

Lise Lund Håheim, Gunvor Bentung Lygre, Knut Dalen, Rune Eide, Stig Karlsson, Ståle Petter Lyngstadaas og Anne Marie Nordmo

Effekt av utskifting av amalgamfyllinger ved symptomer og sykdom som relateres til amalgamfyllinger

En medisinsk metodevurdering

Det er utført en medisinsk metodevurdering som består av en systematisk oversikt over publisert vitenskapelig litteratur som omhandler helseeffekter ved utskifting av amalgamfyllinger. 1 647 sammendrag ble gjennomgått. Av disse hadde 17 bevisstyrke god nok til å inngå i evidensgrunnlaget. Hovedfunnet i disse studiene er at synlige reaksjoner i munnslimhinnen i kontakt med amalgamfyllinger i stor grad tilheles når amalgamfyllingene fjernes. Intensiteten av generelle subjektive symptomer hos pasienter ble redusert etter fjerning av fyllingene, men forble høyere enn hos en representativ kontrollgruppe. Det skjer en forbigående økning i kvikksølvkonsentrasjonen i urin etter fjerning av amalgamfyllinger uten at dette kan settes i sammenheng med nyrefunksjon eller økt symptomintensitet i denne perioden. Den prognostiske verdien av «patch-tester» for kvikksølv i utredningen av munnslimhinnereaksjoner mot amalgam er imidlertid usikker.

Det er uenighet om amalgamfyllinger kan forårsake generelle ekstraorale helseplager. En rekke tilstander og symptomer påstås å være forårsaket av kvikksølv som blir frigitt fra amalgamfyllinger. Dersom dette medfører

riktighet, bør utskifting av amalgamfyllinger med et annet materiale kunne antas å gi en helsemessig gevinst for de personer som relaterer sine helseplager til amalgam.

Bruken av amalgam som fyllingsmateriale er begrenset i Norge i dag. En studie fra 2002 viste at 9 % av fyllingene som ble lagt, var av amalgam, 77 % var av «hvitt» fyllingsmateriale og 14 % av andre materialer (gull, keramer, protetiske erstatninger og midlertidige fyllinger) (1). Bare 4 % av barn og unge under 19 år fikk lagt fyllinger med amalgam i det permanente tannsettet. Allerede før de nye retningslinjene fra Sosial- og helsedirektoratet trådte i kraft 1. juli 2003, var amalgambruken sterkt redusert. I de omtalte retningslinjene blir amalgam ikke anbefalt som førstevalg på noen indikasjon for fyllingsterapi, og all fyllingsterapi med amalgam hos barn og gravide bør unngås. Kvikksølvbelastningen hos mennesker er i hovedsak knyttet til kosthold og amalgamfyllinger. Det eksisterer en viss bekymring for mulige helseeffekter av kvikksølv fra amalgam.

Denne medisinske metodevurderingen (2) er gjort på oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet. Den skal være med og danne grunnlag for utarbeidelse av nye retningslinjer til tannleger og leger om utredning av pasienter der det er mistanke om at deres helseplager skyldes tannfyllingsmaterialer. Mandatet var: «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

Fofattere

Lise Lund Håheim, seniorforsker, dr.philos. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.

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

Knut Dalen, førsteamanuensis, dr.philos. Institutt for biologisk og medisinsk psykologi, Universitetet i Bergen

Rune Eide, professor, dr.odont. Det odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen

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

Ståle Petter Lyngstadaas, professor, dr.odont. Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo

Anne Marie Nordmo, tannlege, lektor. Sør-Trøndelag fylkeskommune

Artikkelen bygger på Rapport nr. 10, 2006 fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Hovedbudskap

- Den vitenskapelige dokumentasjonen for helseeffekten av fjerning av amalgamfyllinger er svak
- Studiene indikerer tilheling av lesjoner i munnslimhinnen som er i direkte kontakt med amalgamfyllinger
- Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer i Bergen tilbyr utredning av pasienter med mulig bivirkning fra amalgamfyllinger

har opplevd symptomlindring, ingen endring eller forverring av symptomer.»

Tilknyttet oppgaven er det utført en helseøkonomisk analyse, en vurdering av etiske problemstillinger (3), gitt en kort beskrivelse av organiseringen av tilbudet til denne pasientgruppen, og gjennomført en egen medisinsk metodevurdering om dentale konsekvenser ved erstatningsfyllinger (4).

