

# Utprøvende behandling ved helseplager attribuert til amalgamfyllinger

En prospektiv kohortstudie

**Forfattere:**

Lars Björkman <sup>1</sup>, Frauke Musial <sup>2</sup>, Terje Alræk <sup>2</sup>, Erik L. Werner <sup>3</sup>, Harald J Hamre <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer, NORCE Norwegian Research Centre AS, Årstadveien 19, Bergen

<sup>2</sup> Nasjonalt forskningssenter innen komplementær og alternativ medisin – NAFKAM, Institutt for samfunnsmedisin, Det helsevitenskapelige fakultet, UIT Norges arktiske universitet, Tromsø

<sup>3</sup> Avdeling for allmennmedisin, Institutt for helse og samfunn, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

<sup>4</sup> Institute for Applied Epistemology and Medical Methodology, University of Witten/Herdecke, Zechenweg 6, 79111, Freiburg, Tyskland

**Rapport** 28-2022-NORCE Helse og samfunn



Rapporttittel	Utprøvende behandling ved helseplager attribuert til amalgamfyllinger – En prospektiv kohortstudie
Prosjektnummer	100636
Institusjon	NORCE – Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet
Gradering	Åpen
Rapportnr	28-2022-NORCE Helse og samfunn
ISBN	ISBN nr. 978-82-8408-240-0
Antall sider	74
Publiseringsdato	Juni 2022
CC-lisens	CC BY-NC-ND
Sitering	Björkman L, Musial F, Alræk T, Werner EL, Hamre HJ. Utprøvende behandling ved helseplager attribuert til amalgamfyllinger. En prospektiv kohortstudie. Bergen: NORCE; 2022. Rapportnummer: 28-2022-NORCE Helse og samfunn. <a href="https://hdl.handle.net/11250/3017500">https://hdl.handle.net/11250/3017500</a>
Stikkord	Amalgam, helse, helseplager, kohort studie, helseøkonomi
Sammendrag	

På oppdrag fra Helsedirektoratet har Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer gjennomført et prosjekt med utprøvende behandling rettet mot pasienter med langvarige medisinsk uforklarte helseplager (MUPS) som de selv mente hadde sammenheng med amalgamfyllinger. Pasientene ble på forhånd undersøkt av tannlege og lege i henhold til gjeldende retningslinjer og fikk deretter skiftet ut alle sine amalgamfyllinger. Etter utskiftingen av amalgamfyllingene var intensiteten av generelle helseplager betydelig lavere enn før amalgamutskiftingen. Minskningen var også betydelig større enn forandringen i sammenligningsgruppen, som ikke skiftet ut amalgamfyllinger. Helseøkonomiske analyser indikerte at fjerning av amalgamfyllinger hos denne pasientgruppen var en svært kostnadseffektiv intervensjon og beregninger viste at amalgamfjerning kunne være kostnadsbesparende over både 5 og 10 år.

## Innhold

1.	Innledning .....	4
1.1.	Sammendrag .....	6
1.2.	Bakgrunn .....	7
1.2.1.	Helseplager som ikke kan forklares medisinsk.....	7
1.2.2.	Amalgamfyllinger, kvikksølveksponering og amalgamrelaterte helseplager.....	7
1.2.3.	Utvikling i Norge, tiltak fra norske myndigheter .....	7
1.2.4.	Forberedelse av dette prosjektet (2007–2009) .....	8
1.2.5.	Detaljplanlegging (2010–2012) .....	9
1.2.6.	Gjennomføring (2012–2021) – Organisatoriske og sosiale aspekter .....	12
1.2.7.	Brukermedvirkning.....	13
2.	Metoder.....	14
2.1.	Organisering av prosjektet .....	14
2.2.	Deltakere .....	14
2.2.1.	Amalgam-kohort .....	16
2.2.2.	MUPS-kohort.....	17
2.2.3.	Frisk-kohort .....	17
2.3.	Tidslinje for studien.....	18
2.4.	Prøvetaking og analyse av biomarkører.....	19
2.4.1.	Kvikksølv i serum .....	19
2.4.2.	Immunmarkører i serum .....	19
2.5.	Utfallsmål, konfunderere, effektmodifiserere .....	19
2.5.1.	Primært utfallsmål.....	19
2.5.2.	Sekundære utfallsmål.....	20
2.5.3.	Konfunderende faktorer og effektmodifiserere .....	20
2.5.4.	Bivirkninger og symptomforverring .....	21
2.6.	Statistikk, håndtering av data.....	21
2.6.1.	Datakilder .....	21
2.6.2.	Statistiske analyser.....	21
2.6.3.	Prøvestørrelse og effektberegninger .....	22
2.7.	Etikk.....	22
3.	Resultater .....	23
3.1.	Rekruttering og deltakelse .....	23
3.1.1.	Rekruttering i de tre kohortene .....	23
3.1.2.	Baseline karakteristikker .....	26
3.1.3.	Tannbehandling – utskifting av amalgamfyllinger .....	27
3.1.4.	Deltakernes tilfredshet med behandlingen .....	29
3.2.	Primært utfallsmål.....	29
3.3.	Sekundære utfallsmål.....	31
3.3.1.	Giessen Subjective Complaints List .....	31
3.3.2.	Munich Amalgam Scale .....	32
3.3.3.	Helserelatert livskvalitet .....	32
3.3.4.	Angst og depresjon.....	33
3.3.5.	Uorganisk kvikksølv og metylkvikksølv i serum.....	36

3.3.6.	Immunmarkører i serum .....	38
3.3.7.	Helseøkonomiske analyser .....	40
3.3.8.	Pasientenes egen vurdering av resultatet av amalgamfjerningen.....	41
3.4.	Andre analyser .....	42
3.4.1.	Bodily Distress Syndrome.....	42
3.4.2.	Whiteley Index .....	42
3.4.3.	Livets stige.....	43
3.4.4.	Forandringer av separate symptomer .....	44
3.4.5.	Analyse av deltakere som ikke kunne følges opp .....	47
3.4.6.	Kasusserie.....	48
3.4.7.	Prediktorer for endring av GHC-indeksen .....	48
3.5.	Bivirkninger etter tannbehandlingen .....	49
4.	Diskusjon.....	51
4.1.	Hovedresultater .....	51
4.2.	Styrker og begrensninger .....	51
4.3.	Tolkning .....	52
4.4.	Evidensstyrke .....	53
4.5.	Generaliserbarhet .....	53
4.6.	Sammenligning med andre studier .....	53
5.	Konklusjon .....	55
6.	Anbefaling.....	56
7.	Sluttbemerkninger .....	57
7.1.	Takk til alle som har deltatt.....	57
7.2.	Finansiering av prosjektet .....	57
8.	Lister over forkortelser, tabeller og figurer .....	58
8.1.	Liste over forkortelser .....	58
8.2.	Liste over tabeller.....	58
8.3.	Liste over figurer .....	60
9.	Referanser .....	62
10.	Supplement.....	66
11.	Vedlegg .....	74
11.1.	Spørreskjema.....	74

## 1. Innledning

I stortingsmelding nr. 35 (2006-2007) «Tilgjengelighet, kompetanse og sosial utjevning — Framtidas tannhelsetjenester» ble det foreslått å igangsette et samarbeidsforsøk mellom spesialisthelsetjenesten og tannhelsetjenesten om behandling som blant annet kunne omfatte utskifting av fyllinger ved mistanke om bivirkninger. Bakgrunnen var utfordringen med å etablere et tilfredsstillende behandlingstilbud for pasienter med generelle diffuse plager som de selv mistenkte kunne være forårsaket av tannfyllingsmaterialer, f.eks. amalgam (1).

Denne rapporten omhandler ett av to delprosjekter som ble gjennomført i denne forbindelse. To målgrupper var definert, og den første målgruppen var pasienter med amalgamfyllinger som til tross for adekvat medisinsk og odontologisk undersøkelse og behandling hadde helseplager som de tilskrev amalgam. Den andre målgruppen var pasienter med helseplager som de tilskrev tidligere amalgamfyllinger, selv om disse var fjernet. For den sistnevnte målgruppen ble prosjektet Integrated Medical Care Rehabilitation (IMCR; Delprosjekt 2) organisert ved NAFKAM i Tromsø. Resultatene fra IMCR-prosjektet er blitt rapportert tidligere<sup>1</sup> (2).

I denne rapporten, som til dels er basert på publikasjonen «Removal of dental amalgam restorations in patients with health complaints attributed<sup>2</sup> to amalgam: A prospective cohort study» (3), beskrives planlegging, organisering, gjennomføring samt resultater fra det første delprosjektet (Delprosjekt 1), som omfatter utprøvende behandling på pasienter med generelle diffuse plager som de selv mistenker har sammenheng med amalgamfyllinger. Prosjektet er primært et behandlingsprosjekt som baseres på Helsedirektoratets retningslinjer om utredning av pasienter ved mistanke om bivirkninger (IS-1481) (4) og på prosjektprotokollen.

Ved planlegging og gjennomføring av prosjektet er det tatt hensyn til at prosjektet i utgangspunktet ikke var et forskningsprosjekt, men et behandlingsprosjekt med utprøvende behandling.

Bergen/Tromsø/Oslo/Freiburg juni 2022

Lars Björkman

Frauke Musial

Terje Alræk

Erik L. Werner

Harald J. Hamre

---

<sup>1</sup> Frauke Musial: «Utvikling og gjennomførbarhetsanalyse av et integrert medisinsk rehabiliteringsprogram (Integrated Medical Care Rehabilitation, IMCR) for pasienter med helseplager som fortsetter etter at de har fjernet amalgam. En gjennomførbarhets pilotstudie». NAFKAM, 2016. (<https://nafkam.no/sites/default/files/2021-04/Sluttrapport-IMCR-studien.pdf>)

<sup>2</sup> I denne rapporten brukes uttrykkene «helseplager tilskrevet / attribuert / relatert / knyttet / til amalgamfyllinger» synonymt som en betegnelse for helseplager som pasienten selv mistenker kan være forårsaket eller forverret av egne amalgamfyllinger.



## 1.1. Sammendrag

I 2012 fikk Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer ved NORCE i oppdrag fra Helsedirektoratet å gjennomføre et prosjekt med utprøvende behandling rettet mot pasienter med langvarige helseplager som de selv mener har sammenheng med amalgamfyllinger. Formålet med prosjektet var å få mer kunnskap om eventuelle forandringer av helseplager etter utskifting av amalgamfyllinger.

Alle pasienter som ble inkludert i prosjektet, fikk økonomisk støtte til utskifting av amalgamfyllinger gjennom prosjektet, og ble på forhånd undersøkt av tannlege og lege i henhold til Helsedirektoratets nasjonale faglige retningslinjer for utredning og behandling ved mistanke om bivirkninger fra odontologiske biomaterialer (IS- 1481) (4).

Pasientens tannlege og fastlege vurderte at det ikke var betydelig risiko for at pasientens helsetilstand ville bli forverret dersom han eller hun deltok i prosjektet. Det fikk heller ikke være betydelig risiko for behandlingskomplikasjoner (for eksempel at det var stor sannsynlighet for at tenner måtte rotfylles eller trekkes). Pasienter i behandlingsprosjektet med medisinsk uforklarte helseplager (MUPS) ble inkludert i en Amalgam-kohort.

Etter avsluttet utskifting av alle pasientens amalgamfyllinger ble de nye fyllingene kontrollert av en ekstern kontrolltannlege. Alle deltakerne ble så fulgt opp ett år etter utskiftingen. Oppfølgingen innebar blodprøvetaking, utfylling av spørreskjema og kontroll hos pasientens fastlege. I tillegg ble oppfølging med spørreskjema og kontroll hos lege gjort fem år etter avsluttet behandling.

Primært utfallsmål var intensiteten av generelle helseplager ved oppfølgingen ett år etter avsluttet amalgamutskifting. Resultatene i Amalgam-kohorten ble sammenlignet med en gruppe pasienter som hadde samme symptombylde (MUPS), men som ikke knyttet sine helseplager til amalgamfyllinger (MUPS-kohort), samt med en gruppe individer som følte seg friske (Frisk-kohort).

I pasientgruppen som fikk sine amalgamfyllinger utskiftet (Amalgam-kohorten;  $n = 32$ ) var intensiteten av generelle helseplager signifikant lavere ved oppfølgingen enn før amalgamutskiftingen (effektstørrelse 0,8;  $p < 0,001$ ). Minskningen i Amalgam-kohorten var også signifikant større enn forandringen i MUPS-kohorten ( $p = 0,004$ ). Helserelatert livskvalitet ble målt med SF-36 og EQ-5D-5L, som viste signifikant forbedring etter amalgamutskiftingen (effektstørrelse 0,7;  $p < 0,001$ ). Helseøkonomiske analyser indikerte at fjerning av amalgamfyllinger hos denne pasientgruppen var en svært kostnadseffektiv intervensjon.

Ved oppfølgingen fem år etter avsluttet amalgamutskifting var intensiteten av generelle helseplager i Amalgam-kohorten fortsatt signifikant lavere enn før amalgamutskiftingen ( $p < 0,001$ ).

Konklusjonen fra prosjektet er at intensiteten av generelle helseplager hos pasienter med helseplager de selv mener har sammenheng med amalgamfyllinger, minket betydelig etter amalgamutskifting, samt at helserelatert livskvalitet ble tydelig forbedret. Den helseøkonomiske analysen viste at tiltaket var svært kostnadseffektivt.

## **1.2. Bakgrunn**

### **1.2.1. Helseplager som ikke kan forklares medisinsk**

Det er mange pasienter i allmennpraksis med helseplager som ikke kan forklares medisinsk. Noen av disse pasientene tilskriver helseplagene sine til amalgamrestaureringer i tennene. Vanlige plager hos disse pasientene er smerter i muskler og ledd, tretthet, svimmelhet, hukommelsesproblemer, konsentrasjonsvansker, plager fra mage/tarm, samt angst/uro/depresjon (5, 6). I et utvalg fra den norske yrkesaktive befolkningen bekymret ca. halvparten seg for helseeffekter av amalgamfyllinger på sin personlige helse (7).

### **1.2.2. Amalgamfyllinger, kvikksølveksponering og amalgamrelaterte helseplager**

Dentalt amalgam er en legering av kvikksølv og andre metaller, bl.a. kobber, sølv, tinn og sink. Kvikksølv frigjort fra amalgamfyllinger innåndes og kan opptas i tenner og tilstøtende vev, samt fra mage- og tarmslimhinnen. Eksponeringen er kronisk og øker ved tygging, tannpuss og inntak av varme drikker; ved innsetting, sliping og utboring av amalgamfyllinger; samt ved direkte kontakt mellom amalgam og andre metaller (8). Hos personer med amalgamfyllinger og lavt inntak av metylkvikksølv via fisk, er amalgamfyllinger den dominerende årsaken til kvikksølveksponering (9).

Hvorvidt kvikksølveksponering fra amalgam er tilstrekkelig til å utløse kroniske symptomer utenfor munnhulen, har vært et kontroversielt spørsmål. En lang rekke symptomer er beskrevet hos pasienter som tror årsaken kan være bivirkninger fra egne amalgamfyllinger. De vanligste amalgamrelaterte helseplagene er uttalt tretthet og utmattelse, konsentrasjons- og hukommessvikt, angst, uro, irritabilitet, depresjon, hodepine, svimmelhet, tåkesyn, lysømfintlighet, nedsatt mørkesyn, øresus, ledd- og muskelsmerter, takykardi, forstoppelse, diaré og residiverende infeksjoner. Disse symptomene er også beskrevet ved kronisk kvikksølvforgiftning, men de er ikke spesifikke for kvikksølv og overlapper i stor grad med medisinsk uforklarte fysiske symptomer (MUPS). Det foreligger ingen validerte diagnostiske prøver som kan avkrefte eller bekrefte en slik årsakssammenheng.

I studier av pasienter som får fjernet amalgamfyllingene sine på grunn av generelle amalgamrelaterte helseplager, rapporteres det at symptomene er blitt mindre intense, særlig dersom alle amalgamfyllinger er fjernet. Pga. metodiske begrensninger er det vanskelig å trekke slutninger om hvorvidt bedringen skyldes minsket kvikksølveksponering eller andre faktorer (4).

### **1.2.3. Utvikling i Norge, tiltak fra norske myndigheter**

Fra midt på 1980-tallet har det vært en offentlig debatt i Norge om helserisiko fra amalgamfyllinger (10). Den norske pasientorganisasjonen Forbundet Tenner og Helse ble grunnlagt 1990 (den het da Tannskadeforbundet) og arbeider bl.a. for at «personer som blir skadet av tannbehandling skal ha rett til rehabilitering» (organisasjonens vedtekter § 2.2). Forbundet har særlig satt fokus på amalgamrelaterte helseplager.



Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer ble opprettet i 1992. Bivirkningsgruppens arbeidsoppgaver omfatter bl.a. pasientutredning, forskning og informasjon om bivirkninger relatert til odontologiske biomaterialer og drift av et meldingsregister om mistenkte bivirkninger. Bivirkningsgruppen har imidlertid ikke mandat til å drive pasientbehandling.

I 1998 utga Statens helsetilsyn en omfattende tverrfaglig rapport om bruk og sikkerhet av amalgam og andre tannrestaureringsmaterialer (8). Rapporten består av 25 kapitler skrevet av 21 forskjellige forfattere fra ulike fagmiljøer og av pasientrepresentanter.

I perioden 1978–2002 minket bruken av amalgam i norsk tannhelsetjeneste dramatisk. Hos 12-åringer utgjorde amalgam 91 % av alle restaurerte tannflater i permanente tenner i 1978 og 31 % i 1995 (11). I aldersgruppen 3–18 år utgjorde amalgam om lag 30 % av alle restaurerte permanente tenner i 1995 og 3,7 % i 2002 (12). Bruk av amalgam i tannhelsetjenesten innebærer også en miljøbelastning. I desember 2007 vedtok Miljøverndepartementet et forbud mot å produsere, importere, eksportere, omsette og bruke amalgam i Norge.

I en representativ spørreundersøkelse fra 2006 mente 5–8 % av den voksne befolkningen i Norge at deres amalgamfyllinger hadde påvirket deres helse negativt, og en tilsvarende andel av den voksne befolkningen hadde fått fjernet amalgamfyllingene sine av helsemessige årsaker (13). En spørreundersøkelse gjennomført i 2008 i et utvalg fra den norske yrkesaktive befolkningen viste at ca. halvparten bekymret seg for helseeffekten av amalgamfyllinger for sin personlige helse. Disse hadde også høyere bruk av helsetjenester og ble oftere sykmeldt av lege (7).

2008 utga Helsedirektoratet retningslinjer for utredning og behandling ved mistanke om bivirkninger fra odontologiske biomaterialer. Med hensyn til amalgamutskifting hos personer med amalgamrelaterte generelle helseplager konkluderte direktoratet slik:

«På bakgrunn av dagens kunnskap finner ikke Helsedirektoratet å kunne avgi en generell anbefaling for eller mot utskifting av amalgam eller andre tannrestaureringsmaterialer ved generelle symptomer uten påvist årsak. Direktoratet anser at det i hvert enkelt tilfelle må bli opp til den enkelte tannlege å utøve et godt klinisk skjønn og treffe en individuell beslutning i samråd med pasienten, jf. Helsinki-deklarasjonens § 32» (4).

#### **1.2.4. Forberedelse av dette prosjektet (2007–2009)**

I stortingsmelding nr. 35 (2006-2007) «Tilgjengelighet, kompetanse og sosial utjevning. Framtidas tannhelsetjenester», punkt 12.2.3 «Odontologiske biomaterialer», ble det påpekt at mandatet til Bivirkningsgruppen «sannsynligvis ikke følger opp intensjonene om å gi et helhetlig utrednings- og behandlingstilbud til dem som har diffuse helseplager som settes i sammenheng med frigivelse av kvikksølv fra amalgamfyllinger». Det ble derfor foreslått «å igangsette et samarbeidsforsøk mellom spesialisthelsetjenesten og tannhelsetjenesten om behandling [av denne målgruppen] som blant annet kan omfatte utskifting av fyllinger ved mistanke om bivirkninger».

I tildelingsbrevet fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) til Helsedirektoratet (HDIR) for 2009 fikk HDIR i oppdrag å forberede igangsetting av *et samarbeidsprosjekt mellom tannhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten om behandling ved mistanke om bivirkninger av odontologiske biomaterialer*. I et brev til HDIR datert 03.04.2009 (20090 1265-/HL) presiserte HOD: «Målet med

samarbeidsprosjektet er at personer som knytter sine helseproblemer til odontologiske biomaterialer skal få bedre helse og/eller bedre livskvalitet.» HDIR ble bedt om å vurdere elleve spesifiserte punkter, bl.a. målgrupper, vilkår for deltakelse, behandling og pasientsikkerhet.

HDIR nedsatte en arbeidsgruppe med representanter fra eksterne fagmiljøer:

- med. dr. Lars Björkman, tannlege og leder av Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer, professor ved Universitetet i Bergen
- ph.d. Terje Alræk, akupunktør og seniorforsker ved Nasjonalt forskningssenter innen komplementær og alternativ medisin (NAFKAM), nå professor ved samme institusjon
- dr. med. Harald J. Hamre, lege og seniorforsker ved Witten/Herdecke University, leder av arbeidsgruppen

og fra HDIR:

- Kristin Mehre, avdelingsdirektør, avdeling omsorg og tannhelse
- Liljan Smith-Aandahl, tannlege og seniorrådgiver, avdeling omsorg og tannhelse
- Torgeir Løvig, lege og seniorrådgiver, avdeling sykehustjenester
- Maren Mathiesen Wilberg, rådgiver, avdeling omsorg og tannhelse (sekretær for arbeidsgruppen)

Arbeidsgruppen utviklet en prosjektskisse i muntlig og skriftlig dialog med representanter fra Legeforeningen, Tannlegeforeningen, regionale helseforetak, tannhelsetjenestens kompetansesentre, fylkestannleger, Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer, pasientorganisasjoner (Forbundet Tenner og Helse, Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon) og universitetene. Etter intern behandling i HDIR ble den endelige prosjektskissen oversendt til HOD 02.12.2009 (09/2846) (14).

Prosjektskissen omfattet to delprosjekter med hver sin målgruppe. For Delprosjekt 1, som ble til det foreliggende prosjektet, er målgruppen pasienter med amalgamfyllinger og generelle amalgamrelaterte helseplager. Det ble foreslått utprøvende behandling i form av utskifting av alle amalgamfyllinger. Delprosjekt 2 er et rehabiliteringsprosjekt for pasienter med amalgamrelaterte helseplager som persisterer etter utskifting av amalgam. Dette prosjektet ble senere gjennomført av NAFKAM og blir ikke videre omtalt i denne rapporten.

### **1.2.5. Detaljplanlegging (2010–2012)**

I et brev fra HOD datert 24.02.2010 (200901265-/K) ble HDIR bedt om å arbeide videre med detaljplanlegging og prosjektering av samarbeidsprosjektet. Brevet fra HOD inneholdt to føringer, den ene var: «Den metodiske tilnærming som er foreslått i de ulike delprosjektene, og omfanget av delprosjektene, vurderes nøye i samarbeid med relevante fagpersoner og -miljøer.» I henhold til dette ble arbeidsgruppen for begge delprosjektene utvidet med

- Frauke Musial, NAFKAM, psykolog, prosjektleder for Delprosjekt 2, nå professor ved Universitetet i Tromsø (fra desember 2011).

