procedures N total N control N intervention N lost to follow-up	11 10 One did not remove amalgam fillings
Population characteristics	Mean /median /range age Sex General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis Ethnicity Concomittant medication	34 years (25 - 51) N % F = 5, M = 5  Pre-removal blood Hg (ng/mL)
Method	Criteria for inclusion  Criteria for exclusion	Volunteers with amalgam fillings. Reporting eating little or no fish and seafood. Abstaining from fish or seafood for the duration of the study. No current occupational exposure to mercury.

	Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description	Dixon and Massey sequential analysis. The risks for $\alpha$ and $\beta$ were set to 5%. Number of repeat measurements were adjusted according to number of patients included.
Results	Primary endpoint of study Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value Drop-out analysis	Decrease in blood Hg Mean decrease in blood mercury was 1.13 (SD = 0.60) ng/mL  11 subjects were included in the baseline analysis, one dropped out before removal of amalgam. Data is used for the least-square line regression analysis for the relation between number of amalgam surfaces and blood mercury
Comments	Well conducted and documented study. Methodologically sound.	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3+</b>	
Study description	First Author Year of publication Reference no. Setting  Country Aim (as described in the article)  Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up	<b>Bolewska, J</b> <b>1990</b> <b>(26)</b> Department of Oral Medicine and Oral Surgery, University Hospital Denmark To study if hypersensitivity reactions are involved in the development of oral mucosal lesions and if the lesions regress after the removal of the amalgam fillings Pasient serie Not reported  ½,1,2,3 and 6 months after treatment
Intervention	Amalgam removal Specify procedures N total N control N intervention  N lost to follow-up	Yes  Not reported 49  Group 1: 25 patients: The lesion limited to the contact area with amalgams. Gruppe 2: 24 patients: The lerions extended beyond the contact area. Patch test in 21 in Gr.1 and in 20 ni Gr.2.
Population characteristics	Mean /median /range age  Sex  General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings)	Groupe 1:29-74 ys (mean 49 ys) Gruppe 2: 32-74 år (mean 52 ys) Groupe 1:84 % women Gruppe 2:50% women Whitish , red and sometimes striae, rarely ulcerated lesions in the mucosa.  Intra oral lesions

	Pretreatment diagnosis Ethnicity Concomittant medication	
Method	Criteria for inclusion  Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description	Patients with orale lichenoid lesions in the mucosa in contact with amalgams.  Fisher's exact test
Results	Primary endpoint of study    Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value Drop-out analysis	Patch test positive for mercury: Gr.1: 11 (52%) patients Gr.2: 1 (5%) patients; P=0.019  Regression of lesion after treatment: Gr.1: 24/25; total or marked regressio Gr.2: 1/11; (8 showed minor regressio); p<0.001;
Comments	Unclear presentation of results as it is unclear who got the treatment and why some were not reported. The follow-up treatment varied.	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3+</b>	
Study description	First Author Year of publication Reference no. Setting Country Aim (as described in the article)  Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up	<b>Ibottson SH</b> <b>1996</b> <b>(27)</b> Department of Dermatology UK To study the prevalence of mercury allergy in patients with OLR and the effect of replacement of amalgam in contact with OLR Patient serie July1990 to April 1993  1 – 2 ys
Intervention	Amalgam removal	Removal of amalgams irrespective of patch test result of OLR in contact with amalgams.
	Specify procedures N total  N control N intervention  N lost to follow-up	No 197 patients referred for allergy test (patch test) due to oral symptoms: 109 with OLR, 22 with general lichen planus, 66 with other diagnoses 0 22 with OLR en contact with amalgams and 17 of these with positive patch test 0
Population characteristics	Mean /median /range age Sex General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam)	Three groups (mean): 50, 51, 40 ys Women: 71%, 55%, 62% Intraoral symptoms

	fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis Ethnicity Concomittant medication	Intraorale lesions  Oral lichenoid reactions, OLR - -
Method	Criteria for inclusion  Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description	Patients referred for allergy testing due to oral symptoms - Chi- square -
Results	Primary endpoint of study  Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value Drop-out analysis	Primary endpoint: Results of allergy testing of 197 patients. Secondary endpoint: Results of amalgam removal on OLR in 22 patients Healing of OLR in 19 of 22 patients, 15 were also relieved of other subjective symptoms  No
Comments	The study describes primarily the prevalence of mercury hypersensitivity in patients with intraoral symptoms. Secondly, the effect of amalgam removal in 22 of the 197 patients is described. Amalgam removal was suggested in all subjects with OLR in contact with amalgam (N=109), however, only 22 patients did so. No description of the possible differences between the patients who removed amalgam and the patients who did not remove.	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3+</b>	
Study description	First Author Year of publication Reference no. Setting  Country Aim (as described in the article)  Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up	<b>James, J</b> <b>1987</b> <b>(28)</b> Glasgow Dental Hospital and School, University of Glasgow UK 1. Assess the incidence of allergy to mercury in patients with OLP 2. To assess if these patients would benefit from having the amalgams replaced. Patient series Not reported  3-24 months
Intervention	Amalgam removal	Yes
	Specify procedures N total N control N intervention N lost to follow-up	29  6
Population characteristics	Mean /median /range age Sex	32-70 years (median 55 years) 22 women and 7 men

	General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis Ethnicity Concomittant medication	Lichen planus diagnosed clinically and histologically  Oral lichenoid reactions/oral lichen planus
Method	Criteria for inclusion Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description	Presence of oral lichen planus lesions
Results	Primary endpoint of study  Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value Drop-out analysis	<ol style="list-style-type: none"> <li>10 patients were allergic to mercury</li> <li>6 patients had the amalgams replaced. In 5 of 6 patients the oral lichen planus lesions resolved within 2 weeks. One patient had a relapse and one had continuing discomfort despite no lesion.</li> </ol>
Comments	Only six patients were treated which give low power.	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3+</b>	
Study description	First Author Year of publication Reference no. Setting  Country Aim (as described in the article)  Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up	<b>Koch, P</b> <b>1999</b> <b>(30)</b> University hospital  Germany If the removal of amalgam improves OLL/OLP Prospective patient series October 1991 - March 1996  24 months (16-32)
Intervention	Amalgam removal	Yes
	Specify procedures	No
	N total	29
	N Gr.A – OLL in close contact with amalgam	18
	N Gr.B - OLL not adjacent to amalgam	6
N Gr.C - OLL skin and oral mucosa not adjacent to amalgam	5	
N lost to follow-up	0	
Population	Mean /median /range age	Not specified

characteristics	Sex General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis Ethnicity Concomittant medication	Not specified  Intra oral lesions, OLL and OLP  OLL, OLP Not specified Not specified
Method	Criteria for inclusion  Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description	OLL or OLP in contact with at least one amalgam filling see above Fischer's exact test, two sided
Results	Primary endpoint of study Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value  Drop-out analysis	Healing of lesions A significant number patients had positive beneficial effect of removing their amalgam fillings Gr.A: 13 of 18 Gr.B+C: 3 of 11 P<0.001 Yes/no
Comments	The effect of amalgam removal is not the primary aim of the study. A sub group of the study, involving amalgam removal (pp. 427-428) should be included.	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3+</b>	
Study description	First Author Year of publication Reference no. Setting  Country Aim (as described in the article)  Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up	<b>Koch, P 1998 (29)</b> University hospital  Germany If the removal of amalgam improves OLL/OLP Patient series Not reported  24 months (16-32 months)
Intervention	Amalgam removal	Yes
	Specify procedures N total Numbers according to pretreatment diagnoses	No 194 19 OLL, 42 OLP, 28 objective oral lesions, 46 unspecified lesions, 59 control group
	N lost to follow-up	0
Population characteristics	Mean /median /range age Sex General symptoms and signs	Not specified Not specified -

	(Adverse effects of amalgam fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis Ethnicity Concomittant medication	Different oral lesions  Oral lesions and complaints - -
Method	Criteria for inclusion  Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description	Patients with oral symptoms or findings examined at the university clinic. -
Results	Primary endpoint of study Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value Drop-out analysis	Healing of lesions OLL improved in 13 of 15 patients (86.6%) with mercury sensitivity. -
Comments	The paper primarily referres to some selected studies concerning allergy and OLL. Results from a small study conducted by the authors is secondarily referred to.	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3+</b>	
Study description	First Author Year of publication Reference no. Setting Country Aim (as described in the article)  Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up	<b>Laine, J</b> <b>1992</b> <b>(32)</b> Turky University Central Hospital Finland Verify contact allergy and follow up amalgam removal Patient serie 1984 – 1988  3.2 ys (20 month – 6 ys)
Intervention	Amalgam removal Specify procedures N total N control N intervention  N lost to follow-up	Yes  91 0 18 adviced to remove the amalgams (OLL + positive patch test) and 15 removed the fillings 2 + 1 did not remove amalgams
Population characteristics	Mean /median /range age Sex General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings)	Women 51 (23-76), men 43 (25 – 62) 65 women, 25 men Musculoskeletal 1 Asthma 3 Other: Cardiovascular disease 7, diabetes 1, gastro intestinal disease 1, insomnia 1,

	Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis Ethnicity Concomittant medication	urinary infection 1, urthicaria 4 Intra oral lesions 33 OLL, 58 other.  Oral complaints -
Method	Criteria for inclusion  Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description	Referred from physiciain 51, dentist 32, self referred 8 - No -
Results	Primary endpoint of study  Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value Drop-out analysis	Complete regression of OLL: 7 (47%) partial regression: 6 (40%), unchanged: 2 (13%) No -
Comments	Poorly reported, small sample size. The authors suggest removal of amalgams when OLL are in contact with amalgams.	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3+</b>	
Study description	First Author Year of publication Reference no. Setting  Country Aim (as described in the article)  Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up	<b>Laine J</b> <b>1997</b> <b>(31)</b> University dental school  Finland The relevance of positive patch test to compounds of dental materials was studied with regard to regression of oral lesions after the replacement of dental fillings. Patient series 1989-1995  Minimum 6 months, mean 16 months,
Intervention	Amalgam removal	Yes
	Specify procedures N total N control N intervention N lost to follow-up	Decided by dentist 118 0 77 32
Population characteristics	Mean /median /range age Sex General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis	Mean age 50, range 19-74 85 % women  Intra oral lesions  Oral lichenoid lesions (OLL)



	Etnicity Concomittant medication	- -
Method	Criteria for inclusion Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description	OLL No Patch test Varians analyse, Chi-square, Fisher exact test No
Results	Primary endpoint of study Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value Drop-out analysis	Effect of amalgam removal on OLL 28/62, 45 % complete healing after amalgam removal  No
Comments	Authors consider patch test combined with the localization of the lesion in relation to the amalgam fillings are the best prognostic markers of the benfit to be obtained from amalgam replacement.	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3</b>	
Study description	First Author Year of publication Reference no. Setting  Country Aim (as described in the article)  Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up	<b>Lundström, IMC</b> <b>1984</b> <b>(33)</b> University dental school  Sweden To study the effect of amalgam removal in patients with OLP in a sub group of 8 patients Patient series 1975 – 1979
Intervention	Amalgam removal	Yes
	Specify procedures N total N control N intervention N lost to follow-up	Yes 8 0 8 0
Population characteristics	Mean /median /range age  Sex  General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis Etnicity Concomittant medication	The entire group: Patients 56 (32-80). Controls 55 (32-80) The entire group: Patients N=48 (F=33, M=15 ) Controls N=40 (F=27, M=13)  Intra oral lesions  OLP in contact with dental restorations Not specified Not specified

Method	Criteria for inclusion Criteria for exclusion Analysis by intention to treat Main statistical analysis Power calculation description	OLP in contact with dental restorations  Fischer's exact probability test
Results	Primary endpoint of study Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value  Drop-out analysis	Regression or disappearance of OLP 7 out of 8 showed regression or disappearance of OLP after removal of amalgam fillings in patients patch test positive No
Comments	The effect of amalgam removal is not the main aim of the present study. The results from a sub group of 8 patients who had their fillings removed should be included.	