Materiale og metode

Det er her foretatt en medisinsk metodevurdering der man foretar en oppsummering og vurdering av tilgjengelig vitenskapelig litteratur om kliniske effekter av medisinske metoder (2). Med metode forstås her alle tiltak for å forebygge, diagnostisere og behandle. En medisinsk metode kan i tillegg til selve prosedyren omfatte teknisk utstyr og apparatur til undersøkelse og behandling, legemidler, pleie, organisering av tjenesten samt andre tiltak. En medisinsk metodevurdering legger vekt på hvor virksom eller effektiv en metode er, og hvilke negative konsekvenser eller bivirkninger bruken av en metode kan gi. Siden slik informasjon ikke alltid er nok for å kunne foreta beslutninger om eventuell endring av praksis eller bruk av metoder, inneholder en metodevurdering også andre vurderinger, så som helseøkonomiske forhold, organisasjon av tjenester, etiske vurderinger, juridiske forhold, pasientpreferanser og annet som kan være relevant. Nyten for helsetjenesten er et bedre beslutningsgrunnlag for politikere og beslutningstakere i helsevesenet, pasientorganisasjoner og politiske organer.

En utredningsgruppe på fem tannleger og en psykolog ble etablert med prosjektleder fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Arbeidsmetoden var i tråd med internasjonale anbefalinger for denne typen oppgaver, og den omtales på engelsk som Health Technology Assessment (5–7). Litteraturgranskingen begynte med et spesifikt litteratursøk basert på de kriterier som var gitt i mandatet og som var spesifisert, med hensyn til pasientgruppen og tiltak ved utskifting av amalgamfyllinger. Studiedesign og utfall ble ikke nærmere spesifisert, slik at man inkluderte alle typer studier og alle utfall. Imidlertid var det spesifisert at studier med lav beviskraft, så som ikke-systematiske reviews, ekspertkommentarer, konsensusrapporter, kasuistikker eller lederartikler skulle ekskluderes. Ekskludert litteratur kunne benyttes som bakgrunnsinformasjon og for hånd søk av referanser. Det ble søkt i følgende databaser: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), MEDLINE, PreMEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, ISI Web of Science, Sve-med+, TOXLINE Special og Current Controlled Trials. Søkene ble utført i desember 2005 og i mars 2006. Søkestrategien som ble brukt i litteraturdatabasen Medline i OVID i perioden 1966 til november, uke 3, 2005 var:

1. Dental Amalgam/
2. amalgam\$.tw.
3. ((mercury or silver or copper) adj3 filling\$.tw.
4. or/1–3
5. Retreatment/
6. Device Removal/

Faktaboks

Definisjoner

- * Studiedesign: Hvordan studien er organisert
- * Intervensjon: Behandlingsmetode
- * Endepunkt: Gode mål på hva man faktisk ønsker å oppnå ved en intervensjon
- * Intern validitet: Gyldigheten av å overføre studiens resultater til studiepopulasjonen.
- * Ekstern validitet: Vurdering av om funn kan overføres til en annen populasjon enn den som er studert.
- * Syntese: Samleanalyse
- * Evidensstyrke: Beviskraft

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.

Litteraturen ble selektert gjennom en 3-trinns prosedyre. Ved alle trinn i prosedyren ble det fokusert på om studien var relevant med hensyn til populasjon, utfall, intervensjon (behandling) og studiedesign. På trinn 1 ble alle sammendragene som fremkom ved litteratursøket i databasene, vurdert av Kunnskapscenteret internt, og relevante fulltekstartikler ble innhentet. Relevante artikler ble innhentet og lest på trinn 2 av minst to av utredningsgruppens medlemmer i lesepar. Av disse artiklene ble noen valgt videre til trinn 3. På trinn 3 ble de utvalgte artiklene rangert etter type studiedesign og gradert i forhold til intern validitet. Studienes eksterne validitet ble også vurdert. Til slutt ble det foretatt en kvalitativ syntese av den valgte litteraturen, og det ble gitt en samlet vurdering av dens evidensstyrke.

Den helseøkonomiske analysen presenteres her sammen med en beskrivelse av dagens tilbud til pasienter ved Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer, UNIFOB/Universitetet i Bergen.

Resultater

Litteraturgjennomgang

Uten å spesifisere studiedesign eller utfall fant vi 1 647 studier der sammendragene ble vurdert. Av disse ble i alt 157 artikler innhentet i fulltekst og vurdert, og 49 ble valgt videre til trinn 3. Resultatet etter den trinnvise vurderingen resulterte i at 17 artikler ble inkludert i evidensgrunnlaget (Tabell 1). Studiene kunne deles inn i kliniske og eksperimentelle studier. De kliniske studiene ble videre inndelt etter diagnose og også etter målemetode/rapportering av symptomer. Ytterligere tre publikasjoner ble inkludert som bakgrunns litteratur for dokumentasjonssyntesen, da de ga relevant tilleggsinformasjon i diskusjonen av resultatene.