I tillegg ble det opprettet en internasjonal referansegruppe for begge delprosjektene (se avsnitt 1.2.6). Dialogen med representanter for berørte parter (pasient, tannlege og lege) ble videreført. I tillegg ble eksperter fra eksterne fagmiljøer i Norge (Kunnskapsenteret, Folkehelseinstituttet, NAFKAM) og utenlands (Karolinska Institutet, Universitetet i Aarhus, Charité University Medical Centre Berlin, Bristol University) konsultert.

Detaljplanleggingen av Delprosjekt 1 innebar spørsmål om **vitenskapelig design, pasientsikkerhet, forskningsetikk, praktisk organisering og lokalisering:**

#### Vitenskapelig design, valg av kontrollgruppe

I prosjektskissen var to studier over amalgamutskifting påtenkt: først en kohortstudie, etterfulgt av en randomisert kontrollert studie (RCT). To studier viste seg å være for ambisiøst. Videre diskusjon gikk på valget mellom de to designalternativene RCT og kohortstudie:

En RCT ville i prinsippet ha størst vitenskapelig utsagnskraft, men ville være vanskelig å gjennomføre for en pasientgruppe med sterkt ønske om å få foretrukket behandling i form av amalgamutskifting. En RCT med venteliste-design der kontrollgruppen tilbys amalgamutskifting etterpå, ble vurdert å være urealistisk. Dessuten ville utsagnskraften til en RCT ha en resterende begrensning i og med at intervensjonen amalgamutskifting ikke kan blindes, og at det ikke foreligger noen adekvat placebo-prosedyre for å illudere amalgamutskifting. I diskusjonene ble det etter hvert klart at valget av design innebar en avveining mellom to aspekter av prosjektet:

- et primært vitenskapelig forskningsprosjekt, med en mulig fremtidig relevans for målgruppen
- et primært behandlingsprosjekt der målgruppen tilbys utprøvende behandling, mens den vitenskapelige evalueringen kommer i andre rekke

Tilbakemeldinger fra HDIR og HOD tilsa at behandlingsaspektet skulle ha forrang. Fra denne synsvinkelen ville det være problematisk å gjennomføre en RCT der en betydelig del av deltakerne ikke ble tilbudt den utprøvende behandlingen. Derfor ble en kohortstudie valgt som design. Det neste spørsmålet ble hvordan prosjektet best kan utformes fra et vitenskapelig ståsted med dette designet: den «nest beste løsningen».

Brevet fra HOD datert 24.02.2010 inneholdt også en annen føring: «Valg av kontrollgrupper vurderes i samarbeid med medisinske fagmiljøer med kompetanse på medisinsk uforklarte fysiske symptomer (MUPS).» Som nevnt er det stor overlapping i symptomer mellom amalgamrelaterte helseplager og MUPS, mens mange pasienter med MUPS ikke relaterer sine helseplager til egne amalgamfyllinger. Dette muliggjorde å bruke en gruppe pasienter som har MUPS, men som ikke tilskriver sine symptomer til amalgamfyllinger, og som får «treatment-as-usual» hos fastlegen, som sammenligningsgruppe. I samarbeid med fagmiljøet ved Aarhus Universitetssykehus (Per Fink og medarbeidere) og tilpasset norsk allmennmedisin (Erik L. Werner, Universitetet i Oslo), ble det definert inklusjonskriterier slik at amalgam- og MUPS-gruppen skulle bli mest mulig lik med hensyn til type symptomer og intensitet i symptomene.

### Pasientsikkerhet

To typer negative reaksjoner i forbindelse med amalgamutskifting er beskrevet: forbigående symptomoppblussing i tilknytning til utskifting av en eller flere fyllinger, og langvarig forverring etter avsluttet utskifting (14). I forbindelse med detaljplanleggingen skrev to medlemmer av arbeidsgruppen en artikkel om pasientsikkerhet ved prosjektet, som ble publisert i tidsskriftet til pasientforeningen Tenner og Helse (15).

### Forskningsetikk

MUPS-gruppen ble organisert som et separat delprosjekt, ledet av Erik L. Werner. I denne sammenhengen ble det nødvendig å avklare et forskningsetisk spørsmål om pasientinformasjon med regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst):

I henhold til helseforskningsloven §13 kreves det «samtykke fra deltakere i medisinsk og helsefaglig forskning». Samtykket skal som en hovedregel «bygge på spesifikk informasjon om et konkret forskningsprosjekt» (16). Forskrift om organisering av helseforskning, §7 (17) inneholder nærmere bestemmelser om søknad om forhåndsgodkjenning til REK, herunder «opplysninger om informasjon til forskningsdeltakerne».

I utgangspunktet skal deltakere i helsefaglige forskningsprosjekter altså få informasjon om hele prosjektet. Spørsmålet var: Hvis deltakere i MUPS-kontrollgruppen ble informert om at en annen gruppe i prosjektet med lignende helseplager fikk skiftet ut amalgamfyllingene sine, kunne det føre til at MUPS-pasienter begynte å skifte ut fyllinger på egen hånd. Dette innebar to problemer:

- Det kunne være etisk uforvarlig å risikere å henlede pasienter til å velge en kostbar, omfattende og delvis irreversibel behandling der det var risiko for lokale komplikasjoner og eventuelt senere behov for omfattende tannbehandling eller -ekstraksjon, og der en positiv behandlingseffekt ikke er vitenskapelig bekreftet.
- Det kunne føre til at antall pasienter rekruttert til MUPS-gruppen måtte økes, siden bare de MUPS-pasientene som ikke skifter amalgamfyllinger, skulle sammenlignes med amalgamutskiftingsgruppen.

Denne problematikken ble diskutert i søknaden til REK (21.02.2012, Dokument-id: 255371) og etterfølgende korrespondanse (brev fra REK til L. Björkman 27.03.2012, brev fra L. Björkman og medlemmer av prosjektgruppen til REK 10.04.2012) samt på et møte 12.04.2012 mellom REK og medlemmer av arbeidsgruppen. I brev fra 27.04.2012 godkjente REK prosjektet, og konkluderte med at «det er tilstrekkelig at MUPS-gruppen gis informasjon om den delen av studien de selv deltar i, selv om de ikke mottar direkte informasjon om amalgamgruppens intervensjon».

### Praktisk organisering, medvirkende grupper

I henhold til intensjonene med «samarbeidsprosjektet» og for å sikre kvaliteten i behandlingen ble prosjektet organisert slik at fem grupper medvirket:

- **pasienten:** søknad om deltakelse, dokumentasjon av egen helse mv. før og etter amalgamutskifting

- pasientens **tannlege**: dokumentasjon av tannstatus, behandlingsplan, gjennomføring og dokumentasjon av amalgamutskifting, røntgenundersøkelse
- pasientens **fastlege**: medisinsk dokumentasjon, blodprøvetaking
- **kompetansesenter/kontrolltannlege**: kontrollundersøkelse av tannstatus etter amalgamutskifting
- **studiekontor**: avgjørelse om inklusjon av pasienter, koordinering av alle tiltak, datainnsamling

#### Lokalisering av prosjektet

HDIR besluttet å lokalisere prosjektet ved Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer, Uni Helse (fra 03.07.2017 Norwegian Research Centre AS, NORCE) uten forutgående nasjonal kunngjøring, fordi tjenesten av tekniske grunner bare kunne ytes av denne leverandøren. Prosjektet ble kunngjort av Helsedirektoratet i Database for offentlige innkjøp (DOFFIN) 19.11.2012.

#### 1.2.6. Gjennomføring (2012–2021) – Organisatoriske og sosiale aspekter

Juni 2012 ble Helsedirektoratets engasjement med detaljplanlegging avsluttet. Fire av medlemmene i Helsedirektoratets arbeidsgruppe (Lars Björkman, Terje Alræk, Frauke Musial, Harald Hamre) fortsatte i en ny felles **arbeidsgruppe** for de to delprosjektene.

Viktige spørsmål underveis ble diskutert med en felles **referansegruppe** for begge prosjektene, som besto av Liljan Smith Aandahl samt

- Wolfgang Weidenhammer, PhD, forsker ved Klinikum rechts der Isar TU München
- Gunilla Sandborgh Englund, tannlege og professor ved Karolinska Institutet, Stockholm
- Arne Johan Norheim, NAFKAM, lege og professor ved Universitetet i Tromsø

Dialogen med **berørte parter** for dette prosjektet ble videreført, bl.a. i

- møter og korrespondanse med blant annet representanter for pasientforeninger (Forbundet Tenner og Helse, Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon)
- presentasjoner (landsmøte i Tannlegeforeningen 11.10.2012, Bivirkningsgruppens jubileumsseminar 22.10.2018)
- brev fra Helsedirektoratet med informasjon om prosjektet til alle tannleger og fastleger i Norge (26.11.2013)
- artikler og annonser i tidsskriftet til Den norske tannlegeforening, og via e-post sendt til medlemmer av Den norske tannlegeforening:
  - «Utprøvende behandling ved mistanke om bivirkninger fra amalgamfyllinger». Den norske tannlegeforenings Tidende 2013; 123 nr. 9, side 680
  - «Utprøvende behandling ved mistanke om bivirkninger fra amalgam». Nettartikkel: <http://uni.no/nb/uni-helse/bivirkningsgruppen-for-odontologiske-biomaterialer/utprvende-behandling-ved-mistanke-om-bivirkninger-fra-amalgam/> (lest 14.05.2015)

- «Bivirkninger fra amalgam». Nettartikkel: <https://helsedirektoratet.no/tannhelse/bivirkninger-av-tannbehandlingsmateriale> (lest 17.02.2015)
- «Seminar for kontrolltannleger knyttet til prosjekt med utprøvende behandling». Den norske tannlegeforenings Tidende 2014; 124, nr. 3, side 244
- «Tilbud om utprøvende behandling for helseplager relatert til amalgamfyllinger». Annonse. Den norske tannlegeforenings Tidende 2014; 124 nr. 5, side 393
- «Utprøvende behandling ved mistanke om bivirkninger fra amalgam: Færre deltakere enn ventet». Den norske tannlegeforenings Tidende 2014; 124, nr. 10, side 834–837
- «Utprøvende behandling ved mistanke om bivirkninger fra amalgam». Nettartikkel: <http://www.tenneroghelse.no/> (lest 17.02.2015)
- «Utprøvende behandling ved mistanke om bivirkninger fra amalgam». Nyhetsbrev (på e-post 27.08.2015) til medlemmene i Den norske tannlegeforening
- «Utprøvende behandling ved mistanke om bivirkninger fra amalgam». Nettartikkel <https://www.tannlegeforeningen.no> (lest 2015.11.17)

#### 1.2.7. Brukermedvirkning

Prosjektskissen ble som nevnt ovenfor (avsnitt 1.2.4) utviklet i dialog med representanter fra Legeforeningen, Tannlegeforeningen, Regionale Helseforetak, tannhelsetjenestens kompetansesentre, fylkestannleger, Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer, pasientorganisasjoner (Forbundet Tenner og Helse, Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon) og universitetene. Representanter fra pasientorganisasjonen Forbundet Tenner og Helse ble i tillegg invitert til å kommentere presentasjonen av data, se avsnitt 2.11 (*Patient involvement*) i (3).

## 2. Metoder

Prosjektet ble designet som en prospektiv kohortstudie med bruk av et ikke-ekvivalent sammenligningsgruppedesign med pre- og posttest. Tre grupper ble rekruttert hver for seg: Hovedmålgruppen besto av pasienter med MUPS som de tilskrev sine amalgamfyllinger (Amalgam-kohort). Disse pasientene uttrykte ønske om å få fjernet amalgamfyllingene og måtte fylle ut og signere en søknad om å delta i studien. To grupper fungerte som sammenligningsgrupper: en primær sammenligningsgruppe av pasienter med MUPS rekruttert fra allmennpraksis (MUPS-kohort), og en sekundær sammenligningsgruppe av deltakere som identifiserte seg som friske (Frisk-kohort). Frisk-kohorten ble primært rekruttert via tannleger som deltok i prosjektet med klinisk behandling (amalgamutskifting).

Deltakere i sammenligningsgruppene ble rekruttert uavhengig av amalgamstatus. Studien var ikke en ren observasjonsstudie, men kvasiekseptimentell, siden pasienter i Amalgam-kohorten aktivt måtte søke om deltakelse, og oppfylle noen kriterier og møte til planlagte kontrollundersøkelser.

### 2.1. Organisering av prosjektet

Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer i Bergen organiserte studien i samarbeid med Allmenntedisinsk forskningsenhet (AFE) i Bergen, begge lokalisert ved daværende Uni Research Helse. Flere regionale odontologiske kompetansesentre medvirket ved den kliniske etterundersøkelsen av pasienter i Amalgam-kohorten og ved utbetaling av kostnader relatert til tannlegebehandlingen (amalgamutskiftingen).

### 2.2. Deltakere

Inklusjonskriterier for alle tre gruppene var alder mellom 20 og 70 år, fast opphold i Norge og evne til å følge protokollen. Spesifikke inklusjons- og eksklusjonskriterier for hver av de tre kohortene er oppført i Tabell 1. Rekrutteringsperioden var fra mars 2013 til desember 2015. Ytterligere detaljer om rekrutteringsprosedyrene for de tre kohortene presenteres i de følgende avsnittene.

**Tabell 1. Inklusjons- og eksklusjonskriterier**

Inklusjonskriterier	Kohort		
	Amalgam	MUPS	Frisk
Alder mellom 20 og 70 år	x	x	x
Fastboende i Norge	x	x	x
Kan overholde protokollen	x	x	x
Helseplager attribuert (av pasienten) til amalgamfyllinger	x		
Helseplager ikke attribuert til amalgam og ikke noe eksplisitt ønske om å fjerne amalgam		x	
≥ 3 måneders varighet av helseplagene attribuert (av pasienten) til amalgamrestaurering	x		
≥ 3 måneders varighet av uspesifikke helseplager		x	
Tilstedeværelse av minst én amalgamfylling	x		
Ønsker å få fjernet alle amalgamfyllinger	x		
Undersøkelse av pasientens lege og tannlege etter retningslinjer fra Helsedirektoratet	x		
Diagnostiserte sykdommer tilstrekkelig behandlet	x	x	
Pasientens fastlege og tannlege vurderer at pasientens generelle og tannhelse mest sannsynlig ikke vil forverres ved deltakelse i prosjektet	x		
Pasientens tannlege vurderer at det ikke er noen stor risiko for komplikasjoner etter fjerning av amalgam (f.eks. behov for rotbehandlinger eller ekstraksjoner)	x		
Subjektive symptomer uten tilsvarende objektive funn etter medisinsk(e) undersøkelse(r), inkludert symptomer som ikke er forklart av pasientens diagnose	x	x	
Moderat eller alvorlig funksjonsnedsettelse (legevurdert)	x	x	
Subjektivt frisk (selvurdert)			x
Ingen medisiner (inntak av vitaminer og mineraler tillatt)			x
<b>Eksklusjonskriterier</b>			
Graviditet (eller planlagt graviditet) og amming	x	x	x
Livstruende sykdom	x	x	1
Pasienter med pågående kreftformer, alvorlige hjerte- og lunge sykdommer, nevrologiske sykdommer eller psykiatriske sykdommer (vurdert av fastlegen)	x	x	1
Organisk årsak til alle helseplager	x	x	1

1) Ikke aktuelt



### 2.2.1. Amalgam-kohort

I november 2013 sendte Helsedirektoratet et brev med informasjon om prosjektet til alle tannleger og fastleger i Norge. De ble informert om inklusjonskriteriene og om at pasientene måtte undersøkes etter Helsedirektoratets gjeldende retningslinjer for undersøkelse og behandling av pasienter med bivirkninger knyttet til tannmaterialer (4) før inkludering i prosjektet.

Det ble også gitt informasjon via Helsedirektoratets internettsider (<https://helsedirektoratet.no/>), via artikler og annonser i tidsskriftet til Den norske tannlegeforening, og via e-post sendt til medlemmer av Den norske tannlegeforening. Annonser i aviser ble ikke ansett som hensiktsmessig. Detaljert informasjon om prosjektet, inkludert søknadsskjemaer, var tilgjengelig fra prosjektets internettsider ved Uni Research Helse.

Pasienter som hadde langvarige helseplager de mente var relatert til amalgamfyllinger, og som var interessert i å delta i prosjektet, ble bedt om å sende en søknad til studiekontoret sammen med erklæringer fra tannlege og fastlege (Figur 1). Tannlegen måtte erklære at pasienten var ferdig undersøkt og behandlet med hensyn til odontologiske sykdommer og tilstander, og at medisinske tilstander og sykdommer var tilstrekkelig ivaretatt. Tannlegen ble også spurt om pasientens helseplager hadde vart i tre måneder eller lenger. I tillegg skulle tannlegen gjøre en klinisk vurdering av om det var sannsynlig at pasientens odontologiske og medisinske tilstand ville forverres på grunn av deltakelse i prosjektet. Pasientene ble informert om risiko for mulige uønskede hendelser knyttet til fjerning av amalgamfyllinger og erstatning med nye restaureringsmaterialer (4). Risikoen for komplikasjoner (f.eks. behov for endodontisk behandling, ekstraksjoner) på grunn av tannbehandlingen skulle være lav og akseptabel. Endelig ble tannlegen bedt om å lage en behandlingsplan, ta røntgenbilder og foreta en beregning av behandlingstkostnadene.

Erklæringen fra fastlegen inneholdt følgende spørsmål: (i) Er pasienten fullstendig undersøkt med hensyn til medisinske tilstander, og er pasientens sykdommer tilstrekkelig behandlet? (ii) Har pasientens helseplager vart i tre måneder eller mer? (iii) Tror du det er sannsynlig at pasientens odontologiske eller medisinske tilstander vil forverres på grunn av deltakelse i prosjektet? Diagnoser og medisinerings skulle også noteres.

Etter at inklusjons- og eksklusjonskriteriene (Tabell 1) var anvendt, og etter at pasienten hadde returnert signert samtykkeerklæring, ble pasienten inkludert i studien (Figur 2). Spørreskjema 1 (Q1; baseline) ble sendt til pasienten, og etter å ha returnert skjemaet til studiekontoret fikk pasienten tilsendt et brev med instruks om å avtale time hos fastlegen. Fastlegen ble bedt om å ta blodprøve og fylle ut et kort spørreskjema om medisinsk undersøkelse av pasienten, diagnoser og foreskrevet medisin de siste tolv månedene. Et spørsmål om fastlegens vurdering av pasientens funksjonsnedsettelse ble også inkludert i spørreskjemaet. Da fastlegens vurdering hadde blitt mottatt ved studiekontoret og serumprøven hadde blitt lagret i biobanken, ble tannlegen informert om at tannbehandlingen (fjerning av amalgamfyllinger) kunne starte.

#### Tannbehandling – amalgamutskifting

Tannbehandlingen inkluderte fjerning av alle synlige amalgamfyllinger i henhold til forhåndsdefinerte prosedyrer (4). Både tannlegen og pasienten fylte ut et dagbokskjema for å dokumentere alle behandlingsøktene i detalj (bruk av kofferdam ved fjerning av amalgam, bruk av tannmaterialer, lokalbedøvelse, komplikasjoner etc.).

### Oppfølging av tannbehandlingen

Etter fullført amalgamfjerning ble pasientene undersøkt av en tannlege tilknyttet et regionalt odontologisk kompetansesenter eller av en tannlege som ble oppnevnt av studiekontoret. Om en fylling ikke var fullt ut akseptabel, ble behandlende tannlege bedt om å korrigere fyllingen slik at den ble akseptabel. Kostnaden for tannbehandlingen (fjerning av amalgam og erstatning med andre typer restaureringer) ble dekket av prosjektet i henhold til forhåndsdefinerte regler og administrert av de regionale kompetansesentrene.

### Oppfølging med spørreskjema og kontroll hos lege

Ett år etter siste amalgamfjerningssesjon ble et oppfølgingskjema (Q2; oppfølging) sendt per post til pasienten, og pasienten ble bedt om å avtale time hos fastlegen for vurdering og blodprøvetaking (Figur 1).

Fem år etter siste amalgamfjerningssesjon ble det siste oppfølgingskjemaet (Q3) sendt til pasienten. Også denne gangen ble pasienten bedt om å avtale time hos fastlegen for vurdering. Ved denne oppfølgingen ble det ikke tatt noen blodprøve.

## 2.2.2. MUPS-kohort

Pasienter i MUPS-kohorten ble rekruttert av sin fastlege. Fastleger i to fylker ble invitert til å identifisere pasienter som oppfylte inklusjonskriteriene (Tabell 1). Etter konsultasjon hos fastlegen fikk pasienter som oppfylte kriteriene, en konvolutt med skriftlig informasjon om studien. Pasienter som var interessert i å delta i studien (merket som «Endringer i helseplager over tid»), underskrev samtykkeerklæring og sendte den til studiekontoret. Spørreskjema 1 (Q1; baseline) ble sendt til alle deltakerne som hadde returnert det signerte samtykkeskjemaet. Etter besvarelsen av Q1 mottok deltakerne et brev med instruks om å avtale ny time hos fastlegen for blodprøve. I tillegg skulle fastlegen fylle ut et kort spørreskjema om medisinsk undersøkelse av pasienten inkludert vurdering av funksjonsnedsettelse, diagnoser og foreskrevne legemidler i løpet av de siste tolv månedene.

To år etter gjennomføring av Q1 ble et nytt spørreskjema (Q2; første oppfølging) sendt ut, og pasienten ble bedt om å avtale time hos fastlegen for ny vurdering og blodprøvetaking. Fire år etter at Q2 var besvart, ble enda et spørreskjema (Q3; siste oppfølging) sendt ut til pasientene i MUPS-kohorten (Figur 1).