<b>Quality assessment by the review group</b>	<b>Study quality rating (according to check list): 3+</b>	
Study description	First Author Year of publication Reference no. Setting  Country Aim (as described in the article)  Study design Inclusion period (year start-year end) Mean / median /minimum / max period of follow-up	<b>Thornhill, MH</b> <b>2003</b> <b>(34)</b> University dental hospital  England The purpose of this study was to clarify the relationship between amalgam fillings, oral lichen planus and possible amalgam-contact hypersensitivity lesions. Patient series Not reported  Follow-up varies between patient groups
Intervention	Amalgam removal Specify procedures N total N control N intervention N lost to follow-up	Yes Yes 81 Not specified 28 changed amalgam fillings 0
Population characteristics	Mean /median /range age Sex General symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Local symptoms and signs (Adverse effects of amalgam fillings) Pretreatment diagnosis Ethnicity Concomittant medication	Mean 54.6 ys women 74.1 %  Intra oral lesions OLP  OLP Not reported
Method	Criteria for inclusion Criteria for exclusion Analysis by intention to treat	OLP Not reported Clinical examination, biopsy, patch test

	Main statistical analysis Power calculation description	Chi-square, Fisher exact test
Results	Primary endpoint of study  Endpoints and effect estimate (RR/OR/Rate ratio/Hazard ratio 95% CI); p-value Drop-out analysis	To identify features that help to distinguish cases in which amalgam is likely to play a causal role; and to evaluate the benefit of amalgam removal in those cases. 93 % improvement in amalgam contact hypersensitivity lesion (ACHL) cases No effect OLP, P< 0.001? No
Comments	23 patients, 28%, were patch test positive for mercury or amalgam. 32 % had a history of atopy, eczema etc. Several sub-groups give unclear presentation of the results	

## 10.3 Kvikksølv

Kvikksølv har atomnummer 80 og er med sin atomvekt på 200,59 et av de tyngste metallene. Kvikksølv er et spesielt metall ved at det er flytende ved vanlig romtemperatur. Kvikksølv har også et lavt kokepunkt på 356,6 °C. Dermed får man et ganske høyt damptrykk selv ved romtemperatur (115).

### 10.3.1 Kilder til kvikksølv

Kvikksølvet i miljøet kommer både fra naturlige og menneskeskapt kilder. I jordskorpen forekommer kvikksølv ofte som et sulfid, også kjent som fargestoffet sinober. De viktigste naturlige spredningsveiene er branner, utslipp fra vulkaner, avdampning fra vannoverflater og ulike biologiske prosesser. Verdens helseorganisasjon (WHO) har anslått at det samlede naturlige utslipp dreier seg om 2700 - 6000 tonn i året (115).

Kvikksølv produseres i mange land, og de største gruvene ligger i Almaden i Spania, men det produseres også betydelige mengder i Kirgisistan og Kina. Gruveproduksjonen har gått sterkt ned i den senere tid, og de siste anslagene fra FN for år 2000 er 1800 tonn. I tillegg kommer årlig ca. 700 – 900 tonn med gjenvunnet kvikksølv fra ulike kilder. Det finnes så mye kvikksølv på lager at gruveproduksjonen kunne vært faset ut uten at det ble problemer med å skaffe kvikksølv for normalt bruk. Det meste av dette vil uansett før eller senere havne i miljøet.

Mennesker bruker kvikksølv direkte som metall eller som ulike kvikksølvforbindelser. Noen eksempler på det første er gruveindustri, kloralkalieindustri, måleinstrumenter, elektriske komponenter og ikke minst dentalt amalgam. I tillegg kommer forurensning fra fossilt brennstoff. Kvikksølvforbindelser anvendes bl.a. i batterier, antiseptika, soppdreper, pigmenter, vaskemidler og eksplosiver. En del av bruken er under utfasing eller er allerede helt ute av bruk (116). Miljøverndepartementet antar at det menneskeskapt utslippet på verdensbasis i 2004 var på over 2100 tonn (117).

Det kvikksølvet som slippes ut til naturen fra menneskelig bruk kommer enten til atmosfæren, til vann eller til jord. Det sier seg selv at det kan skje en betydelig

utveksling mellom disse feltene, men dette er det vært svært vanskelig å få oversikt over (116).

### 10.3.2 Kvikksølvformer

Kvikksølv forekommer i flere forskjellige former. Disse har nokså forskjellige egenskaper. En regner vanligvis med fire grupper:

- Uorganisk kvikksølv finnes i 3 ulike oksidasjonstrinn:
  - Metallisk kvikksølv  $\text{Hg}^0$  (flytende eller i dampform, avhengig av temperaturen)
  - Mercurio - eller enverdig kvikksølv -  $\text{Hg}_2^{++}$
  - Mercuri - eller toverdig kvikksølv -  $\text{Hg}^{++}$
- Organiske kvikksølvforbindelser; det vil si forbindelser mellom kvikksølv og organiske grupper.