I alt tretten studier omhandlet oppfølging av pasienter som hadde fjernet amalgamfyllinger på grunn av munnslimhinneforandringer/lichenoides lesjoner (8–20). Studiene var i hovedsak pasientserier der de pasienter som valgte å fjerne fyllingene, ble fulgt opp. I ni studier varierte tilheling med 72–95% ved lesjoner i munnslimhinne som

Tabell 1. Oversikt over inkluderte studier om helseeffekt av utskifting av amalgamfyllinger med evidensnivå fordelt på eksperimentelle og kliniske studier og etter diagnose og målemetode/rapportering

Studie	Eksperimentelle studier		Kliniske studier			
	1.forfatter (referanse)	Evidensnivå på studiene*	Diagnose		Målemetode/rapportering	
Orale symp-tomer/lesjoner			Generelle symptomer	Subjektiv vurdering	Biologisk test *	Psykologisk test
Bratel (8)	3++		1			1
Bolewska (9)	3+		1			1
Ibbotson (10)	3+		1			1
James (11)	3+		1			1
Koch (12)	3+		1			1
Koch (13)	3+		1			1
Laine (14)	3+		1			1
Lundström (15)	3+		1			1
Thornhill (16)	3+		1			1
Henriksson (17)	3++		1			1
Lygre (18)	3++		1	1	1	
Lygre (19)	3++		1	1	1	
Laine (20)	3++		1			1
Skoglund (21)	3++		1			1
Laine (20)	3+		1			1
Sandborgh-Englund (23)	3++	1				1
Snapp (24)	3++	1				1

* Evidensnivå 3 omfatter ikke kontrollerte studier (med element av sammenlikning til stede), registerstudier eller pasientserier (2, 3). Evidensnivået graderes slik at studien får ++ hvis de fleste av sjekklstens kriterier for disse typer studiedesign er oppfylt og + hvis noen av sjekklstens kriterier er oppfylt. Hvis kun få eller ingen av sjekklstens kriterier er oppfylt, ekskluderes studien.

* Biologiske tester/undersøkelser: Klinisk undersøkelse, biopsi, patch test, immunoxytochemistry test av vevsprøve, nyrefunksjon (Glomerular filtration rate), blod- og urinprøve for Hg.

var i kontakt med amalgamfyllinger (8–16). Én studie anga også resultat etter 4–6 års oppfølging for den gruppen pasienter som lot være å fjerne fyllingene, og viste at 29 % ble bedre av sine symptomer uten behandling, versus 72 % av dem som hadde fjernet fyllingene (17). To studier omhandlet endring i symptomintensitet (18, 19). Sammenlikning av målinger tatt før og etter fjerning av amalgamfyllinger, viste reduksjon i intensitet av symptomer. Sammenliknet med en representativ kontrollgruppe, hadde pasientene en noe høyere symptomintensitet enn kontrollgruppen, også etter amalgamsanering. I én studie gjorde man patologiske analyser av vevet i lesjoner som var i kontakt med amalgam (20). Det ble benyttet immunocytokjemiske metoder, og resultatene viser at personer med positiv «patch test» hadde flere inflammatoriske celler med antistoffer mot kvikksølv. Vevsreaksjonene var forenlig med immunrespons som ved kontaktallergi. Flere studier viste ingen eller liten effekt på lesjoner i munnslimhinnen som ikke var i kontakt med amalgamfyllinger (8, 9, 13).

Grunnlaget for å anbefale utskifting av amalgam var oftest basert på klinisk undersøkelse og allergitesting med «patch test» (epikutan-test, lappetest). To studier viser divergerende resultat med hensyn på kvikksøvallergi målt med «patch test» (21, 22). Det var en hovedvekt av kvinner i studiene.

Helseeffekter målt ved endring i nyrefunksjon og kvikksølvnivå i urin ble studert i to pilotstudier med 10 personer i hver studie (23, 24). Man observerte en forbigående økning i utskilling av kvikksølv etter amalgamsanering, men det ble ikke påvist skadelig effekt på nyrene.