## 2.2.3. Frisk-kohort

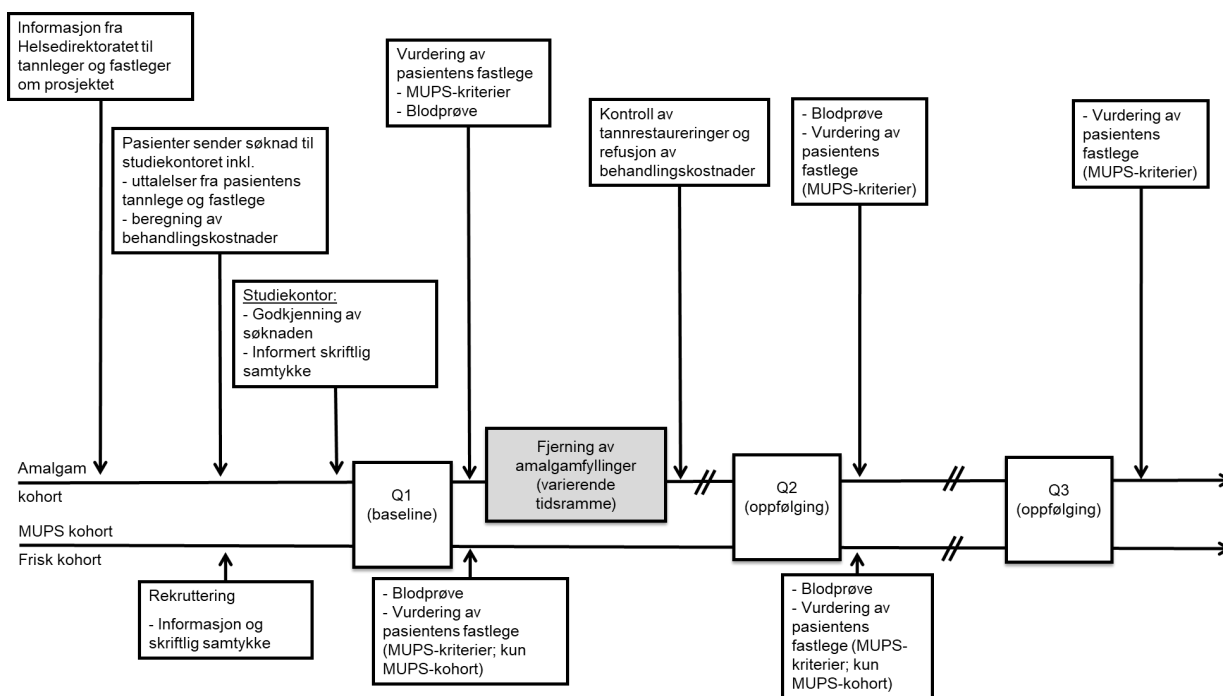
Deltakere i Frisk-kohorten ble hovedsakelig rekruttert via tannleger som deltok i prosjektet med pasientbehandling. Deltakerne i Frisk-kohorten skulle ikke ha kroniske sykdommer eller bruke legemidler permanent (inntak av vitaminer og mineraler var tillatt), og de skulle ikke være gravide (eller ha planer om å bli gravide), eller amme (Tabell 1).

Etter at deltakerne i Frisk-kohorten hadde returnert samtykkeerklæringen sin, ble spørreskjema 1 (Q1; baseline) sendt ut. Etter å ha returnert Q1 til studiekontoret, ble deltakerne bedt om å avtale en time hos fastlegen for å ta en blodprøve. To år etter besvarelsen av Q1 ble et nytt spørreskjema

(Q2; første oppfølging) sendt til deltakerne, og de ble bedt om å avtale time hos fastlegen for blodprøve. Fire år etter Q2 var besvart, ble et nytt spørreskjema (Q3; siste oppfølging) sendt ut til deltakerne i Frisk-kohorten (Figur 1). Etter å ha fylt ut hvert spørreskjema og returnert det til studiekontoret, fikk deltakerne i Frisk-kohorten tilsendt fem Flax-lodd (til en samlet verdi av 125NOK) som kompensasjon.

### 2.3. Tidslinje for studien

Tidslinjen for studien er vist i Figur 1. Hvor lang tid det tok å fjerne alle amalgamfyllingene, varierte mellom deltakerne, men det var forventet at behandlingsperioden i gjennomsnitt ville vare i ett år. I henhold til dette ble oppfølgingsspørreskjemaet (Q2) til MUPS-kohorten og Frisk-kohorten sendt to år etter utfylling av det første spørreskjemaet (Q1), og det siste oppfølgingsspørreskjemaet (Q3) ble sendt til MUPS-kohorten og Frisk-kohorten sendt seks år etter utfylling av det første spørreskjemaet (Q1).



**Figur 1. Tidslinje for studien. Lengden på behandlingsperioden («Fjerning av amalgamfyllinger») varierte mellom deltakerne.**

## 2.4. Prøvetaking og analyse av biomarkører

Blodprøver ble tatt med serumrør (BD Vacutainer SST II Plus Advance), som ble sendt til deltakeren sammen med instruksjoner for prøvetaking rettet mot laboratoriepersonellet ved legekantoret. Etter prøvetakingen måtte prøvene koagulere i 30 minutter og deretter sentrifugeres i 10 minutter ved  $1300 \times g$ . Prøvene ble sendt fra fastlegekantoret til laboratoriet ved Haukeland universitetssykehus i Bergen uten å åpnes. Ved laboratoriet ble prøven åpnet og overført til sterile polypropylenkryorør (Cryo.s™ fryserør, Greiner Bio-One) og lagret på  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  i en midlertidig biobank. I løpet av en uke ble prøvene overført til biobanken ved Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer og oppbevart ved  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### 2.4.1. Kvikksølv i serum

Konsentrasjon av kvikksølv i serum ble bestemt med ICP-MS ved ALS Scandinavia AB (Luleå, Sverige) (18, 19). Metylkvikksølv i serum ble bestemt ved bruk av en kombinasjon av ekstraksjon og isotopfortynning GC-ICP-MS (20). Deteksjonsgrense for totalt kvikksølv var  $0,2\text{ }\mu\text{g Hg/L}$ , og for MeHg var deteksjonsgrensen  $0,03\text{ }\mu\text{g Hg/L}$ . Prøver med konsentrasjoner under deteksjonsgrensen ble satt til halvparten av deteksjonsgrensen. Konsentrasjon av uorganisk kvikksølv ble estimert ved å beregne differansen mellom konsentrasjon av totalt kvikksølv og konsentrasjon av metylikvikksølv. Hvis den beregnede forskjellen var negativ, ble konsentrasjonen av uorganisk kvikksølv satt til 0.

### 2.4.2. Immunmarkører i serum

Immunmarkører i serum ble målt med Luminex-teknikk med immunoassay-kit (25-plex, Invitrogen) som beskrevet tidligere (21). For å undersøke effekten av at prøvene ble sendt fra legeklinikken til laboratoriet på Haukeland sykehus, ble det gjort en test hvor serum ble nedfrost ved  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  direkte etter prøvetaking og etter forvaring i romtemperatur i 24 timer og 48 timer. Det relative standardavviket (RSD; SD/gjennomsnittsverdi) ble beregnet for hver immunmarkør. Immunmarkører med betydelig variasjon ( $> 20\%$  RSD) ble ekskludert grunnet for lav presisjon og for høy variasjon.

## 2.5. Utfallsmål, konfunderere, effektmodifiserere

### 2.5.1. Primært utfallsmål

Primært utfallsmål var General Health Complaints Index (GHC-indeks) ved oppfølging tolv måneder etter fullført amalgamfjerning (22, 23). GHC-indeksen er summen av scorene (fra 0 til 10) på tolv spørsmål om følgende helseplager: muskel- og skjelettplager, gastrointestinale plager, kardiovaskulære plager, hudproblemer, plager relatert til øyne/syn, plager relatert til ører/hørsel/nese/hals, tretthet, svimmelhet, hodepine, hukommelsesproblemer, konsentrasjonsvansker og angst/depresjon. GHC-indeks ble validert og viste seg å være et valid og

responsivt instrument for å vurdere symptombelastning hos MUPS-pasienter som tilskriver sine helseplager til amalgamfyllinger, og som gjennomgår amalgamfjerning (24).

### 2.5.2. Sekundære utfallsmål

Sekundære utfallsmål var

- helseplager: Giessen Subjective Complaints List, Munich Amalgam Scale
- generell helse og helserelatert livskvalitet: SF-36, EQ-5D-5L
- angst og depresjon: Hospital Anxiety and Depression Scale
- uorganisk kvikksølv i serum, og cytokinprofil
- helseøkonomi: helseressursbruk, sykefravær, kostnader
- pasientvurderinger: tilfredshet med behandlingen, resultatet av amalgamfjerningen

Giessen Subjective Complaints List (GBB-24, total poengsum) er en symptomliste på 24 helseplager som vurderes på en skala fra 0 (ikke i det hele tatt) til 4 (sterkt plaget). Munich Amalgam Scale inkluderer 50 forskjellige spørsmål (Supplement; Tabell 20). Hvert spørsmål ble besvart med en skala fra 0 til 3 (0 = ikke i det hele tatt, 1 = litt, 2 = ganske mye, 3 = veldig mye).

SF-36 (RAND 36-Item Short Form Health Survey) er et diagnoseuavhengig spørreskjema for generisk helserelatert livskvalitet og analyseres i denne rapporten som SF-36 fysisk sumskår (PCS, Physical Component Summary) og mental sumskår (MCS, Mental Component Summary). EQ-5D-5L er et spørreskjema som måler generell helse og helserelatert livskvalitet. Spørreskjemaet består av fem enkle spørsmål (gange, personlig stell, vanlige gjøremål, smerte/ubehag samt angst/depresjon) som besvares på en fem-gradert skala.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (25) ble brukt for å måle symptomer på angst (HADS-A) og depresjon (HADS-D).

I tillegg ble spørreskjemaene BDS (Bodily Distress Syndrome, et spørreskjema for MUPS-symptomer brukt i Danmark) (26), Whiteley Index (mål på helseangst) og «Livets stige» (Cantril Ladder Scale) inkludert.

### 2.5.3. Konfunderende faktorer og effektmodifiserere

Potensielle konfunderende faktorer (*confounders*) som måtte vurderes ved den statistiske analysen, var alder, kjønn og utdanning.

Tilskrivelse av helseplager til amalgamfyllinger ble ansett som en potensiell effektmodifiserer. For å få et kvantitativt mål på attribusjon til amalgam, brukte man spørsmålet om amalgamfyllinger i skalaen Modern Health Worries (27). Spørsmålet ble vurdert av deltakerne på en fempunkts skala, fra 1 (ingen bekymring) til 5 (ekstrem bekymring).

For å vurdere potensielle kilder til skjevhet ble Amalgam-kohorten sammenlignet med den primære sammenligningsgruppen med hensyn til bakgrunnsvariablene alder, kjønn, utdanning,

sivilstatus, røykevaner og GHC-indeks ved baseline. I tillegg ble alder, kjønn, utdanning og baselineverdi av utfallsmålet inkludert i de justerte analysene.

#### **2.5.4. Bivirkninger og symptomforverring**

Pasientene i Amalgam-kohorten registrerte i et dagbokskjema om de hadde opplevd forverring av symptomene innen én uke etter en tannbehandlingssesjon der amalgam ble utboret. I tillegg inngikk i spørreskjema Q2 et spørsmål om pasienten opplevd bivirkninger i forbindelse med tannbehandlingen knyttet til prosjektet.

## **2.6. Statistikk, håndtering av data**

### **2.6.1. Datakilder**

Data ble hentet fra spørreskjema Q1, Q2, Q3, og fra spørreskjema utfylt av pasientens fastlege etter undersøkelse. I tillegg ble data hentet fra dagbokskjema utfylt av deltakerne i forbindelse med tannbehandlingen og fra dagbokskjema utfylt av pasientens tannlege.

Manglende data for enkelte spørsmål i indekser ble erstattet med gjennomsnittsverdien i kohorten for respektive spørsmål. Hvis data for mer enn 50 % av spørsmålene i indeksen manglet, ble sumpoengsummen kodet som «mangler».

### **2.6.2. Statistiske analyser**

Kontinuerlige variabler er presentert som gjennomsnittsverdier med standardavvik (SD) og i boksplokk som indikerer median, persentiler og maksimums- og minimumsverdier. I tillegg er 95 % konfidensintervaller for gjennomsnittsverdier presentert når det er hensiktsmessig. Kategoriske variabler er presentert som frekvenser. Konsentrasjon av immunmarkører i serum er presentert med medianverdier. Effektstørrelse (Cohen's d) ble beregnet gjennom å dele differansen (før og etter behandling) med standardavviket (SD) av differansen.

Den statistiske modellen for analyse av generelle helseplager ble bygget på den forhåndsdefinerte nullhypotesen om at det ikke var noen forskjeller mellom Amalgam-kohorten og MUPS-kohorten med hensyn til endringsscorene. Statistisk testing av potensielle forskjeller mellom gruppene ble utført ved kovariansanalyse med en justering for kovariater (baselineverdi av primært utfallsmål, alder, kjønn og utdanning). I tillegg er prediktorer for endring av det primære utfallsmålet ved oppfølging gjenstand for multivariat analyse inkludert potensiell effektmodifiserer.

Logistisk regresjon ble brukt til å beregne oddsratio for forandring av generelle helseplager (over eller under median endringsscore) relatert til eksponeringsindikatoren (antall tannflater med amalgam) og biomarkører for eksponering.

Sammenligningen mellom behandlingsgruppe og sammenligningsgruppe inkluderte kun pasienter som svarte på det første oppfølgingskjemaet (per-protokollanalyse). Når det var hensiktsmessig, ble p-verdier justert for flere sammenligninger ved å bruke Bonferroni-korreksjonen. Analyser ble utført ved bruk av IBM-SPSS (IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, versjon 27, Armonk, NY, USA). Gjennomsnittsverdier for den andre oppfølgingen og statistisk signifikans for forskjellen mellom gjennomsnitt ved baseline og gjennomsnitt ved andre oppfølging ble estimert ved bruk av lineære blandede modeller («*linear mixed models*»; STATA; StataCorp. 2021. Stata Statistical Software : Utgivelse 17. College Station, TX: StataCorp LLC). P-verdier under 0,05 ble ansett som statistisk signifikante.

### 2.6.3. Prøvestørrelse og effektberegninger

Ved å bruke data fra en tidligere studie (22) ble følgende antakelser gjort: (i) En gjennomsnittlig forskjell i GHC-indeksscore for generelle helseplager på 5,0 mellom amalgamkohorten og MUPS-kohorten (tilsvarende en gjennomsnittlig forskjell før–etter på 10,0 i amalgamgruppen mot en gjennomsnittlig forskjell på 5,0 i MUPS-kohorten). (ii) Et felles standardavvik på 10,0. Basert på disse forutsetningene og med et kriterium for signifikans ( $\alpha$ ) = 0,05 med tosidede tester, vil en prøvestørrelse på 100 pasienter i amalgamkohorten og 50 pasienter i MUPS-kohorten gi studien en styrke på 82 % til å gi et statistisk signifikant resultat. Basert på et mer realistisk forhold mellom gruppestørrelsene på 1:1 for Amalgam- og MUPS-kohortene viste en sekundær styrkeanalyse en tilsvarende styrke på 83 % for totalt 60 pasienter gitt en gjennomsnittlig forskjell før–etter på 2,5 i MUPS-kohorten (dvs. en forskjell mellom gruppene på 7,5 i GHC-enderingspoeng med alle andre forutsetninger identiske).

## 2.7. Etikk

Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK2012/331) og registrert på ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682278>; NCT01682278). Det ble oppnevnt en stoppgruppe bestående av fagrådet ved Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer samt et vitenskapelig rådgivende utvalg (Scientific Advisory Board).

## 3. Resultater

### 3.1. Rekruttering og deltakelse

Studiekontoret mottok søknader fra 59 personer som ønsket å få skiftet ut amalgamfyllinger. Av disse var det 10 som ikke oppfylte kriteriene for å kunne inkluderes i prosjektet. Totalt ble 129 forsøkspersoner (n = 49, n = 52 og n = 28 i henholdsvis Amalgam-, MUPS- og Frisk-kohorten) rekruttert, og alle disse undertegnet samtykkeerklæring. Av disse var det 95 forsøkspersoner (n = 37 i Amalgam-kohorten, n = 33 i MUPS-kohorten, og n = 25 i Frisk-kohorten) som oppfylte alle kriterier og oppsatte spesifikasjoner og dermed kunne bli inkludert i studien. Av de 95 inkluderte var 79 tilgjengelig for oppfølgingsanalyse (Q2, Figur 2; 32 i Amalgam-kohorten, 28 i MUPS-kohorten, og 19 i Frisk-kohorten). Ved den siste oppfølgingen (Q3) svarte 22 i Amalgam-kohorten, 22 i MUPS-kohorten, og 12 i Frisk-kohorten på spørreskjemaet.

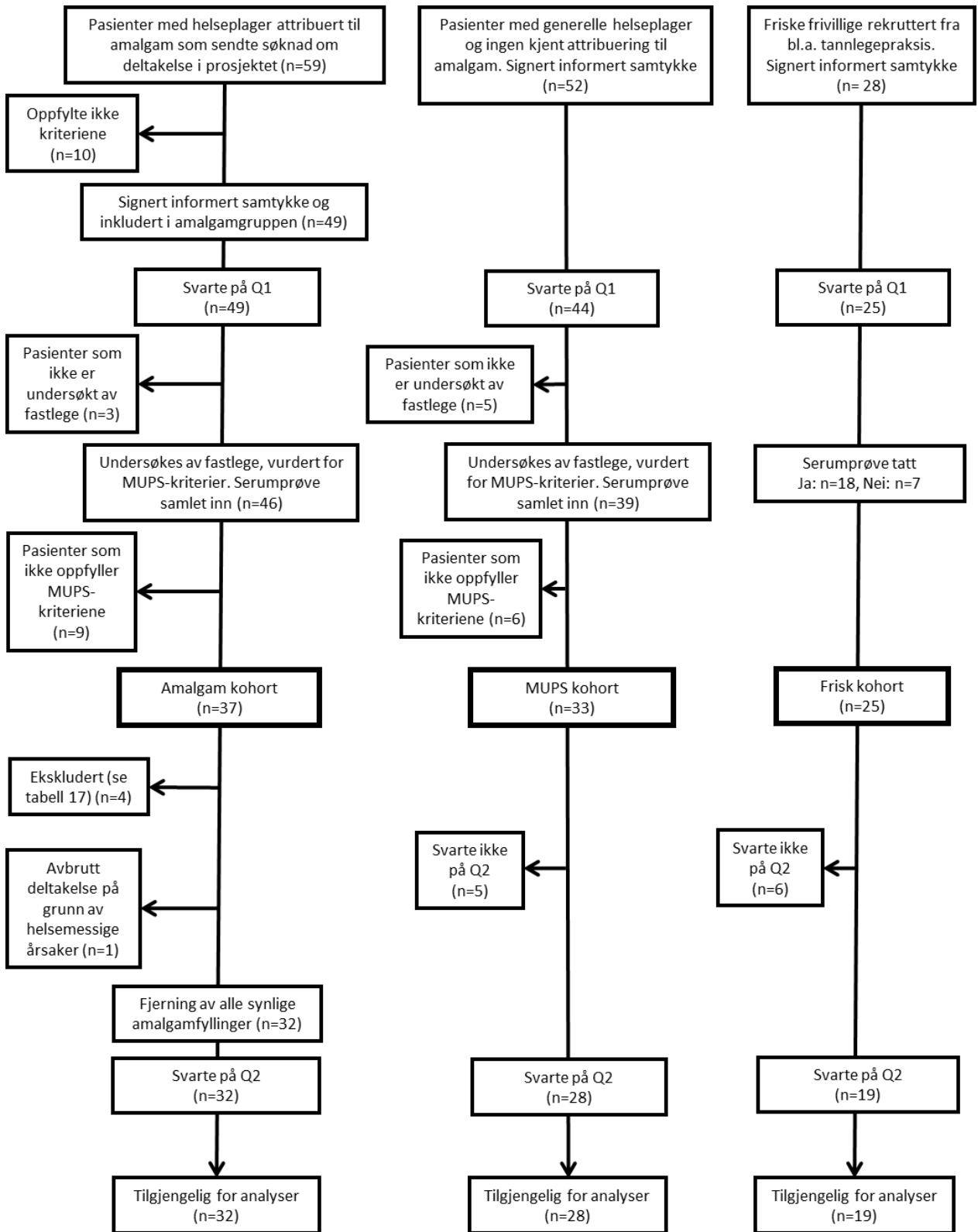
Ytterligere detaljer om hver gruppe er presentert i de følgende avsnittene.

#### 3.1.1. Rekruttering i de tre kohortene

##### Amalgam kohort

Mellom august 2013 og desember 2015 sendte 59 personer søknad om fjerning av alle amalgamfyllinger som eksperimentell behandling. Av disse oppfylte 49 inklusjonskriterier (Figur 2) og signerte samtykkeerklæringen. Spørreskjema 1 (Q1) ble returnert av alle de 49 deltakerne (Figur 2). Spørreskjemaet fylt ut av fastlegen angående den generelle helsen til deltakeren ble returnert for 46 deltakere. MUPS-kriteriene ble oppfylt av 37 pasienter i amalgamgruppen (Tabell 2).





Figur 2. Flytskjema som viser antall deltakere

Tabell 2. Baselinedata

		Kohort		
		Amalgam (n = 37)	MUPS (n = 33)	Frisk (n = 25)
Antall kvinner, n (%)		22 (59)	29 (88)	17 (68)
Alder (år); gjennomsnitt (SD)		51,0 (7,9)	48,6 (10,4)	46,7 (12,8)
Utdanning, n (%)	Grunnskole 7–10 år, folkehøgskole	3 (8,1)	4 (12,1)	0 (0)
	Realskole, 1–2-årig videregående skole	10 (27,0)	9 (27,3)	1 (4,0)
	Artium, økonomisk gymnas, allmennfaglig retning i videregående skole	4 (10,8)	9 (27,3)	6 (24,0)
	Høgskole/universitet, mindre enn 4 år	11 (29,7)	9 (27,3)	6 (24,0)
	Høgskole/universitet, 4 år eller mer	9 (24,3)	2 (6,1)	12 (48,0)
Sivilstatus, n (%)	Gift	24 (64,9)	22 (66,7)	12 (48,0)
	Samboer	6 (16,2)	5 (15,2)	7 (28,0)
	Ugift	3 (8,1)	5 (15,2)	4 (16,0)
	Skilt	4 (10,8)	1 (3,0)	2 (8,0)
Husstandens årsinntekt; median gruppe	1 000 NOK	550-750	550-750	> 1000
Røykevaner, n (%)	Nei, aldri	15 (40,5)	17 (51,5)	14 (56,0)
	Nei, sluttet for mindre enn et år siden	1 (2,7)	2 (6,1)	0 (0,0)
	Nei, sluttet for mer enn ett år siden	16 (43,2)	6 (18,2)	6 (24,0)
	Ja, men ikke daglig	0 (0,0)	3 (9,1)	3 (12,0)
	Ja, daglig	5 (13,5)	3 (9,1)	2 (8,0)
	Data mangler	0 (0)	2 (6,1)	0 (0)
Sykemelding / sykepenger, n (%)		24 (64,9)	21 (63,6)	1 (4,0)
GHC; gjennomsnitt (SD)		42,4 (17,4)	35,4 (14,6)	10,5 (14,0)
SF-36 PCS; gjennomsnitt (SD)		35,3 (9,3)	37,3 (8,0)	54,3 (4,8)
SF-36 MCS; gjennomsnitt (SD)		45,7 (9,2)	47,8 (11,1)	53,9 (5,8)
Bekymring for egen helse – amalgamfyllinger <sup>a</sup> ; gjennomsnitt (SD)		3,6 (0,9)	2,2 (1,2)	1,5 (1,0)

a) Spørsmål fra spørreskjemaet «Moderne helsebekymringer» kodet fra 1 (ingen bekymring) til 5 (ekstrem bekymring).

Fjerning av amalgamrestaureringer ble startet for alle 37 pasienter i Amalgam-kohorten. Én pasient avsluttet deltakelsen av helsemessige årsaker, og fire pasienter måtte ekskluderes av ulike årsaker (Tabell 17). 32 pasienter i Amalgam-kohorten fullførte tannbehandlingen og svarte på spørreskjema 2 (Q2) ett år etter siste behandlingssesjon (Figur 1).