Her skal bare omtales metallisk kvikksølv og organiske kvikksølvforbindelser.

### 10.3.3 Metallisk kvikksølv

Frigivelse av kvikksølv fra amalgam vil stort sett skje som kvikksølv damp, men noe blir også avgitt i partikkel- og/eller ioneform (118). Hvor mye av dette som opptas i tarmene er fremdeles uklart.

80 prosent av den kvikksølv damp som inhaleres absorberes i lungene (119). Dampen løses lett i blod og transporteres raskt rundt i kroppen og kan bl.a. gå gjennom blod/hjerne-barrieren. Etter noen få minutter omdannes dampen til toverdige kvikksølvioner som er den form kvikksølvet lagres i. Det største innholdet av kvikksølv etter kronisk eksponering for kvikksølv damp finner vi i nyrene, men også i kjertelorganer som hypofyse og skjoldbruskkjertel er det påvist høye konsentrasjoner (120). Dyreforsøk har vist at kvikksølv fra kvikksølv damp når de fleste organer, og at opptaket henger sammen med konsentrasjonen av damp dyret har vært utsatt for (121). Det er vist både ved dyreforsøk og hos mennesker at kvikksølv damp kan passere placenta og nå fosteret. Vitenskapelige rapporter tyder også på at fosteret får en betydelig høyere konsentrasjon etter eksponering for kvikksølv damp enn for ionisert kvikksølv (119).

### 10.3.4 Organiske kvikksølvforbindelser

Organiske kvikksølvforbindelser regnes for den giftigste formen for kvikksølv. Den vanligste forbindelsen er metylkvikksølv. Innen odontologien forekommer ikke slike forbindelser. Indirekte kan man imidlertid ha en innvirkning på miljøet ved at utslipp av kvikksølv fra amalgam kan omdannes til organiske forbindelser av mikroorganismer i vann og oppkonsentreres i næringskjeden. Menneskenes viktigste kilde for disse forbindelsene er derfor mat, og da spesielt fisk og andre marine dyrearter som ligger høyt oppe i næringskjeden (116).

Organiske kvikksølvforbindelser tas opp i svært høy grad både via mage/tarm-traktus, lunger og hud. Det fordeles til alle organ og passerer også placenta til foster. Skader på sentralnervesystemet har lenge vært kjent, og det pågår en stadig diskusjon om betydningen av et høyt inntak av organiske kvikksølvforbindelser for utviklingen hos

barn i områder med stort inntak av marin mat. Etter hvert er man også blitt klar over at organisk kvikksølv kan ha betydning for hjerte/kar-lidelser.

### 10.3.5 Opptak av kvikksølv

WHO beregnet i 1990 inntak og retensjon av kvikksølv hos et gjennomsnittsmenneske. Siden den gang har disse tallene endret seg lite. Amalgamfyllinger og mat dominerer som kilder, mens opptaket fra vann og luft er ubetydelig for et menneske uten yrkesmessig eksponering (115). Verdiene for avgitt kvikksølv damp fra amalgamfyllinger er imidlertid usikre. Mange målemetoder har vært brukt og resultatene har til dels vært sterkt omdiskuterte (122).

### 10.3.6 Litteratursøk

#### Søkestrategi

Vi søkte etter relevant litteratur i følgende bibliografiske databaser.

- Medline (1966-2004)
- PreMedline
- Embase (1974-2004)
- CRD
- AMED
- Cochrane Library:  
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)  
Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)
- Cinahl
- ISI
- Swemed
- Toxline
- Current Controlled Trials

Søkestrategien som ble brukt i litteraturdatabasen Medline i perioden 1966 til november, uke 3, 2005:

1. Dental Amalgam/
2. amalgam\$1.tw.
3. ((mercury or silver or copper) adj3 filling\$).tw.
4. or/1-3
5. Retreatment/
6. Device Removal/
7. (remov\$ or replac\$ or substitut\$ or chang\$ or revis\$).tw.
8. or/5-7
9. 4 and 8

Denne søkestrategien ble tilpasset for bruk i de andre litteraturdatabasene AMED, Cinahl, Cochrane, CRD, Current Controlled Trials, Embase, ISI, PreMedline, Swemed and Toxline.