Amalgamfyllinger blir vurdert av flere til å gi psykiske symptomer

og endringer. Vi identifiserte ikke gode studier som også brukte standardiserte psykologiske metoder, f.eks. tester, i forbindelse med utskifting av amalgamfyllinger. Noen retrospektive studier hadde brukt standardiserte personlighetstester, f. eks. Minnesota Multiphasic Personality Inventory II (MMPI-II) (25), men her var designet for svakt til at man kunne trekke noen konklusjoner om eventuelle effekter av amalgamutskifting.

Relevante vurderingselementer

1. Helseøkonomi. Utgangspunktet for den helseøkonomiske analysen var å beregne direkte kostnader for pasienten og samfunnet ved utskifting av amalgamfyllinger og erstatte dem med gull, porselen eller kompositt. De direkte kostnadene for helsevesenet i de tilfeller der behandlingen er refusjonsberettiget, er avhengig av valg av erstatningsmateriale, antall fyllinger som blir skiftet ut og medgått tid til å legge ny fylling/innlegg. De samfunnsmessige kostnader omfatter også reisetid, reisekostnad, lønn og arbeidsgiveravgift.

Informasjon om kostnader ble innhentet fra flere hold, og analysen er kun tentativ. Refusjon innen tannlegehjelp er om lag 650 millioner kroner årlig i Norge. Det lyktes ikke 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 kostnadsestimatene basere seg på andre (mer usikre) kilder. På bakgrunn av mangel på registrering og forskning på forekomst, er det vanskelig å si noe om hvor mye amalgamutskifting koster samfunnet i dag, og hvor mye det eventuelt vil koste å bytte ut alle amalgamfyllinger.

2. *Bivirkningsgruppen. Norsk praksis ved Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer.* I Norge har vi et nasjonalt rapporteringssystem for overvåking av bivirkninger fra dentale materialer. Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer ble opprettet i 1992 og lagt til Det odontologiske fakultet i Bergen. Virksomheten er nå organisert i Universitetsforskning i Bergen (UNIFOB) under UNIFOB Helse. Tilsvarende organisasjoner ble startet i Sverige i 1996 og i Storbritannia i 1999. Både tannleger og leger kan rapportere mistenkte bivirkninger til Bivirkningsgruppen på et eget rapporteringsskjema. Rapporteringen er basert på frivillig rapportering, og terskelen for å rapportere skal være lav, slik at det kan rapporteres selv om det er tvil om sammenhengen mellom reaksjon og det aktuelle materialet.

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 «patch test». Man skiller mellom to typer bivirkninger overfor dentale materialer; de kan være toksiske og/eller allergifremkallende. Toksiske reaksjoner er doseavhengige. Allergiske reaksjoner er ikke doseavhengige og kan forekomme ved eksponering for lave konsentrasjoner av substanser frigitt fra dentale materialer. Pasientene kan ha subjektive helseplager med eller uten objektive funn. Basert på undersøkelsen i Bivirkningsgruppen blir sammenhengen mellom pasientens helseplager og eksponering fra det aktuelle dentale materialet vurdert.

Diskusjon

Vi fant ikke studier som kan brukes som underlag for kvantitativ analyse/meta-analyse. Syntesen (sammendraget) av resultatene ble utført ved en kvalitativ vurdering basert på studiedesign av artiklene, og vi finner at evidensnivået for rapportens konklusjoner er ganske lavt. Imidlertid viser flere studier at fjerning av amalgamfyllinger som var i kontakt med munnslimhinnen, førte til tilheling av lesjoner. Det synes klart at amalgamfyllinger kan ha en lokal uheldig effekt på munnslimhinnen hos noen pasienter. Det vites dog ikke om slimhinneforandringene i hovedsak skyldes mekaniske, kjemiske eller biologiske forhold, eller en kombinasjon av disse. Det hadde vært ønskelig med kontrollerte studier av bedre kvalitet for å belyse dette emnet. Det nevnes derfor at nevropsykologiske endringer ble studert prospektivt i to randomiserte kontrollerte studier på barn (26, 27). Etter 5–7 års oppfølging ble det ikke funnet statistisk signifikante forskjeller i generelt evnenivå, hukommelse, konsentrasjon/oppmerksomhet eller visuomotoriske funksjoner mellom gruppen som var randomisert til å få amalgam versus den som fikk annet fyllingsmateriale ved kariesbehandling.