#### Kasus serie

De ni pasientene som hadde sendt søknad om fjerning av alle amalgamfyllinger, men ikke oppfylte MUPS-kriteriene, inkluderes i denne rapporten som en kassusserie (Case series; Figur 2).

#### MUPS-kohort

I perioden mars 2013 til januar 2015 takket 52 pasienter ja til å delta og signerte samtykkeerklæringen. Spørreskjema 1 ble sendt i posten til alle disse, og 44 pasienter fylte ut spørreskjemaet, og sendte det tilbake til studiekontoret (Figur 2). Spørreskjemaet til fastlegen om pasientens helse ble returnert for 39 pasienter. På grunnlag av fastlegens svar ble det så vurdert om pasienten oppfylte MUPS-kriteriene. Trettitre pasienter oppfylte kriteriene og ble inkludert i MUPS-kohorten. To år senere ble spørreskjema 2 sendt ut, og 28 pasienter i MUPS-kohorten returnerte dette (Figur 2). I baseline-spørreskjemaet (Q1), avsnittet «Hva tror du kan være årsaken til dine helseplager?», var det ingen pasienter i MUPS-kohorten som oppga «amalgamfyllinger» eller «kvikksølv fra amalgamfyllinger» som en mulig årsak til helseplagene.

#### Frisk-kohort

Trettien potensielle deltakere ble rekruttert mellom mars 2014 og mars 2016 og mottok en samtykkeerklæring. Av disse returnerte 28 det signerte informerte skjemaet, og 25 svarte på spørreskjema 1 (Q1; Figur 2). I Frisk-kohorten fylte 19 deltakere ut spørreskjema 2 (Q2) to år etter at de hadde fylt ut spørreskjema 1.

### 3.1.2. Baseline karakteristikker

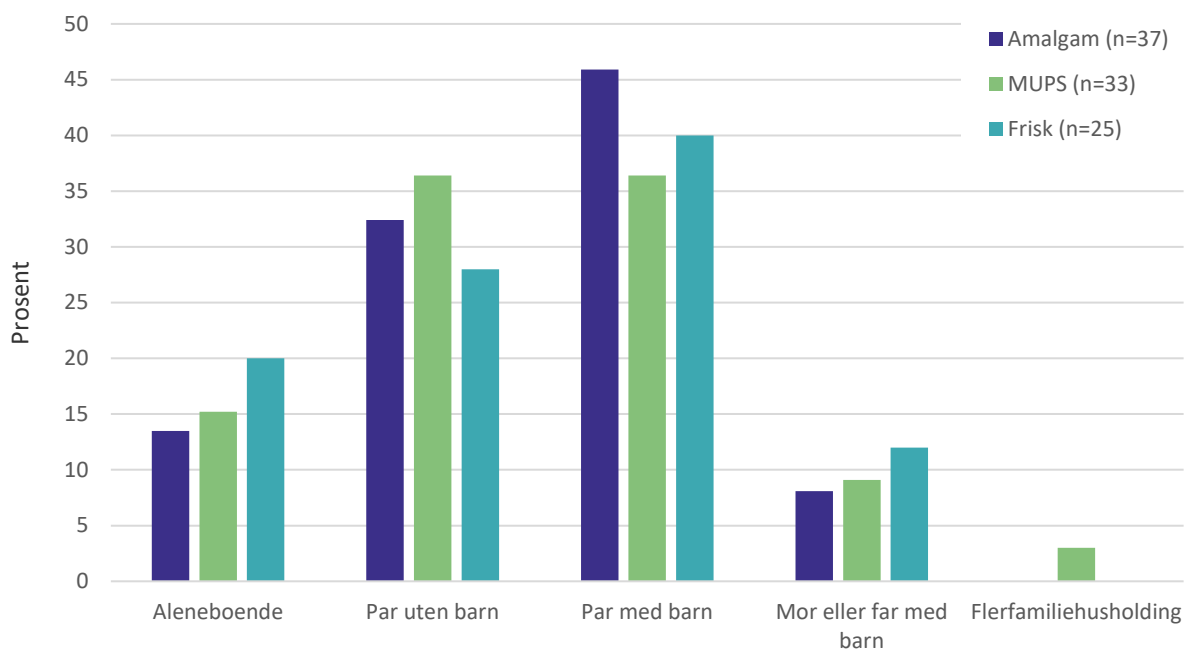
Andelen kvinner var betydelig høyere i MUPS-kohorten (88 %) enn i Amalgam-kohorten (60 %) og i Frisk-kohorten (68 %). Fordelingen av alder, sivilstatus og røykevaner var ikke signifikant forskjellig, men kjønn og utdanning var ikke likt fordelt mellom kohortene (Fishers eksakte test; henholdsvis  $p = 0,024$  og  $p = 0,004$ ) (Tabell 2).

Ved baseline var GHC-indeksen høyest i Amalgam-kohorten (gjennomsnitt 42; Tabell 2). I MUPS-kohorten og i Frisk-kohorten var gjennomsnittsverdiene lavere (middelverdier henholdsvis 35 og 10). Gjennomsnittlig baselineverdi i Amalgam-kohorten og i MUPS-kohorten var ikke signifikant forskjellig ( $p = 0,197$ ), men gjennomsnittsverdien i Frisk-kohorten var betydelig lavere enn i de andre gruppene ( $p < 0,001$ ). Gjennomsnittsverdiene ved baseline for SF-36 PCS (fysisk sumscore) og SF-36 MCS (mental sumscore) fulgte et lignende mønster: Amalgam-kohorten og MUPS-

kohorten var ikke signifikant forskjellige, men gjennomsnittsverdiene i Frisk-kohorten var betydelig høyere enn i de andre gruppene (Tabell 2). Deltakere i Amalgam-kohorten var mer bekymret for risikoen for den personlige helsen knyttet til amalgamfyllinger enn deltakere i MUPS ( $p < 0,001$ ) og Frisk-kohortene ( $p < 0,001$ ; Bonferroni justerte p-verdier; Tabell 2).

Ved baseline skilte ikke Amalgam-kohorten og MUPS-kohorten seg signifikant fra hverandre med hensyn til gjennomsnittsverdi på hvert av de tolv symptomene inkludert i GHC-indeksen, bortsett fra symptomer relatert til øre/nese/hals (Bonferroni justert  $p = 0,013$ ).

Andelen som var sykmeldte eller hadde mottatt sykepenger, var lik i Amalgam-kohorten og i MUPS-kohorten (henholdsvis 64,9 % og 63,6 %). Husholdningsinntekten var også lik i de to gruppene (Tabell 2). Det var ingen store forskjeller mellom gruppene med hensyn til husholdningstype (Figur 3).



**Figur 3. Husholdningstype**

### 3.1.3. Tannbehandling – utskifting av amalgamfyllinger

Data fra tannlegenes dokumentasjon av behandlingsøktene viste at det var totalt 212 behandlingssesjoner. Ved 179 av disse øktene (84,4 %) ble amalgamrestaureringer fjernet, og kofferdam ble brukt under amalgamfjerning i 134 økter (16 av disse bare en del av tiden). Ifølge pasientenes dokumentasjon av behandlingen (mottatt for totalt 199 økter, hvorav 178 inkluderte amalgamfjerning), ble kofferdam brukt under amalgamfjerningen i 137 økter (105 hele tiden, 17 bare deler av tiden. For 15 økter manglet data om brukstid). Data fra tannlegenes behandlingslogg viste at vannkjøling og høyvolumssug ble brukt hele tiden under amalgamfjerningen i 159 av 179 (88,8 %) av øktene. En tilsvarende andel ble funnet for bruk av vannkjøling og høyvolumssug ved

bruk av data fra pasientenes behandlingslogg (92,1 %). Ifølge dokumentasjon fra både tannleger og pasienter ble ytterligere ekstraoralt sug eller ekstern luft levert til pasienten via en nesemaske brukt i 26 behandlingssesjoner for amalgamfjerning.

Ifølge tannlegenes behandlingsdokumentasjon hadde pasientene et inntak av kosttilskudd (vitaminer og mineraler) i forbindelse med 24 % av amalgamfjerningsbehandlingene. Inntak av andre preparater (f.eks. alkohol, kull, eller kosttilskudd) ble rapportert i forbindelse med 14 % av amalgamfjerningssesjonene. Data fra pasientdokumentasjonen indikerte hyppigere bruk av kosttilskudd (101 av 178; 56,7 %) og inntak av andre preparater (34 av 178; 19,1 %) i forbindelse med behandlinger med amalgamfjerning.

Data fra tannlegenes dokumentasjon av tannbehandlingen som ble gitt, viste at det vanligste erstatningsmaterialet var polymerbaserte kompositter (totalt 510 tannoverflater). Glassionomersement ble brukt til restaurering av bare tre tannoverflater. Totalt ble det plassert 11 metallkeramiske kroner og 17 helkeramiske kroner. For tre tenner (hos tre pasienter) var endodontisk behandling nødvendig i forbindelse med fjerning av amalgam (Tabell 3).

I gjennomsnitt ble 20,3 amalgamflater fjernet (SD 10,9, variasjon fra 5 til 59).

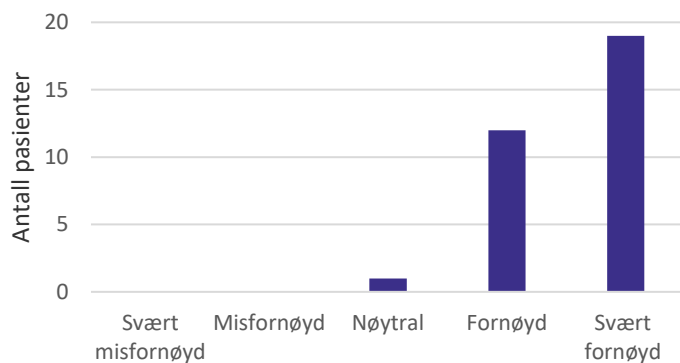
Behandlingskostnaden var i gjennomsnitt 13 552 NOK (spredning fra 2 945 NOK til 67 000 NOK).

**Tabell 3. Oversikt over tannbehandlingen gitt til Amalgam-kohorten (n = 32). Gjennomsnitt per pasient (og standardavvik) er angitt samt variasjonsbredde.**

	Gjennomsnitt	SD	Variasjonsbredde
Antall fjernede amalgamtannoverflater	20,3	10,9	5–59
Antall behandlingssøker	6,6	3,0	2–13
Behandlingsperiode (dager)	253	134	29–619
Behandlingskostnad (NOK)	13 552	12 094	2 945–67 000
<b>Erstatningsmaterialer</b>			
Polymerbaserte materialer (antall tannoverflater)	15,9	8,1	2–5
Metallkeramiske kroner (antall)	0,3	0,9	0–4
Helkeramiske kroner (antall)	0,5	0,9	0–4
Glassionomersement og annet (antall tannoverflater)	0,1	0,5	0–3
Endodontisk behandling (antall tenner)	0,1	0,3	0–1

### 3.1.4. Deltakernes tilfredshet med behandlingen

På spørsmålet «Hvor fornøyd er du med tannbehandlingen» svarte 19 (59,4 %) «svært fornøyd», 12 (37,5 %) «fornøyd» og 1 (3,1 %) «nøytral». Ingen anga alternativene «Misfornøyd» eller «Svært misfornøyd» (Figur 4).



**Figur 4. Deltakernes tilfredshet med behandlingen**

### 3.2. Primært utfallsmål

Fra baseline (Q1) til den første oppfølgingen (Q2) ble GHC-indeksen signifikant redusert i Amalgam-kohorten, ( $p < 0,001$ ), mens det ikke ble observert noen signifikant endring for MUPS- eller Frisk-kohorten (Tabell 4). GHC-indeksendringens poengsum (GHC-indeksen ved Q1 minus GHC-indeksen ved Q2) var signifikant høyere i Amalgam-kohorten (gjennomsnitt 12,8; SD 15,9) enn i MUPS-kohorten (gjennomsnitt 1,2; SD 12,3;  $p = 0,004$ , Tabell 4). Dette indikerer større symptomreduksjon i Amalgam-kohorten enn i MUPS-kohorten. Figur 5 viser data fra Q1 og Q2 for deltakere med observasjoner både ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2).

**Tabell 4. GHC-indeks ved baseline (Q1) og ved den første oppfølgingen (Q2) i de tre kohortene**

	Kohort								
	Amalgam (n = 32)			MUPS (n = 28)			Frisk (n = 19)		
	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>
GHC ved baseline (Q1)	43,3 <sup>b</sup>	17,8		36,6 <sup>b</sup>	14,2		10,0	15,0	
GHC ved oppfølging (Q2)	30,5 <sup>b</sup>	14,4		35,4 <sup>b</sup>	19,2		9,1	9,4	
GHC endringsscore	12,8 <sup>c,d</sup>	15,9	< 0,001	1,2	12,3	0,605	0,8	10,3	0,729

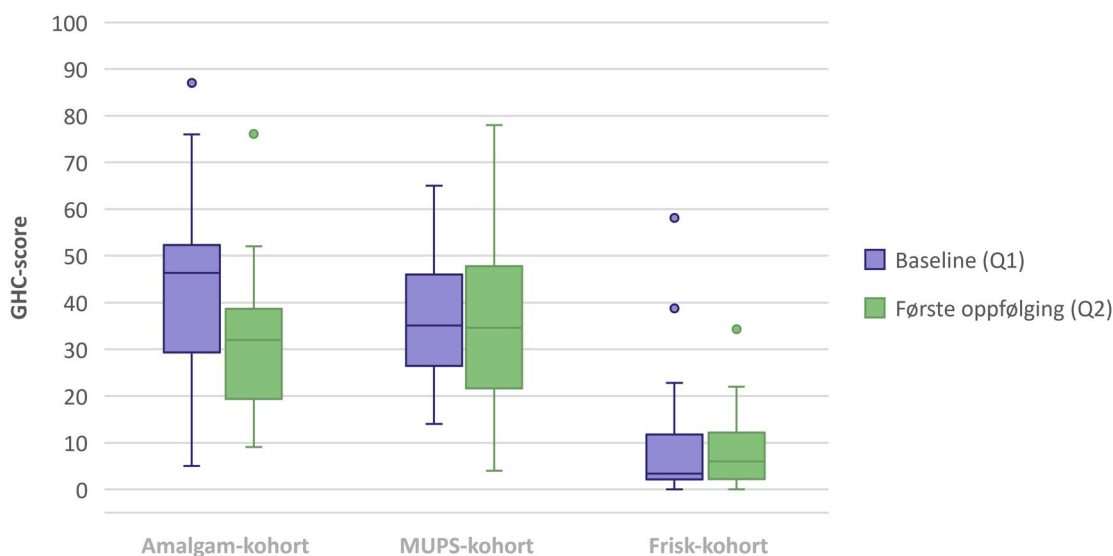
P-verdier ble justert for alle parvise sammenligninger innenfor en rad ved å bruke Bonferroni-korreksjon.

a P-verdi for innen-gruppetest av endring mellom Q1 og Q2 (H<sub>0</sub>: endringsscore = 0)

b Signifikant forskjellig fra Frisk-kohorten (p < 0,001)

c Signifikant forskjellig fra MUPS-kohorten (p = 0,004)

d Signifikant forskjellig fra Frisk-kohorten (p = 0,009)

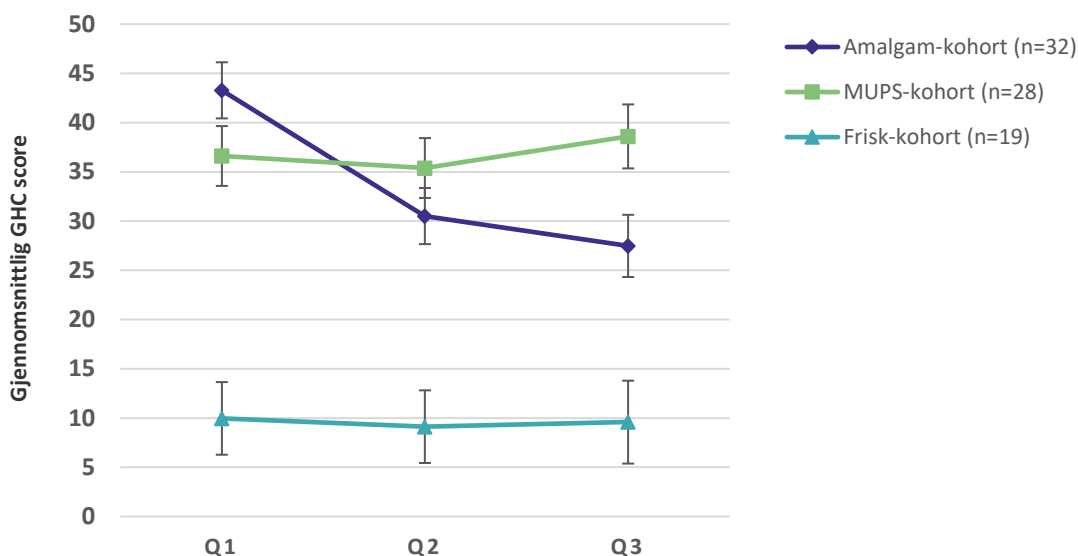


**Figur 5. GHC-indeks ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2) for deltakere med data fra både baseline og oppfølging<sup>3</sup>**

<sup>3</sup> Figuren angir medianen (linjen på tvers av boksen), kvartiler (øvre og nedre bokskant) og ekstremverdier. De høyeste og laveste verdiene er angitt med linjene som strekker seg fra øvre og nedre kant av boksen; ekstremverdier er angitt med punkter.

Etter justering for kjønn, alder, utdanning og baseline GHC-indeks var den gjennomsnittlige forskjellen i GHC-indeksendringer mellom Amalgam-kohorten og MUPS-kohorten -8,0 (95 % konfidensintervall fra -15,4 til -0,5;  $p = 0,036$ ).

Ved den siste oppfølgingen (Q3) var estimert gjennomsnittlig GHC-score 27,5 i Amalgam-kohorten og 38,6 i MUPS-kohorten (Figur 6). For Amalgam-kohorten var det en signifikant forskjell fra Q1 til så vel Q2 som Q3 (henholdsvis  $p < 0,001$  og  $p < 0,001$ ). For MUPS-kohorten var det ingen signifikant forskjell mellom Q1 og Q2 eller Q3 (henholdsvis  $p = 0,662$  og  $p = 0,503$ ).



**Figur 6. Gjennomsnittlig GHC-indeks (og standardfeil) ved baseline (Q1), og ved første (Q2) og andre oppfølging (Q3). Gjennomsnittlig indeks ved andre oppfølging er estimert ved bruk av analyse med linear mixed models.**

### 3.3. Sekundære utfallsmål

#### 3.3.1. Giessen Subjective Complaints List

Resultater fra analyser av data fra Giessen Subjective Complaints List (GGB-24) viste at gjennomsnittsverdien for Amalgam-kohorten var signifikant lavere ved den første oppfølgingen etter amalgamutskiftingen enn ved baseline ( $p < 0,001$ ; Tabell 5). Det var ingen signifikant reduksjon i gjennomsnittlig GGB-24 i de andre to kohortene.



**Tabell 5. GBB-24 indeks (total poengsum) ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2)**

	Kohort								
	Amalgam (n = 32)			MUPS (n = 28)			Frisk (n = 19)		
	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>
GBB 24 ved baseline (Q1)	36,2 <sup>b</sup>	14,0		36,1 <sup>b</sup>	13,41		9,6	12,1	
GBB 24 ved oppfølging (Q2)	29,1 <sup>b</sup>	13,6		33,4 <sup>b</sup>	14,4		8,0	6,0	
GBB 24 endringsscore	7,1	10,9	< 0,001	2,7	10,6	0,187	1,6	9,7	0,475

P-verdier ble justert for alle parvise sammenligninger innenfor en rad ved å bruke Bonferroni-korreksjon.

a P-verdi for innen-gruppetest av endring mellom Q1 og Q2 ( $H_0$ : endringsscore = 0)

b Signifikant forskjellig fra Frisk-kohorten ( $p < 0,001$ )

### 3.3.2. Munich Amalgam Scale

Resultatene viste at intensiteten av 16 forskjellige symptomer gikk signifikant ned fra baseline til den første oppfølgingen (Supplement; Tabell 20). Størst reduksjon var det for «metallsmak» (effektstørrelse 0,93), men også for symptomene «lett for å bli stresset», «hudutslett», «overfølsomhet overfor kulde», «uro», og «irritabilitet» var det en effektstørrelse på over 0,5.

### 3.3.3. Helserelatert livskvalitet

Fra baseline til første oppfølging (Q2) økte SF-36 fysisk sumscore og mental sumscore signifikant i Amalgam-kohorten (henholdsvis  $p = 0,001$  og  $p = 0,009$ ), noe som indikerer forbedret helsereelatert livskvalitet. I MUPS-kohorten og Frisk-kohorten var det ingen signifikante endringer fra baseline til første oppfølging (Tabell 6).

Endringsscoren for SF-36 fysisk sumscore i Amalgam-kohorten (gjennomsnitt -5,1; SD 7,9) var signifikant større enn i MUPS-kohorten (gjennomsnitt 0,9, SD 7,1;  $p = 0,004$ ; Tabell 6), noe som indikerer mer forbedring i Amalgam-kohorten. Endringsscoren for SF-36 mental sumscore var ikke signifikant forskjellig mellom Amalgam-kohorten (gjennomsnittlig -4,3; SD 8,7) og MUPS-kohorten (gjennomsnittlig -1,5; SD 10,4;  $p = 0,682$ , Tabell 6). Den gjennomsnittlige justerte forskjellen mellom Amalgam-kohorten og MUPS-kohorten for SF-36 fysisk sumscore var 5,9 (95 % konfidensintervall fra 1,5 til 10,3;  $p = 0,009$ , Tabell 7).

**Tabell 6. SF-36 fysisk sumscore (PCS) og mental sumscore (MCS) ved baseline (Q1), ved oppfølging (Q2), og endringsscore (baseline minus oppfølging)**

	Kohort								
	Amalgam (n = 32)			MUPS (n = 28 <sup>a</sup> )			Frisk (n = 19)		
	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>b</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>b</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>b</sup>
SF-36 PCS (Q1)	35,3	9,4		38,5	7,6		54,7 <sup>c</sup>	5,1	
SF-36 PCS (Q2)	40,5	11,1		37,4	10,6		55,1 <sup>c</sup>	5,0	
SF-36 PCS endringsscore	-5,1	7,9	0,001	0,9 <sup>d</sup>	7,1	0,500	-0,4	5,0	0,719
SF-36 MCS (Q1)	45,6	9,2		47,8	10,9		54,3 <sup>e</sup>	6,0	
SF-36 MCS (Q2)	49,9	8,1		50,0	9,5		54,8	4,6	
SF-36 MCS endringsscore	-4,3	8,7	0,009	-1,5	10,4	0,449	-0,4	5,2	0,711

P-verdier ble justert for alle parvise sammenligninger innenfor en rad ved å bruke Bonferroni-korreksjon.

a n = 27 for SF-36 PCS og MCS

b P-verdi for innen-gruppetest av endring mellom Q1 og Q2 ( $H_0$ : endringsscore = 0)

c Signifikant forskjellig fra Amalgam-kohorten og MUPS-kohorten ( $p < 0,001$ )

d Signifikant forskjellig fra Amalgam-kohorten ( $p = 0,004$ )

e Signifikant forskjellig fra Amalgam-kohorten ( $p = 0,005$ )

**Tabell 7. Forskjeller i endringsscore (poengsum ved Q1 minus poengsum ved Q2) for SF-36 PCS og SF-36 MCS mellom Amalgam-kohorten og MUPS-kohorten**

	Justert gjennomsnittlig forskjell	Standard error	p-verdi	95 % konfidensintervall		
SF-36 PCS (Physical Component Summary) endringsscore	5,9	2,2	0,009	1,5	til	10,3
SF-36 MCS (Mental Component Summary) endringsscore	0,4	2,1	0,854	-3,8	til	4,5

Estimater ble beregnet ved bruk av kovariansanalyse inkludert variablene kjønn, utdanning, alder, og baseline-score (Q1).

### 3.3.4. Angst og depresjon

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (25) ble brukt for å måle symptomer på angst (HADS-A) og depresjon (HADS-D). Resultatene viser at 6 av 32 (19 %) i Amalgam-kohorten hadde tegn på angst eller depresjon ved baseline (score  $\geq 11$  på HADS-A eller HADS-D). I MUPS-kohorten hadde 7 av 28 (25 %) tegn på angst eller depresjon ved baseline (score  $\geq 11$  på HADS-A eller HADS-D). For Amalgam-kohorten var gjennomsnittsverdien for HADS-A ved første oppfølgingen signifikant lavere enn ved baseline ( $p = 0,007$ ; Tabell 8). Minskningen i Amalgam-kohorten av HADS-D var ikke statistisk signifikant (Tabell 9).

Gjennomsnittsverdier for HADS-A og HADS-D ved alle tre tidspunkter (Q1, Q2 og Q3) for alle tre kohorter vist i Figur 7 og Figur 8. I Amalgam-kohorten avtok intensiteten av angst (HADS-A) og depresjon (HADS-D) mellom Q2 og Q3, mens dette ikke var tilfelle i MUPS- og Frisk-kohortene.

**Tabell 8. HADS-A ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2)**

	Kohort								
	Amalgam (n = 32)			MUPS (n = 28)			Frisk (n = 19)		
	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>
HADS-A ved baseline (Q1)	6,7 <sup>b</sup>	3,4		5,6	3,6		3,8	2,8	
HADS-A ved oppfølging (Q2)	5,3	2,9		5,1	3,7		3,1	2,1	
HADS-A endringsscore	1,4	2,7	0,007	0,5	3,1	0,429	0,7	3,0	0,353

P-verdier ble justert for alle parvise sammenligninger innenfor en rad ved å bruke Bonferroni-korreksjon.

a P-verdi for innen-gruppetest av endring mellom Q1 og Q2 ( $H_0$ : endringsscore = 0)

b Signifikant forskjellig fra Frisk-kohorten ( $p = 0,012$ )

**Tabell 9. HADS-D ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2)**

	Kohort								
	Amalgam (n = 32)			MUPS (n = 28)			Frisk (n = 19)		
	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>
HADS-D ved baseline (Q1)	5,8 <sup>b</sup>	3,6		5,3 <sup>c</sup>	3,8		1,5	2,1	
HADS-D ved oppfølging (Q2)	4,8 <sup>d</sup>	4,0		5,1 <sup>d</sup>	4,0		1,4	1,9	
HADS-D endringsscore	0,9	2,7	0,055	0,2	3,1	0,753	0,2	1,6	0,667

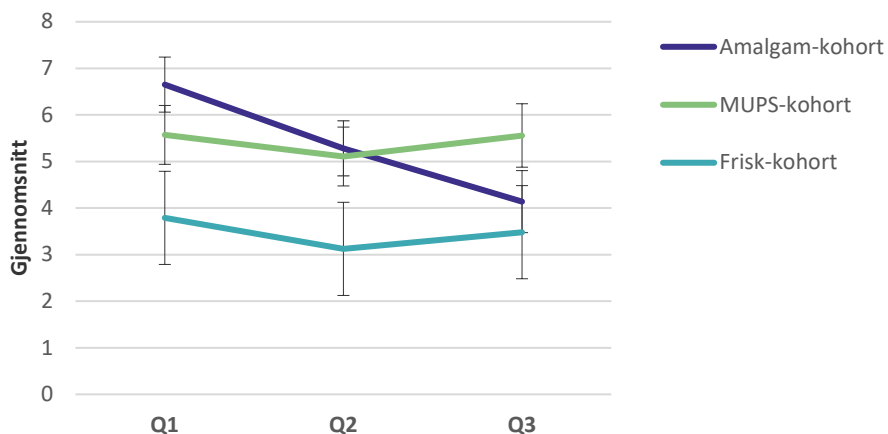
P-verdier ble justert for alle parvise sammenligninger innenfor en rad ved å bruke Bonferroni-korreksjon.

a P-verdi for innen-gruppetest av endring mellom Q1 og Q2 ( $H_0$ : endringsscore = 0)

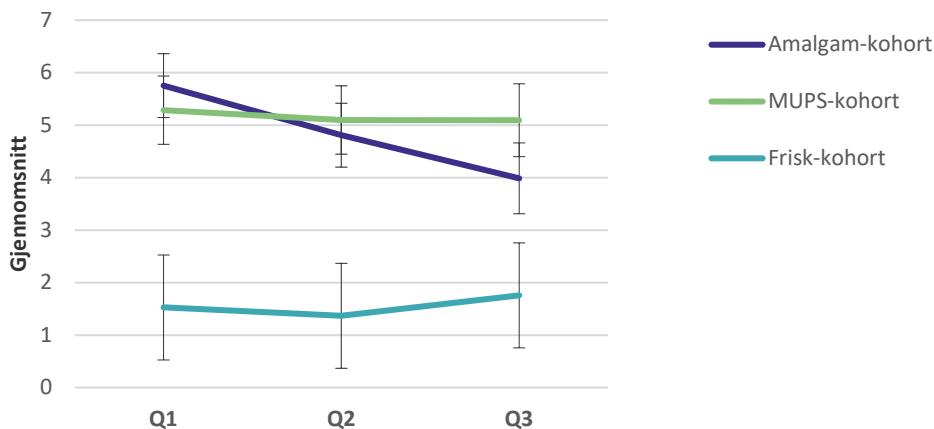
b Signifikant forskjellig fra Frisk-kohorten ( $p < 0,001$ )

c Signifikant forskjellig fra Frisk-kohorten ( $p = 0,001$ )

d Signifikant forskjellig fra Frisk-kohorten ( $p < 0,01$ )



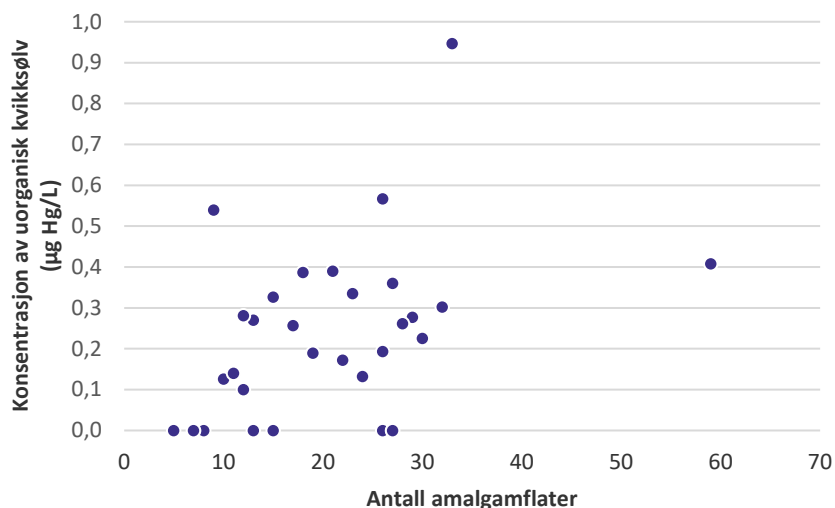
**Figur 7. Gjennomsnittlig HADS-A-score (og standardfeil) ved baseline (Q1) og ved første (Q2) og andre oppfølging (Q3) for de tre kohortene. Gjennomsnittlig score ved andre oppfølging er estimert ved bruk av analyse med linear mixed models.**



**Figur 8. Gjennomsnittlig HADS-D-score (og standardfeil) ved baseline (Q1) og ved første (Q2) og andre oppfølging (Q3) for de tre kohortene. Gjennomsnittlig score ved andre oppfølging er estimert ved bruk av analyse med linear mixed models.**

### 3.3.5. Uorganisk kvikksølv og metylkvikksølv i serum

Ved baseline var konsentrasjon av uorganisk kvikksølv i serum signifikant korrelert med antall tannflater fylt med amalgam i Amalgam-kohorten (n = 32). Kendalls tau b-korrelasjonskoeffisient var 0,317 (p = 0,014) (Figur 9).



**Figur 9. Konsentrasjon av uorganisk kvikksølv i serum (µg Hg/L) ved baseline relatert til antall tannflater fylt med amalgam i Amalgam-kohorten (n = 32)**

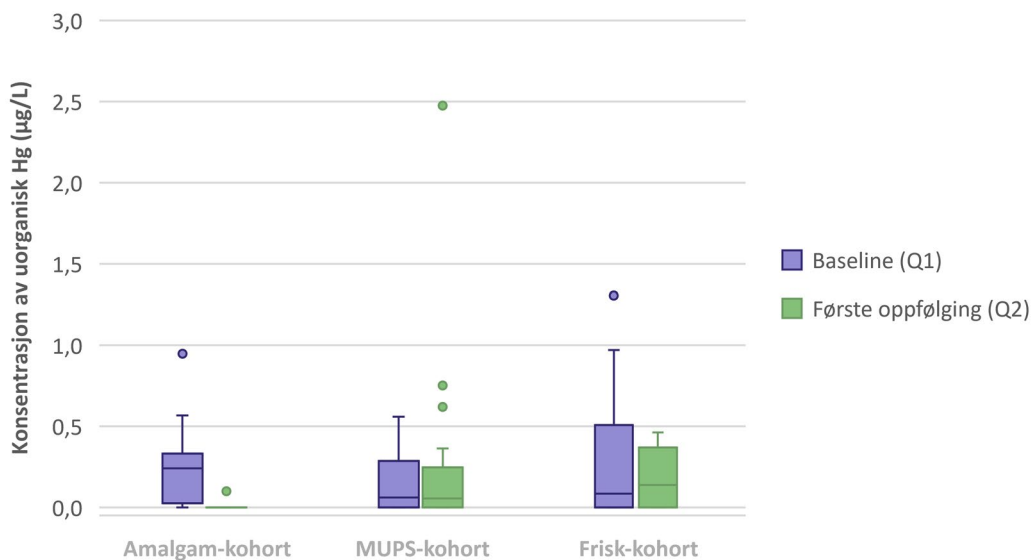
Ved baseline ble gjennomsnittskonsentrasjonen i serum av uorganisk kvikksølv (I-Hg) og metylkvikksølv (MeHg) i Amalgam-kohorten estimert til henholdsvis 0,23 µg Hg/L og 0,43 µg Hg/L (Tabell 10). Ved oppfølging ett år etter amalgamfjerning var gjennomsnittsverdier for I-Hg under deteksjonsgrense, noe som indikerer en signifikant reduksjon (p < 0,001; Tabell 10). Konsentrasjonen av MeHg var ikke signifikant endret (p = 0,560) ved oppfølging (Tabell 10).

Det var ingen signifikante endringer i konsentrasjonen av I-Hg i MUPS-kohorten eller i Frisk-kohorten (p = 0,847 og p = 0,313; Tabell 10 og Figur 10). Ved oppfølging var konsentrasjonen av uorganisk kvikksølv signifikant lavere i Amalgam-kohorten enn i de to andre kohortene (p < 0,05). Det var ingen signifikante forskjeller mellom kohortene med hensyn til konsentrasjon av metylkvikksølv i serum verken ved baseline eller ved oppfølging (Kruskal-Wallis test).

**Tabell 10. Konsentrasjon av uorganisk Hg (I-Hg) og metylkvikksølv (MeHg) i serum ( $\mu\text{g/L}$ ) ved baseline (Q1) og første oppfølging (Q2). Gjennomsnittsverdi (og standardavvik; SD) er oppgitt for de tre kohortene.**

Kohort	I-Hg		MeHg	
	Baseline (Q1)	Oppfølging (Q2)	Baseline (Q1)	Oppfølging (Q2)
Amalgam (n = 30)	0,23 (0,21)	0,01 (0,03) <sup>a</sup>	0,43 (0,30)	0,47 (0,36)
MUPS (n = 25)	0,17 (0,19)	0,27 (0,51)	0,43 (0,55)	0,45 (0,59)
Frisk (n = 11)	0,31 (0,45)	0,17 (0,20)	0,47 (0,33)	0,35 (0,23)

a) Signifikant forskjellig fra baseline-verdien ( $p < 0,001$ ; Wilcoxon Signed Ranks Test – Eksakt 2-sidig test)



**Figur 10. Konsentrasjon av uorganisk Hg i serum ( $\mu\text{g Hg/L}$ ) i Amalgam-kohorten (n = 30), MUPS-kohorten (n = 25) og i Frisk-kohorten (n = 11) ved baseline og ved første oppfølging (Q2)**

I Amalgam-kohorten hadde pasienter med høyere konsentrasjon av I-Hg i serum ved baseline høyere oddsratio for å ha en endringscore på GHC-indeksen over medianverdien på 10,95. En økning på  $0,5 \mu\text{g Hg/L}$  økte oddsratio med 2,161 (95 % CI 0,903 til 5,174; n = 32). Denne økningen var ikke statistisk signifikant ( $p = 0,084$ ).

### 3.3.6. Immunmarkører i serum

Resultater fra analyse av immunmarkører i serum viste at flere immunmarkører sannsynligvis var påvirket av transporten til laboratoriet. Immunmarkører med høy variasjon (RSD > 20 %) grunnet lagring i romtemperatur (24 timer og 48 timer) ble ekskludert fra den statistiske analysen.

I Tabell 11 angis resultatene fra analyse av immunmarkører i serum ved baseline og ved oppfølgingen (Q2). Konsentrasjonen av flere immunmarkører var lav og for en del var de fleste verdiene under deteksjonsgrensen.

Resultatene for Amalgam-kohorten viste ingen store forandringer mellom baseline og oppfølgingen (Q2). To immunmarkører (IL-12 og IP-10) var signifikant lavere ved oppfølgingen (Q2) enn ved baseline (Q1). Den tydeligste forskjellen mellom de tre kohortene var for IL-12 og MUPS-kohorten hadde signifikant høyere konsentrasjon både ved baseline og ved oppfølging (Tabell 11).

**Tabell 11. Konsentrasjon av immunmarkører i serum ved baseline og ved første oppfølging (Q2) (pg/ml)**

	Amalgam-kohort (n = 30)			MUPS-kohort (n = 25)			Frisk-kohort (n = 11)			Test for forskjell mellom grupper <sup>(b)</sup>	
	Baseline	Oppfølging	Test for endring <sup>(a)</sup>	Baseline	Oppfølging	Test for endring <sup>(a)</sup>	Baseline	Oppfølging	Test for endring <sup>(a)</sup>	Baseline	Oppfølging
	Median	Median	p-verdi	Median	Median	p-verdi	Median	Median	p-verdi	p-verdi	p-verdi
<b>Pro-inflammatoriske cytokiner</b>											
IL-12 (p40/p70)	34,2	32,2	0,031	60,1	44,8	< 0,001	28,1	29,3	0,278	< 0,001	0,001
IFN-alfa	8,2	8,2	0,226	12,1	12,4	0,009	8,2	c	0,781	0,015	0,018
<b>Anti-inflammatoriske/regulatoriske cytokiner</b>											
IL-1RA	162	159	0,339	196	194	0,275	145	181	0,175	0,009	0,300
<b>Immunmodulerende cytokiner og vekstfaktorer</b>											
IL-2R	69,8	24,0	0,953	80,9	86,1	0,089	0,0	111	0,219	0,316	0,135
IL-4	c	c	-	c	c	-	c	c	-	0,507	0,719
IL-5	c	c	-	c	c	-	c	c	-	0,524	0,363
IL-7	c	c	-	c	c	-	c	c	-	0,757	0,810
<b>Kjemokiner</b>											
MCP-1 (CCL2)	187	173	0,465	195	191	0,692	151	149	0,700	0,421	0,142
MIP-1beta (CCL4)	51,8	61,8	0,139	62,4	61,0	0,833	51,1	65,5	0,175	0,342	0,619
Eotaxin (CCL11)	35,5	33,0	0,371	41,8	36,5	0,004	39,8	29,1	0,032	0,459	0,434
IP-10 (CXCL-10)	1,5	1,1	< 0,001	1,9	1,4	0,001	1,3	1,1	0,002	0,029	0,003

Immunmarkører med akseptabel variasjon (< 20 % relativt standardavvik etter lagring i romtemperatur i 0 timer, 24 timer og 48 timer)

a) Wilcoxon Signed Ranks Test (eksakt signifikans, 2-sidig test)

b) Kruskal Wallis Test (asymptotisk signifikans)

c) Verdi under deteksjonsgrense



### 3.3.7. Helseøkonomiske analyser

Resultater fra helseøkonomiske analyser av data fra prosjektet er sammenfattet og publisert i tidsskriftet PlosOne (28). Resultatene viser at fjerning av amalgamfyllinger hos denne pasientgruppen var en svært kostnadseffektiv intervensjon.

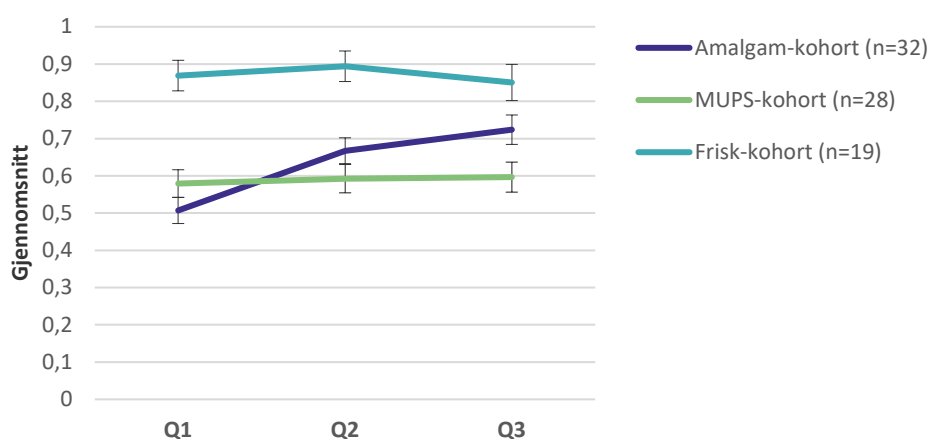
Kostnadene ble fastsatt ved hjelp av en mikrokostnadstilnærming på individnivå. Generell helse og helserelatert livskvalitet ble dokumentert ved bruk av spørreskjemaet EQ-5D-5L ved baseline (Q1) og ved oppfølgingen (Q2) i Amalgam-kohorten (intervensjonsgruppe) og ble sammenlignet med MUPS-kohorten (standardbehandling). EQ-5D-5L er validert, og viste seg å ha akseptabel respons hos pasienter med helseplager tilskrevet dentalt amalgam som gjennomgår amalgamfjerning (29).

Kvalitetsjustert leveår (QALY) ble brukt som hovedresultatmål. En beslutningsanalytisk modell ble utviklet for å estimere hvor stor inkrementell kostnadseffektivitet (IKER) intervensjonen hadde sammenlignet med standardbehandling. IKER ble estimert som inkrementelle kostnader ved å innføre fjerning av amalgamfyllinger delt på den inkrementelle nytten, og uttrykt som kroner per kvalitetsjusterte leveår.

Både sannsynlighetsanalyser og enveis sensitivitetsanalyser ble utført for å vurdere usikkerhet i kostnader og effektivitet. I hovedanalysen, som var basert på de mest sannsynlige verdiene for alle modellparametrene, var gjennomsnittlig inkrementell kostnad per pasient i Amalgam-kohorten NOK 19 416 sammenlignet med MUPS-gruppen, mens gjennomsnittlig inkrementell QALY var 0,119 med en tidshorisont på to år. Dermed var de ekstra kostnadene per QALY av intervensjonen NOK 162 680, noe som normalt blir ansett å være kostnadseffektivt i Norge. Den estimerte inkrementelle kostnaden per QALY sank med økende tidshorisont, og amalgamfjerning ble funnet å være kostnadsbesparende over både 5 og 10 år.

Hos pasienter som tilskriver helseplager til amalgamfyllinger og oppfyller inklusjons- og eksklusjonskriteriene, er amalgamfjerning assosiert med beskjeden økning i kostnader på samfunnsnivå og forbedret helserelatert livskvalitet. Analyser av data fra studien indikerer at fjerning av amalgamfyllinger hos denne pasientgruppen er en svært kostnadseffektiv intervensjon, men resultatene må tolkes med noe varsomhet grunnet relativt lavt pasientantall. Spesielt gjelder dette generalisering av resultatene ved en eventuell innføring i en bredere populasjon enn den som var omfattet av inklusjons- og eksklusjonskriteriene i studien.

Analyse av data fra EQ-5D-5L ved den siste oppfølgingen (Q3) viste at generell helse og helserelatert livskvalitet i Amalgam-kohorten var noe høyere ved Q3 enn ved Q2 og Q1 (Figur 11). For MUPS-kohorten var det ingen forandring over tid.



**Figur 11. Generell helse og helserelatert livskvalitet målt med EQ-5D-5L (gjennomsnitt og standardfeil) ved baseline (Q1) og ved første (Q2) og andre oppfølging (Q3). Gjennomsnittlig score ved andre oppfølging er estimert ved bruk av linear mixed models.**

### 3.3.8. Pasientenes egen vurdering av resultatet av amalgamfjerningen

Ved oppfølgingen ett år etter fjerningen av amalgamfyllingene (Q2) anga pasientene i Amalgam-kohorten sin egen vurdering av resultatet av amalgamfjerningen. Alternativene var «Helt frisk», «Betydelig bedring», «Noe bedring», «Ingen endring» og «Forverring». De aller fleste (21 av 32) anga «Helt frisk», «Betydelig bedring» eller «Noe bedring» (Tabell 12). To svarte ikke på spørsmålet.

**Tabell 12. Resultater fra spørsmål om pasientenes egen vurdering av resultatet av amalgamfjerning samt gjennomsnittlig GHC endringsscore og standardavvik (SD)**

Svarsalternativ	n	Gjennomsnittlig GHC endringsscore (SD)
Helt frisk	2	36,3 (33,7)
Betydelig bedring	3	21,8 (10,7)
Noe bedring	16	12,5 (13,4)
Ingen endring	6	4,9 (17,5)
Forverring	3	8,9 (13,3)

### 3.4. Andre analyser

#### 3.4.1. Bodily Distress Syndrome

Analyser av data fra spørreskjemaet BDS (*Bodily Distress Syndrome*) viste samme bilde de andre spørreskjemaene som måler helseplager, og der var en signifikant minskning av symptombelastning i Amalgam-kohorten etter utskifting av amalgamfyllingene (Tabell 13).