Det er også en svakhet at studiene som omhandler lichenoid lesjoner i munnslimhinnen, er basert på serier med pasientmateriale som ofte hadde forskjellige orale lesjoner og ulike generelle diagnoser. I tillegg var ofte rapporteringen basert på effekt hos et mindre utvalg som hadde skiftet amalgamfyllinger og ikke sammenliknet med *helse* pasientmaterialet, og kontroller var ofte utelatt. Positive resultater fra «patch tester» samtidig med orale lichenoid lesjoner

(OLL) eller oral lichen planus (OLP) er som oftest angitt som indikasjon for å anbefale pasienter å skifte ut amalgamfyllinger.

Det er gjennomgående flest kvinner inkludert i disse studiene. Imidlertid har vi ikke prevalensdata for forekomsten av helseplager som relateres til amalgamfyllinger, blant menn og kvinner i befolkningen. Rapporteringsbias kan derfor ikke utelukkes, og det kan ikke konkluderes med at kvinner er mer utsatt for amalgamrelaterte helseplager enn menn.

I de refererte studier er rapportering om hvilke materialer som er brukt i erstatningsfyllinger, av varierende kvalitet. Pasienter har ofte vært henvist til egen tannlege for utskifting av fyllinger, og behandlingen har derfor vært et resultat av kliniske og muligens økonomiske vurderinger. Hvilke beskyttelsestiltak som har vært iverksatt ved utskiftingen, er ikke rapportert i særlig grad. I de studiene som ble vurdert, er kvaliteten av eksisterende amalgamfylling ikke rapportert eller forsøkt forbedret før utskifting.

Resultatene som refereres, er fra publisert vitenskapelig litteratur om effekten av utskifting av amalgamfyllinger og er *ikke* et eget forskningsarbeid på utskifting av amalgamfyllinger. Studier av høyere kvalitet hadde vært ønskelig for å sikre at resultatene ikke var skjevfordelt. Det kan være skjevfordeling av pasienter i grupper som skal sammenliknes, eller den som avleser behandlingsresultatene er kjent med hvilken behandling pasienten får. Randomiserte kontrollerte studier er derfor å foretrekke når man vurderer effekten av en behandling. Ved utskifting av amalgamfyllinger er det imidlertid vanskelig å skjule hvilken behandling pasientene fikk. Ved blindet allokering til behandlings- og kontrollgruppe oppnår man at kjente og ukjente faktorer som kan påvirke resultatet av studien, blir tilfeldig fordelt mellom de to gruppene. Ved studier av lavere kvalitet øker risikoen for at resultatene er skjevfordelt og derved mindre pålitelige. Ved kontaktallergi vektlegges imidlertid effekten av å fjerne det allergifremkallende agens. Vi har inkludert flere pasientserier som viser sammenfallende resultat om nytten av å fjerne amalgamfyllinger ved lesjoner i munnslimhinnen som er i kontakt med amalgamfyllinger, selv om randomisering i disse studiene er tilnærmet umulig.

Denne metodevurderingen har sin styrke ved at den systematiske gjennomgangen av litteraturen er gjort på en standardisert måte, og der kriteriene for valg av litteratur og evalueringsmetoden er bestemt på forhånd. Deltakelse av eksterne fagfolk var med på å kvalitetssikre arbeidet.

Utredningsgruppen konkluderer i rapporten med at kvaliteten på de inkluderte studiene som omhandler effekten av å utskifte ut 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.
- 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.

- I to små eksperimentelle studier viste den ene at ved utskifting av amalgamfyllinger økte initiell utskilling av kvikksølv for så å bli varig redusert. Den andre studien kunne ikke vise effekt på endring i nyrenes funksjon målt ved «glomerular filtrationsrate» ved utskifting av fyllinger.

Takk

Takk til bibliotekar Sari Susanna Ormstad, Kunnskapssenteret, for utført litteratursøk og til spesialist i indremedisin og lungemedisin, Kurt Myhre, for gjennomgang av litteratursøk og lesing av sammen- drag. Statistiker Torbjørn Wisløff takkes for sitt bidrag med den hel- seøkonomisk analysen.

English Summary

Lund Håheim L, Bentung Lygre G, Dalen K, Eide R, Karlsson S, Lyngstadaas SP, Nordmo AM.

Effect of replacing amalgam fillings on the suspicion of adverse health effects of amalgam

Nor Tannlegeforen Tid 2007; 117: 878-82.

A health technology assessment has been performed consisting of a systematic review of available published scientific literature on possible health effect of replacing amalgam fillings. Few good controlled studies were identified making the evidence base weak on this subject. Out of 1,647 abstracts 17 publications were found to be of sufficient quality to be considered. The main finding was that lesions in the oral mucosa next to amalgam fillings to a great extent resolve (heal) after the amalgam filling has been removed. The level of general symptoms were reduced after amalgam removal but remained higher than in a comparative control group. There is a transient increase in urine mercury after amalgam removal. «Patch test» used to diagnose mercury allergy was not always conclusive in the included studies.