**Tabell 13. Score fra BDS-spørreskjemaet ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2)**

	Kohort								
	Amalgam (n = 32)			MUPS (n = 28)			Frisk (n = 19)		
	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>
BDS ved baseline (Q1)	33,2	15,2		33,6	13,1		7,8 <sup>b</sup>	8,7	
BDS ved oppfølging (Q2)	25,6	13,5		33,1	16,9		6,8 <sup>b</sup>	5,7	
BDS endringsscore	7,5	10,0	<0,001	0,5 <sup>c</sup>	10,5	0,804	1,1	7,0	0,523

P-verdier ble justert for alle parvise sammenligninger innenfor en rad ved å bruke Bonferroni-korreksjon.

a P-verdi for innen-gruppetest av endring mellom Q1 og Q2 ( $H_0$ : endringsscore = 0)

b Signifikant forskjellig fra Amalgam- og MUPS-kohortene ( $p < 0,001$ )

c Signifikant forskjellig fra Amalgam-kohorten ( $p = 0,018$ )

#### 3.4.2. Whiteley Index

Spørreskjemaet *Whiteley Index* inneholder 14 spørsmål (gradert fra 1 til 5), med sikte på å vurdere helseangst, hypokondri og sykdomsfobi. Resultatene av analysen viste at både Amalgam-kohorten og MUPS-kohorten hadde høyere gjennomsnittsverdier både ved baseline og ved første oppfølging (Q1) sammenliknet med Frisk-kohorten (Tabell 14).

**Tabell 14. Score fra *Whiteley Index* ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2)**

	Kohort								
	Amalgam (n = 32)			MUPS (n = 28)			Frisk (n = 19)		
	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>
Whiteley indeks ved baseline (Q1)	26,6	6,6		30,5	10,7		18,5 <sup>b</sup>	3,2	
Whiteley indeks ved oppfølging (Q2)	25,7	7,3		26,8	7,8		18,1 <sup>c</sup>	3,6	
Whiteley indeks endringsscore	0,8	6,6	0,5	3,7	6,5	0,006	0,4	3,3	0,588

P-verdier ble justert for alle parvise sammenligninger innenfor en rad ved å bruke Bonferroni-korreksjon.

a P-verdi for innen-gruppetest av endring mellom Q1 og Q2 ( $H_0$ : endringsscore = 0)

b Signifikant forskjellig fra Amalgam- og MUPS-kohortene ( $p = 0,002$  og  $p < 0,001$ )

c Signifikant forskjellig fra Amalgam- og MUPS-kohortene ( $p < 0,001$ )

### 3.4.3. Livets stige

Livets stige gir en global vurdering av livstilfredshet. Ved et bilde av en stige med ti trinn ble deltakerne instruert å skrive det tallet (fra 1 til 10) de mente passet for hvert av spørsmålene (i) På hvilket trinn befinner du deg akkurat nå? (ii) På hvilket trinn befant du deg for 12 måneder siden? og (iii) Om du tenker på fremtiden, på hvilket trinn tror du at du kommer til å befinne deg om 12 måneder? Gjennomsnittsverdiene og endringsscore fra Q1 til Q2 for hvert spørsmål er presentert i Tabell 15. I Amalgam-kohorten økte gjennomsnittet signifikant fra Q1 til Q2 ( $p < 0,001$ ), hvilket indikerer økt livstilfredshet.

**Tabell 15. Score fra Livets stige ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2)**

	Kohort								
	Amalgam (n = 32)			MUPS (n = 28)			Frisk (n = 19)		
	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>	Gjennomsnitt	SD	p-verdi <sup>a</sup>
Trinn akkurat nå (ved baseline; Q1)	5,1	1,8		6,0	2,0		7,9 <sup>b</sup>	1,8	
Trinn akkurat nå (ved oppfølging; Q2)	6,3	1,7		5,8	1,9		8,2 <sup>b</sup>	1,7	
Trinn akkurat nå (endringsscore)	-1,2	1,8	<,001	0,2	2,1	0,701	-0,3	1,3	0,316
Trinn for 12 måneder siden (ved baseline; Q1)	5,6	1,9		5,6	2,3		7,6 <sup>b</sup>	1,6	
Trinn for 12 måneder siden (ved oppfølging; Q2)	5,3	1,6		5,5	1,8		7,1 <sup>b</sup>	2,5	
Trinn for 12 måneder siden (endringsscore)	0,3	1,9	0,402	0,1	2,5	0,874	0,6	1,8	0,179
Trinn om 12 måneder (ved baseline; Q1)	7,2	2,1		7,0	2,2		8,5 <sup>c</sup>	1,5	
Trinn om 12 måneder (ved oppfølging; Q2)	7,5	0,3		6,9	0,4		8,8 <sup>b</sup>	0,3	
Trinn om 12 måneder (endringsscore)	-0,3	1,7	0,310	0,1	2,0	0,772	-0,4	1,3	0,217

P-verdier ble justert for alle parvise sammenligninger innenfor en rad ved å bruke Bonferroni-korreksjon.

a P-verdi for innen-gruppetest av endring mellom Q1 og Q2 (H<sub>0</sub>: endringsscore = 0)

b Signifikant forskjellig fra Amalgam- og MUPS-kohortene (p < 0,05)

c Signifikant forskjellig fra MUPS-kohorten (p = 0,014)

#### 3.4.4. Forandringer av separate symptomer

Eksplorative post hoc-analyser av endringen av separate lokale og generelle symptomer i Amalgam-kohorten viste at gjennomsnittsverdiene for alle helseplagene minket etter fjerning av amalgamfyllinger. De lokale plagene som minket signifikant, var «svie/brennende følelse i munnhulen», «smerte/ømheter i munnhulen», «smaksforstyrrelser», og «stiv/nummen på lepper eller i ansikt» (Tabell 16). For de generelle symptomene var nedgangen statistisk signifikant for alle unntatt tre (symptomer fra øre/nese/hals, hodepine og gastrointestinale symptomer). De største effektstørrelsene (> 0,6) ble observert for spørsmålene «smerte/ømheter i munnhulen», «hjerne/sirkulasjon», «konsentrasjon», samt «angst, uro, depresjon» (Tabell 16).

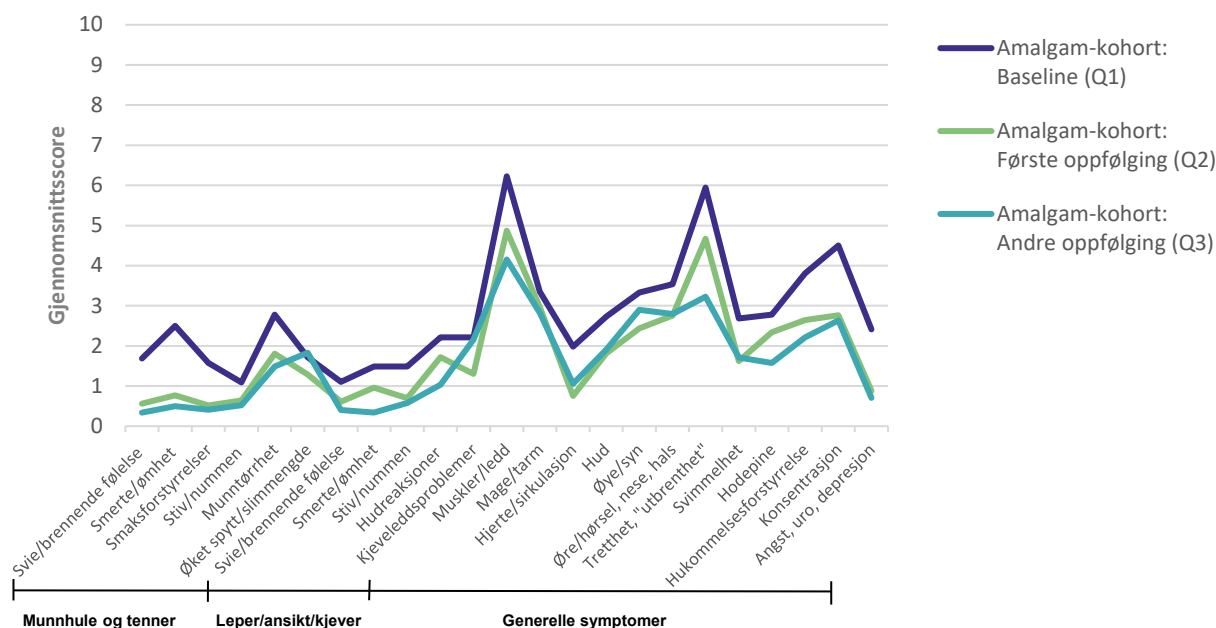
Gjennomsnittsverdier for symptomer i Amalgam-kohorten ved baseline (Q1) og første (Q2) og andre oppfølging (Q3) er vist i Figur 12. I MUPS-kohorten og i Frisk-kohorten var det ingen statistisk signifikant forandring (Supplement; Tabell 21, Tabell 22 samt Figur 15 og Figur 16).

**Tabell 16. Resultater for Amalgam-kohorten. Gjennomsnittlig intensitetsscore og standardavvik (SD) for lokale og generelle helseplager ved baseline og oppfølging etter fjerning av amalgamrestaureringer er gitt. Gjennomsnittlig endringscore og SD, konfidensintervaller og p-verdier (t-test) for endringscorene og effektstørrelsene er gitt i tillegg.**

	Baseline (Q1)		Første oppfølging (Q2)		P-verdi	Endringscore		Konfidensintervall		Effektstørrelse
	Gjennomsnitt	SD	Gjennomsnitt	SD		Gjennomsnitt	SD	95 % konfidensintervall (nedre grense)	95 % konfidensintervall (øvre grense)	
<b>Lokale plager</b>										
Svie/brennende følelse i munnhulen	1,7	2,5	0,6	1,2	0,005	1,1	2,1	0,36	1,89	0,533
Smerte/ømheth i munnhulen	2,5	2,8	0,8	1,3	0,002	1,7	2,9	0,69	2,76	0,602
Smaksforstyrrelser	1,6	1,8	0,5	1,2	0,002	1,1	1,8	0,42	1,70	0,598
Stivhet/nummen i munnhulen	1,1	1,6	0,6	1,1	0,200	0,5	1,9	-0,25	1,14	0,233
Munntørrethet	2,8	2,9	1,8	2,2	0,083	1,0	3,1	-0,14	2,08	0,315
Øket spytt/slimmengde	1,7	2,8	1,3	2,4	0,335	0,4	2,5	-0,46	1,31	0,174
Svie/brennende følelse på lepper/ansikt	1,1	1,9	0,6	1,7	0,174	0,5	2,0	-0,23	1,22	0,244
Smerte/ømheth på lepper eller i ansikt	1,5	2,4	1,0	1,9	0,246	0,5	2,5	-0,38	1,43	0,210
Stiv/nummen på lepper eller i ansikt	1,5	2,1	0,7	1,3	0,034	0,8	2,0	0,06	1,52	0,393
Hudreaksjoner i ansiktet	2,2	2,4	1,7	2,6	0,350	0,5	2,9	-0,56	1,53	0,168
Kjeveleddsproblemer	2,2	2,9	1,3	2,0	0,560	0,9	2,6	-0,02	1,85	0,350

**Generelle plager**

Muskler/ledd	6,2	2,6	4,9	2,7	0,009	1,3	2,8	0,36	2,35	0,489
Mage/tarm	3,4	2,8	3,0	2,4	0,255	0,4	1,9	-0,29	1,06	0,203
Hjerte/sirkulasjon	2,0	2,3	0,8	1,1	0,001	1,2	2,0	0,52	1,95	0,621
Hud	2,7	2,8	1,8	2,1	0,037	0,9	2,4	0,06	1,78	0,384
Øyne/syn	3,3	2,6	2,4	2,3	0,049	0,9	2,5	0,00	1,78	0,361
Øre/hørsel, nese, hals	3,5	2,7	2,8	2,4	0,090	0,8	2,5	-0,13	1,69	0,309
Tretthet, «utbrenthet»	5,9	2,8	4,7	2,7	0,006	1,8	2,4	0,40	2,15	0,526
Svimmelhet	2,7	2,7	1,6	2,1	0,015	1,1	2,3	0,22	1,90	0,456
Hodepine	2,8	2,8	2,3	2,7	0,280	0,4	2,3	-0,38	1,26	0,193
Hukommelsesforstyrrelser	3,8	2,6	2,6	2,1	0,006	1,2	2,2	0,35	1,97	0,515
Konsentrasjon	4,5	2,5	2,8	2,2	< 0,001	1,7	2,5	0,82	2,66	0,682
Angst, uro, depresjon	2,4	2,3	0,9	1,2	< 0,001	1,5	2,4	0,68	2,38	0,648



**Figur 12. Gjennomsnittsverdier for alle symptomer ved baseline (Q1) og første (Q2) og andre oppfølging (Q3) i Amalgam-kohorten. Gjennomsnittlig score ved andre oppfølging er estimert ved bruk av linear mixed models.**

### 3.4.5. Analyse av deltakere som ikke kunne følges opp

I Amalgam-kohorten ble fire pasienter ekskludert (Tabell 17), og én pasient avsluttet deltakelsen av helsemessige årsaker (Figur 2). I MUPS-kohorten og i Frisk-kohorten var det elleve deltakere som ikke svarte på oppfølgingsskjemaet (Q2; Figur 2). Gjennomsnittlig baseline GHC-indeks for disse var 36,9 (SD 15,9), 28,9 (SD 16,8) og 12,1 (SD 10,8) i de tre kohortene (henholdsvis Amalgam-, MUPS- og Frisk-kohorten).

**Tabell 17. Årsaker til ekskludering av fire pasienter i Amalgam kohorten**

Pasient-ID	Årsak til ekskludering
A	Byttet tannlege uten avtale med studiekontor
B	Føles verre – behandlingen ble stoppet
C	Etter ny vurdering av homeopat ønsket pasienten å erstatte polymerbaserte restaureringer med keramiske restaureringer, og å ikke erstatte amalgamfyllingene
D	Kunne ikke fortsette amalgamfjerningen på grunn av helseproblemer



### 3.4.6. Kasserie

I Amalgam-gruppen var det ni pasienter som ikke ble inkludert i Amalgam-kohorten ettersom de ikke oppfylte MUPS-kriterier (Figur 2). Av disse var fire menn (gjennomsnittsalder 44,2 år; SD 7,9), og fem var kvinner (gjennomsnittsalder 55,1 år; SD 8,9). Alle ni besvarte spørreskjema Q2 ett år etter den siste behandlingssesjonen. Gjennomsnittlig GHC ved baseline var 31,9 og ved første oppfølging (Q2) 24,3. Gjennomsnittlig forandringscore var 7,6 (SD 12,2;  $p = 0,098$ ).

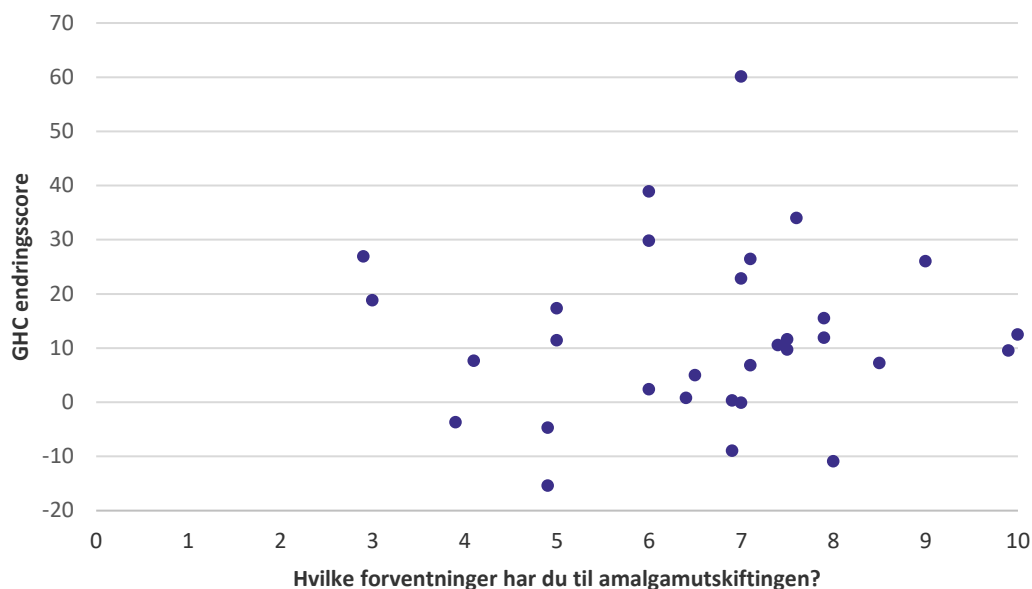
### 3.4.7. Prediktorer for endring av GHC-indeksen

For Amalgam-kohorten ble prediktorer for endring av GHC-indeksen ved oppfølging analysert i modeller uten («modell 1») og med («modell 3») den potensielle effektmodifisereren (spørsmålet om amalgamfyllinger fra spørreskjemaet Modern Health Worries), som også ble analysert separat («modell 2»). Signifikante effekter ble funnet for GHC-indeks ved baseline ( $p < 0,001$ ) og for utdanning. Deltakere med høyere utdanning hadde betydelig mer forbedring av GHC-indeksen ved oppfølgingen ett år etter amalgamutskiftingen (3).

Opplevd forverring av symptomer innen én uke etter en behandlingssesjon var ikke en signifikant prediktor for å ha en endringscore av GHC-indeksen over medianverdien på 10,95 (odds ratio 0,7; 95 % CI 0,2 til 3,4,  $p = 0,695$ ).

#### Sammenheng mellom forventning til amalgamutskiftingen og GHC endringscore

Ved baseline (Q1) anga pasientene i Amalgam-kohorten forventninger til amalgamutskiftingen ved å sette et kryss (×) på en horisontal linje, der 0 tilsvarte ingen bedring av helsen og 10 tilsvarte helt bra/symptomfri. Gjennomsnittsverdien var 6,6 (standardavvik 1,8; medianverdi 7). Der var ingen signifikant korrelasjon mellom forventninger til amalgamutskiftingen og GHC endringscore (korrelasjonskoeffisient 0,054;  $n = 31$ ,  $p = 0,774$ ; Figur 13).



**Figur 13. Sammenheng mellom forventninger til amalgamutskiftingen angitt på en skala fra 0 (ingen bedring) til 10 (helt bra/symptomfri) og GHC endringscore**

#### Reaksjoner ved tidligere tannbehandling med amalgam

På spørsmålet om reaksjoner ved tidligere tannbehandling med amalgam (innsetting, pussing, polering eller utboring av amalgamfyllinger) svarte 17 «Ja» og 14 «Nei». En svarte «Husker ikke». Det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig GHC endringscore for de som svarte «Ja» (10,6; SD 18,7), og de som svarte «Nei» (14,7; SD 12,3;  $p = 0,491$ ).

### 3.5. Bivirkninger etter tannbehandlingen

I Amalgam-kohorten ( $n = 32$ ) noterte 9 pasienter (tre kvinner og seks menn; gjennomsnittsalder 49,9 år, SD 5,5) i pasientdagbokskjemaet at de hadde opplevd forverring av symptomene innen én uke etter en tannbehandlingssesjon der amalgam ble utboret. De rapporterte symptomene var urticaria, hodepine, tretthet, ansiktssmerter/kjevesmerter/bihulebetennelse, utmattelse, følsomhet for lyd, svimmelhet, influensalignende symptomer og ansiktseksem.

På spørsmålet «Har du opplevd bivirkninger i forbindelse med tannbehandlingen knyttet til dette prosjektet?» i spørreskjema Q2 anga 13 deltakere «Ja» og 18 «Nei». Én deltaker svarte ikke på spørsmålet (Tabell 18).

**Tabell 18. Antall deltakere i Amalgam-kohorten som i dagbokskjemaet anga opplevd forverring (ja/nei), relatert til hva de anga i spørreskjema Q2**

Opplevd forverring symptomene innen én uke etter en tannbehandlingssesjon der amalgam ble utboret (angitt i dagbokskjemaet)	«Har du opplevd bivirkninger i forbindelse med tannbehandlingen knyttet til dette prosjektet?» (Spørsmål i spørreskjemaskjema Q2)		Total
	Ja	Nei	
Ja	7	2	9
Nei	6	16	22
Total	13	18	31

Det ble ikke registrert noen alvorlige bivirkninger (*Serious Adverse Events, SAE*) i studien, men én pasient måtte avslutte deltakelsen i prosjektet før avsluttet behandling av helsemessige årsaker, og to pasienter ble ekskludert på grunn av opplevd forverring og på grunn av helseproblemer (se Figur 2 og Tabell 17).

## 4. Diskusjon

### 4.1. Hovedresultater

Hovedfunnet i denne studien var at intensiteten av generelle helseplager avtok etter fjerning av amalgamfyllinger hos pasienter med MUPS som attribuerte helseplagene sine til amalgamfyllinger. Konsentrasjon av uorganisk kvikksølv ved oppfølging ett år etter amalgamfjerning var signifikant redusert. Sammenligningsgruppen viste lignende helseplager (målt med GHC-indeksen), og ingen endring ble observert over tid. I tillegg økte SF-36 fysisk sumscore og mental sumscore betydelig etter fjerning av amalgamfyllinger, noe som indikerer bedre helse etter amalgamfjerning. Den helseøkonomiske analysen viste at fjerning av amalgamfyllinger hos denne pasientgruppen var en svært kostnadseffektiv intervensjon.

### 4.2. Styrker og begrensninger

Så vidt vi vet, er dette den første studien av amalgamfjerning med fokus på pasienter med MUPS med og uten symptomtilskrivning til amalgamfyllinger. Studien har flere styrker: Det er foretatt en uavhengig oppfølgingsundersøkelse av pasientene etter amalgamfjerningen, og det er foretatt en omfattende resultatvurdering, både med hensyn til de vanligste symptomene i pasientgruppen (GHC-indeks, Munich Amalgam Checklist, GBB-24) og med hensyn til generisk livskvalitet (SF-36). Videre er det en styrke at det er gjort en helseøkonomisk analyse samt en langtidsoppfølging fem år etter gjennomført amalgamfjerning.

Studien er initiert av norske helsemyndigheter som en del av et behandlingsprosjekt for pasienter med helseplager knyttet til amalgam. På grunn av det spesifikke rammeverket for behandlingsprosjektet, inkludert etiske hensyn, ble et randomisert kontrolldesign ikke ansett som mulig. Ved å bruke MUPS som operasjonalisering av "lignende helseplager" har vi kunnet foreta en prospektiv sammenligning av pasienter med helseplager tilskrevet amalgam og pasienter med lignende helseplager, men uten attribusjon til amalgam.

Blinding av behandlingen var heller ikke mulig. Dermed vil forventninger til behandlingseffektene kunne påvirke resultatene. Imidlertid rapporteres helseforbedringen etter amalgamfjerning å vare i mange år (30, 31), noe som kan redusere sannsynligheten for placebo som eneste årsak til forbedringen. Det var heller ingen signifikant korrelasjon mellom forventninger til amalgamutskiftingen og GHC endringsscore (Figur 13). Dette taler også mot at forbedringen skyldtes forventninger. Dessuten passer den forbigående forverringen som en del av pasientene rapporterer i tilslutning til amalgamutskiftingsøktene, fulgt av langvarig bedring etter fullført utskifting med kvikksølv-effekter – siden kvikksølveksponeringen også kan øke forbigående under fjerning av amalgamfyllinger, mens den minker etter fullført amalgamutskifting.

Muligheten for seponering av en hypotetisk nocebo-effekt fra amalgamfyllinger har blitt foreslått som en potensiell forklaring på reduksjon av helseplager etter amalgamfjerning (22). En annen mulighet er observasjonsskjevhet, siden symptom og livskvalitetsutfall er dokumentert i spørreskjema, og videre at pasienter som tilbys ønsket behandling gratis, muligens kan overdrive forbedringen. Symptomreduksjon etter amalgamfjerning er imidlertid rapportert å være assosiert

med reduksjon av konsentrasjonen av uorganisk kvikksølv i serum (32) og med konsentrasjonen av kvikksølv i urin ved baseline før behandling (31, 32). I denne studien hadde pasienter i Amalgamkohorten med høyere konsentrasjon av uorganisk kvikksølv i serum ved baseline, en høyere oddsratio for å ha en endringsscore på GHC-indeksen over medianverdien i gruppen ved Q2. Til tross for at denne økningen ikke var statistisk signifikant ( $p = 0,084$ ), kan en slik sammenheng ikke utelukkes.

Assosiasjoner mellom symptomer og laboratorieparametere er ikke noe pasientene kan observere, noe som gjør observasjonsskjevhet til en usannsynlig forklaring på forbedringene. Regresjon til gjennomsnittet og naturlig forbedring kan også bidra til symptomreduksjon; MUPS-kohorten med lignende symptomer ved baseline hadde imidlertid ingen bedring over tid. Riktignok var baseline GHC-score høyere i Amalgam-kohorten (gjennomsnittlig 43,3) enn i MUPS-kohortene (36,6), og det var dermed mer rom for forbedring her. Utfallsforskjellen til fordel for Amalgam-kohorten forble imidlertid signifikant etter justering for baseline-score så vel som for demografi.

### 4.3. Tolkning

Studien gir ytterligere evidens vedrørende reduksjon av helseplager hos pasienter med tilskrivning av helseplager til amalgam etter amalgamfjerning. Siden verken blinding eller placebokontroll ble brukt, kan den observerte reduksjonen av intensiteten av generelle helseplager tilskrives både spesifikke og uspesifikke behandlingseffekter. En reduksjon av helseplager er i samsvar med data fra tidligere kontrollerte studier (22, 30, 33, 34) og studier uten sammenligningsgruppe (35, 36).

I tverrsnittstudier av store kohorter har personer med mange amalgamfyllinger i gjennomsnitt ikke flere symptomer eller diagnostiserte sykdommer enn personer med få fyllinger (37-39). Funnene om at pasienter som har helseplager tilskrevet amalgam og får fjernet amalgamfyllinger, rapporterer lavere intensitet av helseplager etter amalgamfjerning, kan derfor virke motstridende. En relativt lav forekomst av helseplager tilskrevet amalgamfyllinger i den generelle befolkningen og en relativt lav korrelasjon mellom antall amalgamfyllinger og helseplager i pasientgruppen kan imidlertid være av betydning og forklare de tilsynelatende motstridende resultatene.

I prosjektet ble både GHC-indeksen, som er designet for å måle helseplager tilskrevet amalgam, og det generiske SF-36-spørreskjemaet, samt GBB-24, EQ-5D-5L, HADS, BDS og Cantril ladder scale brukt. Alle disse viste betydelig forbedring av helsen i Amalgam-kohorten etter amalgamutskifting. Som en tommelfingerregel regnes en endringsscore på et halvt standardavvik som en klinisk meningsfull forskjell (40). En gjennomsnittlig økning på 5 poeng på SF-36 fysisk sumscore (SD = 10 poeng) i Amalgam-gruppen indikerer således en markant bedring i fysisk orientert livskvalitet etter fjerning av amalgamfyllinger. De gjennomsnittlige forandringene som ble målt med GHC-indeks og GBB-24, var relevante og større enn den minste forskjellen av betydning («*minimal important difference*») (24).

#### 4.4. Evidensstyrke

Studien ble designet som en prospektiv kohortstudie. En slik design har lavere evidensstyrke enn randomiserte kontrollerte studier. Godt utførte randomiserte kontrollerte kliniske studier med blinding kan gi sterke evidens, men en slik design kunne ikke brukes i dette prosjektet.

Kohortstudier gir generelt svakere evidens, og en studie som denne kan ikke gi sterk evidens. En viktig grunn til dette er at amalgamutskifting ikke kan gjøres «blindet» (uten at pasientene vet hvilken behandling de får). Det støtter resultatene i denne studien at andre kontrollerte studier av effekten av amalgamutskifting viser lignende resultater (se avsnitt 4.6).

#### 4.5. Generaliserbarhet

Siden vi brukte inklusjons- og eksklusjonskriterier for deltakerne i denne studien, er den eksterne validiteten begrenset til pasienter som har MUPS som de tilskriver amalgamfyllingene sine, og som oppfyller kriteriene som ble brukt. Alle pasienter inkludert i Amalgam-kohorten ble undersøkt både av pasientens fastlege og pasientens tannlege. Begge vurderte at det ikke var noen stor risiko for forverring av helsen til pasienten dersom han eller hun deltok i prosjektet. Dette er viktige begrensninger og noe man må ta i betraktning når man skal vurdere generaliserbarheten av resultatene fra studien.

#### 4.6. Sammenligning med andre studier

Ved litteratursøk<sup>4</sup> 27.04.2022 i databasen PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) ble det funnet 23 referanser (Supplement; Tabell 23). Fem av disse var prospektive/longitudinelle kontrollerte studier vedrørende forandringer av helseplager etter amalgamutskifting. Alle disse studiene tyder på at helseplager minker betydelig etter amalgamutskifting (Tabell 19). Det er sannsynligvis flere bakenforliggende årsaksfaktorer som har betydning for pasientenes helseplager, og amalgamutskifting minsker kun en del av symptombelastningen (30). Figur 14 viser grafisk en hypotese for årsaker til uforklarte helseplager attribuert til amalgamfyllinger.

---

<sup>4</sup> Søkeord "(amalgam [All Fields]) AND (removal [All Fields]) AND (health [All Fields]) AND (follow-up [All Fields] OR longitudinal [All Fields]) NOT (caries [All Fields] OR lichenoid [All Fields])"

**Tabell 19. Kontrollerte prospektive studier av forandringer av helseplager etter utskifting av amalgamfyllinger**

Studie	Design	Utfallsmål	Resultat
Stenman og Grans 1997	Prospektiv kohortstudie	Klassifisert etter om de fleste dominerende symptomer ved baseline fortsatt var til stede ved oppfølging	Pasienter med høyest utskillelse av kvikksølv i urin hadde signifikant forhøyet oddsratio (7,2; 95 % CI 3,1-15,2) for å være helbredet etter amalgamfjerning
Nerdrum et al. 2004	Prospektiv kvasiekperimentell studie	Generelle helseplager (målt med GBB-24)	Forsøkspersonene som fikk fjernet amalgamfyllingene, rapporterte lavere fysisk og mental symptombelastning enn før fjerningen (beregnet effektstørrelse 1,8 <sup>a</sup> )
Melchart et al. 2008	Randomisert kontrollert studie (RCT)	Forandring av intensitet av de tre viktigste helseplagene ved baseline	Alle tre intervensjoner var assosiert med klinisk relevante forbedringer (beregnet effektstørrelse 1,6 <sup>a</sup> )
Sjursen et al. 2011	Før-og-etter-studie med sammenligningsgruppe	Generelle helseplager (indeksscore beregnet fra 12 «numeric rating scales»)	I behandlingsgruppen var det signifikante reduksjoner av både intraorale og generelle helseplager fra inkludering i studien til 3-års oppfølging (beregnet effektstørrelse 0,8 <sup>a</sup> )
Zwicker et al. 2014	Longitudinell kohortstudie	Endringer i 14 selvrapporterte helsesyntomer, foreslått å være kvikksølvavhengige subkliniske mål for mental og fysisk helse	Fjerning av amalgamfyllinger reduserte sannsynligheten for selvrapportert symptomforverring og økte sannsynligheten for symptomforbedring sammenlignet med personer som beholdt amalgamfyllingene sine

a) effektstørrelse Es: < 0,2 liten; 0,5 medium; > 0,8 stor



**Figur 14. Modell (hypotese) for årsaker til uforklarte helseplager attribuert til amalgamfyllinger (fra Bivirkningsbladet 2017)**

## 5. Konklusjon

Resultatene fra prosjektet tyder på at medisinsk uforklarte helseplager som er attribuert til amalgamfyllinger, minker etter amalgamutskifting. Amalgamutskifting i denne pasientgruppen var svært kostnadseffektivt og kan være kostnadsbesparende over 5 og 10 år. Den eksterne validiteten for resultatene fra prosjektet er begrenset til pasienter som oppfyller kriteriene brukt i denne studien.



## 6. Anbefaling

Uansett mulige bakenforliggende mekanismer bør helseplager som relateres til amalgamfyllinger vurderes som bivirkninger av behandling. Det bør ikke være pasientens oppgave å påvise en sammenheng i slike tilfeller, og usikkerheten bør komme pasienten til gode. Ettersom resultatene fra prosjektet viser at det er svært kostnadseffektivt å fjerne amalgamfyllinger hos disse pasientene, bør det vurderes å muliggjøre støtte til slik behandling.

Prosjektgruppen anbefaler derfor at det vurderes om det etter fastsatte kriterier kan gis støtte til utskifting av amalgamfyllinger som utprøvende behandling ved helseplager som attribueres til amalgamfyllinger. Før en eventuell behandling bør både lege og tannlege undersøke pasienten, og det bør foretas en vurdering av risiko for bivirkninger og komplikasjoner ved fjerning av amalgamfyllinger som beskrevet i Helsedirektoratets retningslinjer (IS-1481). Det finnes per i dag ingen diagnostiske verktøy for å diagnostisere generelle helseplager som er relatert til amalgamfyllinger. I slike tilfeller bør tannlegen, etter ekspertråd og med informert samtykke fra pasienten, kunne benytte utprøvende behandling dersom det etter tannlegens og legens vurdering kan gi håp om å gjenvinne helse eller lindre lidelse. Slik utprøvende behandling bør ifølge Helsinkideklarasjonen i alle tilfeller registreres og gjøres til gjenstand for forskning for å finne ut behandlingens sikkerhet og effekt (41).

## 7. Sluttbemerkninger

I forbindelse med prosjektet har det blitt samlet inn en stor mengde data. Alle data er per 30.06.2021 anonymisert, men ytterligere analyser av datamaterialet er planlagt. Fordi antallet deltakere er relativt lavt, har forskningsadministrativ støtte i NORCE og personvernombudet i NORCE pålagt begrensninger vedrørende publisering av datafilene. Re-identifisering av individer i anonymiserte datafiler kan ikke utelukkes helt (42-44).

### 7.1. Takk til alle som har deltatt

Takk til Merete Allertsen for god hjelp med prosjektadministrasjon og til Randi Sundfjord for utmerket teknisk assistanse.

Takk til tannleger og leger som har medvirket i prosjektet. Uten deres støtte ville dette prosjektet ikke vært mulig å gjennomføre. Takk for hjelp med kontroll av tannbehandlingen i prosjektet og administrativ støtte fra Tannhelsetjenestens kompetansesenter Sør, Øst, Vest og Midt-Norge.

Spesielt takk til professor Bjarne Robberstad og postdok Admassu Lamu, som utførte de helseøkonomiske analysene.

Analyse av immunmarkører i serum ble analysert ved Broegelmanns Forskningslaboratorium i samarbeid med professor Roland Jonsson og professor Karl A. Brokstad.

Takk også til pasientorganisasjonen Forbundet Tenner og Helse (FTH) for kommentarer til studieprotokollen og til presentasjon av resultatene.

### 7.2. Finansiering av prosjektet

Prosjektet ble finansiert av Helse- og omsorgsdepartementet via Helsedirektoratet.

## 8. Lister over forkortelser, tabeller og figurer

### 8.1. Liste over forkortelser

GHC	General Health Complaints (generelle helseplager)
CI	Confidence Interval
HDIR	Helsedirektoratet
HOD	Helse- og omsorgsdepartementet
MCS	Mental Component Summary
MUPS	Medisinsk uforklarte fysiske symptomer (engelsk: Medically Unexplained Physical Symptoms)
NAFKAM	Nasjonalt forskningscenter innen komplementær og alternativ medisin
PCS	Physical Component Summary
REK	Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
SD	Standardavvik

### 8.2. Liste over tabeller

Tabell 1. Inklusjons- og eksklusjonskriterier .....	15
Tabell 2. Baselinedata .....	25
Tabell 3. Oversikt over tannbehandlingen gitt til Amalgam-kohorten (n = 32). Gjennomsnitt per pasient (og standardavvik) er angitt samt variasjonsbredde.....	28
Tabell 4. GHC-indeks ved baseline (Q1) og ved den første oppfølgingen (Q2) i de tre kohortene ..	30
Tabell 5. GBB-24 indeks (total poengsum) ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2) .....	32
Tabell 6. SF-36 fysisk sumscore (PCS) og mental sumscore (MCS) ved baseline (Q1), ved oppfølging (Q2), og endringsscore (baseline minus oppfølging) .....	33
Tabell 7. Forskjeller i endringsscore (poengsum ved Q1 minus poengsum ved Q2) for SF-36 PCS og SF-36 MCS mellom Amalgam-kohorten og MUPS-kohorten .....	33
Tabell 8. HADS-A ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2).....	34
Tabell 9. HADS-D ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2).....	34

Tabell 10. Konsentrasjon av uorganisk Hg (I-Hg) og metylkvikksølv (MeHg) i serum ( $\mu\text{g/L}$ ) ved baseline (Q1) og første oppfølging (Q2). Gjennomsnittsverdi (og standardavvik; SD) er oppgitt for de tre kohortene. ....	37
Tabell 11. Konsentrasjon av immunmarkører i serum ved baseline og ved første oppfølging (Q2) (pg/ml).....	39
Tabell 12. Resultater fra spørsmål om pasientenes egen vurdering av resultatet av amalgamfjerning samt gjennomsnittlig GHC endringsscore og standardavvik (SD).....	41
Tabell 13. Score fra BDS-spørreskjemaet ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2) .....	42
Tabell 14. Score fra <i>Whiteley Index</i> ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2) .....	43
Tabell 15. Score fra Livets stige ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2) .....	44
Tabell 16. Resultater for Amalgam-kohorten. Gjennomsnittlig intensitetsscore og standardavvik (SD) for lokale og generelle helseplager ved baseline og oppfølging etter fjerning av amalgamrestaureringer er gitt. Gjennomsnittlig endringsscore og SD, konfidensintervaller og p-verdier (t-test) for endringsscorene og effektstørrelsene er gitt i tillegg. ....	45
Tabell 17. Årsaker til ekskludering av fire pasienter i Amalgam kohorten .....	47
Tabell 18. Antall deltakere i Amalgam-kohorten som i dagbokskjemaet anga opplevd forverring (ja/nei), relatert til hva de anga i spørreskjema Q2 .....	50
Tabell 19. Kontrollerte prospektive studier av forandringer av helseplager etter utskifting av amalgamfyllinger.....	54
Tabell 20. <i>Munich Amalgam Scale</i> . Gjennomsnitt ved baseline, gjennomsnittlig endringsscore ved første oppfølging, effektstørrelse og 95 % konfidensintervall for Amalgam-kohorten er gitt. P-verdier for test av gjennomsnittlig endring = 0 er også gitt. ....	66
Tabell 21. Resultater for MUPS-kohorten. Gjennomsnittlig intensitetsscore og standardavvik (SD) for generelle helseplager ved baseline og oppfølging er gitt. Gjennomsnittlig endringsscore (og SD), konfidensintervaller og p-verdier (t-test) for endringsscorene og effektstørrelsene er gitt i tillegg.....	68
Tabell 22. Resultater for Frisk-kohorten. Gjennomsnittlig intensitetsscore og standardavvik (SD) for lokale og generelle helseplager ved baseline og oppfølging er gitt. Gjennomsnittlig endringsscore og SD, konfidensintervaller og p-verdier (t-test) for endringsscorene og effektstørrelsene er gitt i tillegg.....	69
Tabell 23. Resultat av litteratursøk i PubMed 27.04.2022.....	71

### 8.3. Liste over figurer

Figur 1. Tidslinje for studien. Lengden på behandlingsperioden («Fjerning av amalgamfyllinger») varierte mellom deltakerne. ....	18
Figur 2. Flytskjema som viser antall deltakere.....	24
Figur 3. Husholdningstype.....	27
Figur 4. Deltakernes tilfredshet med behandlingen .....	29
Figur 5. GHC-indeks ved baseline (Q1) og ved første oppfølging (Q2) for deltakere med data fra både baseline og oppfølging .....	30
Figur 6. Gjennomsnittlig GHC-indeks (og standardfeil) ved baseline (Q1), og ved første (Q2) og andre oppfølging (Q3). Gjennomsnittlig indeks ved andre oppfølging er estimert ved bruk av analyse med linear mixed models.....	31
Figur 7. Gjennomsnittlig HADS-A-score (og standardfeil) ved baseline (Q1) og ved første (Q2) og andre oppfølging (Q3) for de tre kohortene. Gjennomsnittlig score ved andre oppfølging er estimert ved bruk av analyse med linear mixed models. ....	35
Figur 8. Gjennomsnittlig HADS-D-score (og standardfeil) ved baseline (Q1) og ved første (Q2) og andre oppfølging (Q3) for de tre kohortene. Gjennomsnittlig score ved andre oppfølging er estimert ved bruk av analyse med linear mixed models. ....	35
Figur 9. Konsentrasjon av uorganisk kvikksølv i serum ( $\mu\text{g Hg/L}$ ) ved baseline relatert til antall tannflater fylt med amalgam i Amalgam-kohorten ( $n = 32$ ).....	36
Figur 10. Konsentrasjon av uorganisk Hg i serum ( $\mu\text{g Hg/L}$ ) i Amalgam-kohorten ( $n = 30$ ), MUPS-kohorten ( $n = 25$ ) og i Frisk-kohorten ( $n = 11$ ) ved baseline og ved første oppfølging (Q2) .....	37
Figur 11. Generell helse og helserelatert livskvalitet målt med EQ-5D-5L (gjennomsnitt og standardfeil) ved baseline (Q1) og ved første (Q2) og andre oppfølging (Q3). Gjennomsnittlig score ved andre oppfølging er estimert ved bruk av linear mixed models.....	41
Figur 12. Gjennomsnittsverdier for alle symptomer ved baseline (Q1) og første (Q2) og andre oppfølging (Q3) i Amalgam-kohorten. Gjennomsnittlig score ved andre oppfølging er estimert ved bruk av linear mixed models.....	47
Figur 13. Sammenheng mellom forventninger til amalgamutskiftingen angitt på en skala fra 0 (ingen bedring) til 10 (helt bra/symptomfri) og GHC endringscore .....	49
Figur 14. Modell (hypotese) for årsaker til uforklarte helseplager attribuert til amalgamfyllinger (fra Bivirkningsbladet 2017).....	54
Figur 15. Gjennomsnittsverdier for generelle symptomer ved baseline (Q1) og første (Q2) og andre oppfølging (Q3) i MUPS-kohorten. Gjennomsnittlig score ved andre oppfølging er estimert ved bruk av linear mixed models.....	73

Figur 16. Gjennomsnittsverdier for symptomer ved baseline (Q1), første (Q2) og andre oppfølging (Q3) i Frisk-kohorten. Gjennomsnittlig score ved andre oppfølging er estimert ved bruk av linear mixed models..... 73

## 9. Referanser

1. Helse- og omsorgsdepartementet. Tilgjengelighet, kompetanse og sosial utjevning. Framtidas tannhelsetjenester. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006.
2. Musial F. Utvikling og gjennomførbarhetsanalyse av et integrert medisinsk rehabiliteringsprogram (Integrated Medical Care Rehabilitation, IMCR) for pasienter med helseplager som fortsetter etter at de har fjernet amalgam. En gjennomførbarhets pilotstudie Tromsø: NAFKAM; 2016 [<https://nafkam.no/sites/default/files/2021-04/Sluttrapport-IMCR-studien.pdf>].
3. Björkman L, Musial F, Alraek T, Werner EL, Weidenhammer W, Hamre HJ. Removal of dental amalgam restorations in patients with health complaints attributed to amalgam: A prospective cohort study. *J Oral Rehabil.* 2020;47:1422-34.
4. Helsedirektoratet. Retningslinjer for utredning og behandling ved mistanke om bivirkninger fra odontologiske biomaterialer (IS-1481). Oslo: Helsedirektoratet; 2008.
5. Vamnes JS, Lygre GB, Grønningsæter AG, Gjerdet NR. Four years of clinical experience with an adverse reaction unit for dental biomaterials. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004;32:150-7.
6. Langworth S, Björkman L, Elinder CG, Järup L, Savlin P. Multidisciplinary examination of patients with illness attributed to dental fillings. *J Oral Rehabil.* 2002;29:705-13.
7. Indregard AM, Ihlebaek CM, Eriksen HR. Modern health worries, subjective health complaints, health care utilization, and sick leave in the Norwegian working population. *Int J Behav Med.* 2013;20:371-7.
8. Statens Helsetilsyn. Bruk av tannrestaureringsmaterialer i Norge. IK-2652. Oslo: Statens Helsetilsyn; 1998. 284 p.
9. IPCS. Environmental health criteria 118. Inorganic mercury. Geneva: World Health Organization; 1991.
10. Eriksen A. Den offentlige debatten i Norge om amalgam og andre tannfyllingsmaterialer. Bruk av tannrestaureringsmaterialer i Norge IK-2652. Oslo: Statens Helsetilsyn; 1998. p. 33-41.
11. Wang N. Tannhelseutvikling og bruk av tannrestaureringsmaterialer. Bruk av tannrestaureringsmaterialer i Norge IK-2652. Oslo: Statens Helsetilsyn; 1998. p. 69-74.
12. Sosial- og Helsedirektoratet. Amalgambruk i norsk tannhelsetjeneste i 2002. Rapport IS-1158. Oslo: Sosial- og Helsedirektoratet; 2004. 30 p.
13. Norheim AJ, Ramstad S. Opplevde sammenhenger mellom amalgam og helse i den norske befolkning [Experienced associations between dental amalgam and health in the Norwegian population]. Fønnebø V, editor. Tromsø: The National Research Center in Complementary and Alternative Medicine, University of Tromsø, Norway; 2006.
14. Helsedirektoratet. Samarbeidsprosjekt mellom tannhelsetjenesten og helsetjenesten om utprøvende behandling ved mistanke om bivirkninger av odontologiske biomaterialer. Prosjektskisse. Oslo: Helsedirektoratet; 2009. 51 p.
15. Hamre H, Björkman L. Pasientsikkerhet ved amalgamutskiftningsprosjekt. *Tenner & Helse.* 2012;18:18-9, 26.