Referanser

1. Gimmedstad A, Holst D, Grytten J, Skau I. Exit amalgam? - Amalgambruk i tannhelsetjenesten i Norge 2002. *Nor Tannlegeforen Tid* 2004; 114: 284-6.
2. Lund Håheim L, Bentung Lygre G, Dalen K, Eide R, Karlsson S, Lyngstadaas SP, Nordmo AM. Helseeffekt av å skifte ut amalgamfyllinger ved mistanke om plager eller helseskader fra amalgam. Rapport nr. 10-2006. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2006. ISBN 82-8121-100-8. <http://www.kunnskapssenteret.no/index.php?back=2&artikkelid=660>
3. Hofmann B, Nordmo AM, Lund Håheim L. Kunnskapsmessige og moralske utfordringer ved utskifting av amalgamfyllinger. *Nor Tannlegeforen Tid* 2007; 117: 884-8.
4. Dariso A, Finnanger A-H, Lund Håheim L, Lyngstadaas SP. Dentale effekter ved utskifting av amalgamfyllinger. En medisinsk metodevurdering. *Nor Tannlegeforen Tid* 2007. Innsendt.
5. Senter for medisinsk metodevurdering. Medisinsk metodevurdering. En innføring. Oslo; 2003.
6. 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.

7. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-6.
8. Bratel J, Hakeberg M, Jontell M. Effect of replacement of dental amalgam on oral lichenoid reactions. *J Dent* 1996; 24: 41-5.
9. Bolewska J, Hansen HJ, Holmstrup P, Pindborg JJ, Stangerup M. Oral mucosal lesions related to silver amalgam restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 55-8.
10. Ibbotson SH, Speight EL, Macleod RI, Smart ER, Lawrence CM. The relevance and effect of amalgam replacement in subjects with oral lichenoid reactions. *Br J Dermatol* 1996; 134: 420-3.
11. James J, Ferguson MM, Forsyth A, Tulloch N, Lamey PJ. Oral lichenoid reactions related to mercury sensitivity. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987; 25: 474-80.
12. Koch P. Orale lichenoid Läsionen. Auslösung durch exogene Faktoren? *Derm Beruf Umwelt* 1998; 46: 196-201.
13. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological, and histologic study. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 422-30.
14. Laine J, Kalimo K, Forsell H, Happonen RP. Resolution of oral lichenoid lesions after replacement of amalgam restorations in patients allergic to mercury compounds. *Br J Dermatol* 1992; 126: 10-5.
15. Lundstrom IM. Allergy and corrosion of dental materials in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg* 1984; 13: 16-24.
16. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 291-9.
17. Henriksson E, Mattsson U, Hakansson J. Healing of lichenoid reactions following removal of amalgam. A clinical follow-up. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 287-94.
18. Lygre GB, Gjerdet NR, Björkman L. A follow-up study of patients with subjective symptoms related to dental materials. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005; 33: 227-34.
19. Lygre GB, Gjerdet NR, Björkman L. Patients' choice of dental treatment following examination at a specialty unit for adverse reactions to dental materials. *Acta Odontol Scand* 2004; 62: 258-63.
20. Laine J, Kontinen YT, Beliaev N, Happonen RP. Immunocompetent cells in amalgam-associated oral lichenoid contact lesions. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 117-21.
21. Skoglund A. Value of epicutaneous patch testing in patients with oral, mucosal lesions of lichenoid character. *Scand J Den Res* 1994; 102: 216-22.
22. Laine J, Kalimo K, Happonen RP. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 141-6.
23. Sandborgh-Englund G, Nygren AT, Ekstrand J, Elinder CG. No evidence of renal toxicity from amalgam fillings. *Am J Physiol* 1996; 271: R941-R945.
24. Snapp KR, Boyer DB, Peterson LC, Svare CW. The contribution of dental amalgam to mercury in blood. *J Dent Res* 1989; 68: 780-5.
25. Graham JR. MMPI-2: Assessing personality and psychopathology. New York: Oxford University Press; 1990.
26. 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.
27. 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.

Adresse: Lise Lund Håheim, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Postboks 7004 St. Olavs plass, 0130 Oslo. E-post: lise.lund.haheim@nokc.no

Artikkelen har gjennomgått ekstern faglig vurdering.