16. Lovdata. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven) LOV-2008-06-20-44. Oslo: Helse og omsorgsdepartementet; 2008.
17. Lovdata. Forskrift om organisering av medisinsk og helsefaglig forskning. FOR-2009-07-01-955. Oslo: Helse og omsorgsdepartementet; 2009.
18. Rodushkin I, Ödman F, Olofsson R, Axelsson MD. Determination of 60 elements in whole blood by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Anal Atom Spectrom.* 2000;15:937-44.
19. Rodushkin I, Engström E, Stenberg A, Baxter DC. Determination of low-abundance elements at ultra-trace levels in urine and serum by inductively coupled plasma–sector field mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2004;380:247 - 57.
20. Baxter DC, Rodushkin I, Engström E, Klockare D, Waara H. Methylmercury measurement in whole blood by isotope-dilution GC-ICPMS with 2 sample preparation methods. *Clinical chemistry.* 2007;53:111-6.
21. Björkman L, Brokstad KA, Moen K, Jonsson R. Minor changes in serum levels of cytokines after removal of amalgam restorations. *Toxicol Lett.* 2012;211:120-5.
22. Sjørusen TT, Lygre GB, Dalen K, Helland V, Laegreid T, Svahn J, et al. Changes in health complaints after removal of amalgam fillings. *J Oral Rehabil.* 2011;38:835-48.
23. 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.
24. Lamu AN, Robberstad B, Hamre HJ, Alraek T, Musial F, Björkman L. Validity and responsiveness of GHC-index in patients with amalgam-attributed health complaints. *Acta Odontol Scand.* 2021;1-8.
25. Leiknes KA, Dalsbø TK, Siqveland J. Måleegenskaper ved den norske versjonen av Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). [Psychometric assessment of the Norwegian version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).] Rapport 2016. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2016.
26. Petersen MW, Rosendal M, Ornbol E, Fink P, Jorgensen T, Dantoft TM, et al. The BDS checklist as measure of illness severity: a cross-sectional cohort study in the Danish general population, primary care and specialised setting. *BMJ Open.* 2020;10:e042880.
27. Petrie KJ, Sivertsen B, Hysing M, Broadbent E, Moss-Morris R, Eriksen HR, et al. Thoroughly modern worries - The relationship of worries about modernity to reported symptoms, health and medical care utilization. *J Psychosom Res.* 2001;51:395-401.
28. Lamu AN, Björkman L, Hamre HJ, Alræk T, Musial F, Robberstad B. Is amalgam removal in patients with medically unexplained physical symptoms cost-effective? A prospective cohort and decision modelling study in Norway. *PloS one* [Internet]. 2022 PMC9053791]; 17(4):[e0267236 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35486640>.
29. Lamu AN, Björkman L, Hamre HJ, Alraek T, Musial F, Robberstad B. Validity and responsiveness of EQ-5D-5L and SF-6D in patients with health complaints attributed to their amalgam fillings: a prospective cohort study of patients undergoing amalgam removal. *Health Qual Life Out.* 2021;19.



30. 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 Psychosom Res.* 2004;57:103-11.
31. Björkman L, Sjørusen TT, Dalen K, Lygre GB, Berge TL, Svahn J, et al. Long term changes in health complaints after removal of amalgam restorations. *Acta Odontol Scand.* 2017;75:208-19.
32. Weidenhammer W, Bornschein S, Zilker T, Eyer F, Melchart D, Hausteiner C. Predictors of treatment outcomes after removal of amalgam fillings: associations between subjective symptoms, psychometric variables and mercury levels. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010;38:180-9.
33. Melchart D, Vogt S, Koehler W, Streng A, Weidenhammer W, Kremers L, et al. Treatment of health complaints attributed to amalgam. *J Dent Res.* 2008;87:349-53.
34. Zwicker JD, Dutton DJ, Emery JC. Longitudinal analysis of the association between removal of dental amalgam, urine mercury and 14 self-reported health symptoms. *Environ Health.* 2014;13:95.
35. Kristoffersen AE, Alraek T, Stub T, Hamre HJ, Björkman L, Musial F. Health complaints attributed to dental amalgam: A retrospective survey exploring perceived health changes related to amalgam removal. *Open Dent J.* 2016;10:739-51.
36. 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. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002;23:459-82.
37. Ahlqwist M, Bengtsson C, Furunes B, Hollender L, Lapidus L. Number of amalgam tooth fillings in relation to subjectively experienced symptoms in a study of Swedish women. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1988;16:227-31.
38. Ahlqwist M, Bengtsson C, Lapidus L. Number of amalgam fillings in relation to cardiovascular disease, diabetes, cancer and early death in Swedish women. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993;21:40-4.
39. Bates MN, Fawcett J, Garrett N, Cutress T, Kjellstrom T. Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2004;33:894-902.
40. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41:582-92.
41. The World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013 [05.05.2022]. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
42. Oslo universitetssykehus HF. Hva er forskjellen på aidentifisert og anonymt? 2016 [updated 31.05.2021; lest 2022]. <https://oslo-universitetssykehus.no/personvern/hva-er-forskjellen-pa-avidentifisert-og-anonymt>.
43. Datatilsynet. The anonymisation of personal data Oslo: Datatilsynet; 2017 [updated 7/5/2017; lest 2022 29.04.2022]. <https://www.datatilsynet.no/en/regulations-and-tools/reports-on-specific-subjects/anonymisation/?print=true>.

44. The European Commission. Opinion 05/2014 on Anonymisation Techniques. 0829/14/EN WP216: The European Commission; 2014 [lest 2022 29.04.2022]. [https://ec.europa.eu/justice/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2014/wp216\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/justice/article-29/documentation/opinion-recommendation/files/2014/wp216_en.pdf).

## 10. Supplement

**Tabell 20. Munich Amalgam Scale. Gjennomsnitt ved baseline, gjennomsnittlig endringscore ved første oppfølging, effektstørrelse og 95 % konfidensintervall for Amalgam-kohorten er gitt. P-verdier for test av gjennomsnittlig endring = 0 er også gitt.**

Spørsmål	Gjennomsnitt ved baseline	Gjennomsnittlig endringscore <sup>a</sup>	p-verdi <sup>b</sup>	Effektstørrelse <sup>c</sup>	95 % CI	
					Nedre	Øvre
Blødninger i tannkjøtt	0,78	0,13	0,255	0,21	-0,15	0,55
Slapphet/svakhet	1,72	0,28	0,059	0,35	-0,01	0,70
Skjelving	0,50	0,16	0,096	0,30	-0,05	0,66
Søvnløshet	1,25	0,22	0,198	0,23	-0,12	0,58
Fort sliten/utmattet	1,88	0,13	0,423	0,14	-0,21	0,49
Øyebetennelse	0,25	0,03	0,786	0,05	-0,30	0,40
Får lett infeksjoner	0,66	0,16	0,407	0,15	-0,20	0,50
Dårlig appetitt	0,47	0,19	0,083	0,32	-0,04	0,67
Åndenød/pustebesvær	0,41	0,03	0,712	0,07	-0,28	0,41
Skjærer tenner	0,59	0,13	0,255	0,21	-0,15	0,55
Tannløsning	0,09	0,06	0,423	0,14	-0,21	0,49
Tyngde- eller tretthetsfølelse i bena	1,00	0,22	0,129	0,28	-0,08	0,63
Dårlig reaksjonsevne	0,47	-0,03	0,786	-0,05	-0,40	0,30
Konsentrasjonsproblemer	1,50	0,34	0,039	0,38	0,02	0,74
Hukommelsesproblemer	1,22	0,06	0,645	0,08	-0,27	0,43
Nervøsitet	0,56	0,22	0,070	0,33	-0,03	0,69
Tristhet	0,72	0,09	0,414	0,15	-0,20	0,49
Nedstemthet	0,75	0,19	0,110	0,29	-0,07	0,64
Irritabilitet	1,09	0,22	0,006	0,52	0,15	0,89
Uro	1,06	0,47	0,005	0,53	0,16	0,90
Hodepine	1,06	0,00	1,000	0,00	-0,35	0,35
Svie på tungen	0,56	0,28	0,048	0,36	0,00	0,72
Tørr i munnen	0,91	0,16	0,344	0,17	-0,18	0,52
Metallsmak	0,91	0,88	<0,001	0,93	0,51	1,34
Svimmelhet	0,97	0,19	0,083	0,32	-0,04	0,67
Synsforstyrrelser	0,81	0,13	0,211	0,23	-0,13	0,58
Hørselsproblemer	0,72	0,06	0,423	0,14	-0,21	0,49
Tilbøyelighet til hosteanfall	0,41	0,00	1,000	0,00	-0,35	0,35
Ujevne eller hurtige hjerteslag	0,75	0,28	0,027	0,41	0,05	0,77
Diaré	0,75	0,28	0,027	0,41	0,05	0,77
Brekninger	0,13	-0,03	0,662	-0,08	-0,42	0,27
Hyppig vannlating	1,09	0,28	0,027	0,41	0,05	0,77

Håravfall	0,41	0,13	0,458	0,13	-0,22	0,48
Hudutslett	0,97	0,34	0,003	0,57	0,19	0,94
Hudkløe	1,16	0,28	0,059	0,35	-0,01	0,70
Leddplager	1,75	0,22	0,129	0,28	-0,08	0,63
Sterk svetting	1,03	0,25	0,088	0,31	-0,05	0,66
Allergiske reaksjoner	1,06	0,28	0,071	0,33	-0,03	0,68
Overfølsomhet overfor kulde	1,25	0,41	0,005	0,54	0,16	0,91
Humørsvingninger	1,06	0,25	0,044	0,37	0,01	0,73
Ubesluttssomhet	0,97	0,28	0,027	0,41	0,05	0,77
Engstelse	0,78	0,25	0,044	0,37	0,01	0,73
Lett for å bli stresset	1,63	0,66	<0,001	0,83	0,43	1,23
Vekttap	0,44	0,19	0,136	0,27	-0,08	0,62
Overvekt	0,50	0,09	0,263	0,20	-0,15	0,55
Forstoppelse	0,59	0,06	0,601	0,09	-0,26	0,44
Magesmerter	0,94	0,28	0,027	0,41	0,05	0,77
Øresus	1,19	0,19	0,110	0,29	-0,07	0,64
Menstruasjonsforstyrrelser (n = 19)	0,37	0,11	0,682	0,10	-0,43	0,64
Følelse av å gå ved siden av seg selv	0,63	0,28	0,018	0,44	0,08	0,80

a) Baseline verdi minusverdi ved første oppfølging; en positiv verdi indikerer reduksjon av symptomer

b) 2-sidig signifikans fra parett-test

c) Cohens d (gjennomsnittlig forskjell delt med standardavviket for gjennomsnittlig forskjell)

**Tabell 21. Resultater for MUPS-kohorten. Gjennomsnittlig intensitetsscore og standardavvik (SD) for generelle helseplager ved baseline og oppfølging er gitt. Gjennomsnittlig endringsscore (og SD), konfidensintervaller og p-verdier (t-test) for endringsscorene og effektstørrelsene er gitt i tillegg.**

	Baseline (Q1)		Første oppfølging (Q2)		P-verdi	Endringsscore				
	Gjennomsnitt	SD	Gjennomsnitt	SD		Gjennomsnitt	SD	95% konfidensintervall (nedre grense)	95% konfidensintervall (øvre grense)	Effektstørrelse
<b>Generelle plager</b>										
Muskler/ledd	6,1	2,8	6,1	2,8	0,920	0,0	1,5	-0,61	0,55	-0,020
Mage/tarm	3,2	2,4	2,9	2,6	0,455	0,3	2,2	-0,53	1,15	0,143
Hjerte/sirkulasjon	1,4	2,2	1,2	1,9	0,455	0,2	1,6	-0,4	0,86	0,142
Hud	1,7	2,1	1,4	1,8	0,410	0,3	1,7	-0,38	0,91	0,156
Øyne/syn	2,2	2	2,7	2,5	0,338	-0,5	2,6	-1,46	0,52	-0,184
Øre/hørsel, nese, hals	1,9	2,1	1,5	2	0,458	0,4	2,6	-0,63	1,36	0,141
Tretthet, «utbrenthet»	5,4	2,6	4,9	3,1	0,220	0,5	2,3	-0,34	1,43	0,236
Svimmelhet	2,6	2,6	2,5	2,9	0,761	0,1	1,8	-0,59	0,8	0,056
Hodepine	3,5	2,7	3,8	2,8	0,470	-0,3	2,2	-1,18	0,56	-0,138
Hukommelsesforstyrrelser	2,8	2,8	3,1	3,6	0,592	-0,3	2,8	-1,35	0,78	-0,102
Konsentrasjon	3,6	2,8	3,2	3,1	0,251	0,4	1,7	-0,28	1,01	0,223
Angst, uro, depresjon	2,1	2,2	2,0	2,5	0,804	0,1	2,6	-0,87	1,11	0,047

**Tabell 22. Resultater for Frisk-kohorten. Gjennomsnittlig intensitetsscore og standardavvik (SD) for lokale og generelle helseplager ved baseline og oppfølging er gitt. Gjennomsnittlig endringscore og SD, konfidensintervaller og p-verdier (t-test) for endringscorene og effektstørrelsene er gitt i tillegg.**

	Baseline (Q1)		Første oppfølging (Q2)		P-verdi	Endringscore					
	Gjennomsnitt	SD	Gjennomsnitt	SD		Gjennomsnitt	SD	95% konfidensintervall (nedre grense)	95% konfidensintervall (øvre grense)	Effektstørrelse	
<b>Lokale plager</b>											
Svie/brennende følelse i munnhulen	0	0	0,1	0,4	0,277	-0,1	0,5	-0,33	0,1	-0,267	
Smerte/ømhethet i munnhulen	0,1	0,2	0	0,2	0,531	0,0	0,3	-0,1	0,18	0,138	
Smaksforstyrrelser	0	0,1	0,1	0,3	0,309	-0,1	0,3	-0,21	0,07	-0,25	
Stiv/nummen i munnhulen	0	0,1	0,1	0,4	0,322	-0,1	0,5	-0,32	0,11	-0,244	
Munntørrhet	0,2	0,6	0,2	0,5	0,73	0,1	0,6	-0,24	0,33	0,085	
Økt spytt-/slimmengde	0,1	0,3	0,2	0,7	0,551	-0,1	0,7	-0,45	0,25	-0,139	
Svie/brennende følelse på lepper/ansikt	0,2	0,5	0	0,2	0,204	0,2	0,5	-0,09	0,4	0,3	
Smerte/ømhethet på lepper eller i ansikt	0,3	1	0,3	0,8	0,945	0,0	1,0	-0,46	0,49	0,02	
Stiv/nummen på lepper eller i ansikt	0,2	0,8	0,4	1,4	0,107	-0,2	0,6	-0,53	0,06	-0,393	
Hudreaksjoner i ansiktet	1	1,4	0,8	1,7	0,634	0,2	1,6	-0,58	0,93	0,109	
Kjeveleddsproblemer	0,9	1,7	0,8	1,4	0,594	0,1	0,9	-0,32	0,54	0,124	
<b>Generelle plager</b>											
Muskler/ledd	1,6	1,6	2,3	2,4	0,241	-0,7	2,5	-1,88	0,51	-0,278	
Mage/tarm	1	2,3	0,9	1,8	0,779	0,1	1,4	-0,6	0,79	0,063	

Hjerte/sirkulasjon	0,2	0,5	0,1	0,3	0,493	0,1	0,6	-0,2	0,4	0,161
Hud	1	1,6	0,4	0,9	0,112	0,6	1,5	-0,15	1,32	0,382
Øyne/syn	0,4	0,9	0,9	1,2	0,12	-0,5	1,3	-1,13	0,14	-0,371
Øre/hørsel, nese, hals	0,2	0,9	0,1	0,2	0,313	0,2	0,7	-0,18	0,52	0,233
Tretthet, «utbrenthet»	1,4	2,2	1	1,4	0,128	0,4	1,2	-0,14	1	0,364
Svimmelhet	0,4	1,4	0,1	0,3	0,297	0,3	1,1	-0,27	0,83	0,248
Hodepine	0,9	1,9	0,9	1,7	1	0,0	1,0	-0,47	0,47	0
Hukommelsesforstyrrelser	0,8	1,9	0,8	1,6	0,782	0,1	0,7	-0,31	0,4	0,068
Konsentrasjon	0,9	2	0,9	1,6	0,872	0,0	1,0	-0,51	0,44	-0,041
Angst, uro, depresjon	1,1	2,2	0,7	1,6	0,442	0,4	1,9	-0,58	1,28	0,181

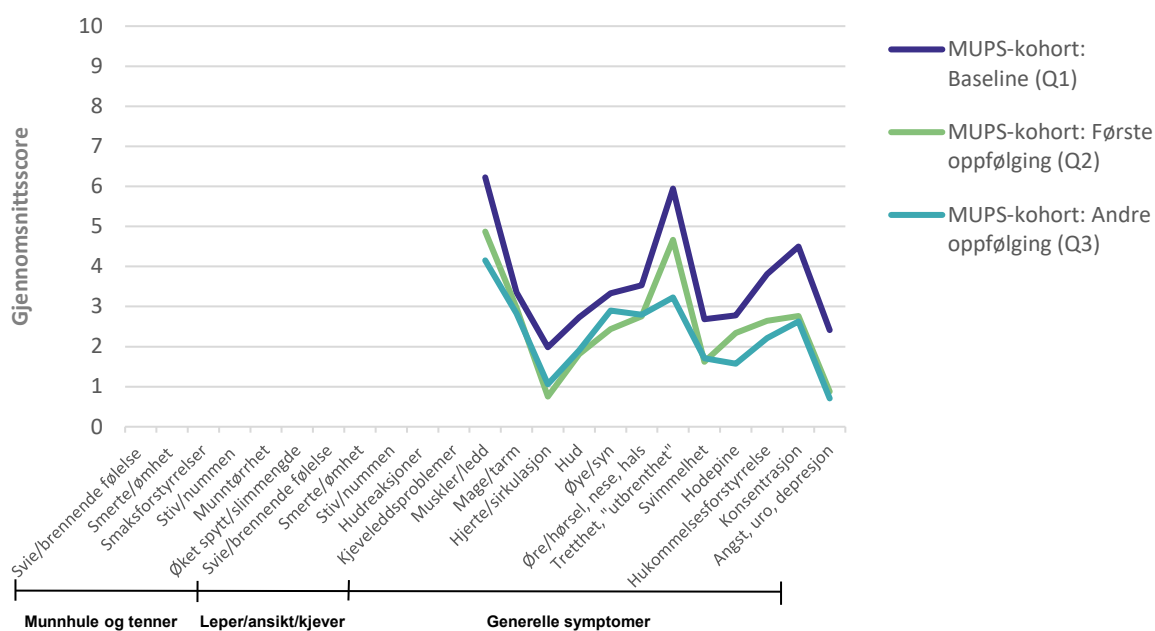
**Tabell 23. Resultat av litteratursøk i PubMed 27.04.2022.**

Referanse	Kommentar
1: Del Fabbro M, Corbella S, Sequeira-Byron P, Tsesis I, Rosen E, Lolato A, Taschieri S. Endodontic procedures for retreatment of periapical lesions. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2016 Oct 19;10(10):CD005511.	Ikke relevant
2: Lygre GB, Sjursen TT, Svahn J, Helland V, Lundekvam BF, Dalen K, Björkman L. Characterization of health complaints before and after removal of amalgam fillings--3-year follow-up. <i>Acta Odontol Scand.</i> 2013 May-Jul;71(3-4):560-9.	Hovedresultater presentert i referanse 7
3: Björkman L, Musial F, Alraek T, Werner EL, Weidenhammer W, Hamre HJ. Removal of dental amalgam restorations in patients with health complaints attributed to amalgam: A prospective cohort study. <i>J Oral Rehabil.</i> 2020 Nov;47(11):1422-1434.	Hovedpublikasjon for denne studien
4: Lamu AN, Björkman L, Hamre HJ, Alræk T, Musial F, Robberstad B. Validity and responsiveness of EQ-5D-5L and SF-6D in patients with health complaints attributed to their amalgam fillings: a prospective cohort study of patients undergoing amalgam removal. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2021 Apr 17;19(1):125.	Hovedresultater presentert i referanse 3
5: Björkman L, Sjursen TT, Dalen K, Lygre GB, Berge TL, Svahn J, Lundekvam BF. Long term changes in health complaints after removal of amalgam restorations. <i>Acta Odontol Scand.</i> 2017 Apr;75(3):208-219.	Hovedresultater presentert i referanse 7
6: Gallusi G, Libonati A, Piro M, Di Taranto V, Montemurro E, Campanella V. Is Dental Amalgam a Higher Risk Factor rather than Resin-Based Restorations for Systemic Conditions? A Systematic Review. <i>Materials (Basel).</i> 2021 Apr 15;14(8):1980.	Review
7: Sjursen TT, Lygre GB, Dalen K, Helland V, Laegreid T, Svahn J, Lundekvam BF, Björkman L. Changes in health complaints after removal of amalgam fillings. <i>J Oral Rehabil.</i> 2011 Nov;38(11):835-48.	Inkludert
8: Sjursen TT, Binder PE, Lygre GB, Helland V, Dalen K, Björkman L. Patients' experiences of changes in health complaints before, during, and after removal of dental amalgam. <i>Int J Qual Stud Health Well-being.</i> 2015 Jun 24;10:28157.	Hovedresultater presentert i referanse 7
9: Zwicker JD, Dutton DJ, Emery JC. Longitudinal analysis of the association between removal of dental amalgam, urine mercury and 14 self-reported health symptoms. <i>Environ Health.</i> 2014 Nov 18;13:95.	Inkludert
10: Joshi A, Douglass CW, Kim HD, Joshipura KJ, Park MC, Rimm EB, Carino MJ, Garcia RI, Morris JS, Willett WC. The relationship between amalgam restorations and mercury levels in male dentists and nondental health professionals. <i>J Public Health Dent.</i> 2003 Winter;63(1):52-60.	Ikke relevant
11: Levey E, Carson S, Innes N. Patients give meaning to changes in health complaints before, during and after the replacement of amalgam restorations. <i>Evid Based Dent.</i> 2015 Dec;16(4):100-1.	Review
12: Melchart D, Vogt S, Köhler W, Streng A, Weidenhammer W, Kremers L, Hickel R, Felgenhauer N, Zilker T, Wühr E, Halbach S. Treatment of health complaints attributed to amalgam. <i>J Dent Res.</i> 2008 Apr;87(4):349-53.	Inkludert
13: Prochazkova J, Sterzl I, Kucerova H, Bartova J, Stejskal VD. The beneficial effect of amalgam replacement on health in patients with autoimmunity. <i>Neuro Endocrinol Lett.</i> 2004 Jun;25(3):211-8.	Kontrollgruppe eller sammenligningsgruppe mangler
14: Stejskal VD, Danersund A, Lindvall A, Hudecek R, Nordman V, Yaqob A, Mayer W, Bieger W, Lindh U. Metal-specific lymphocytes: biomarkers of sensitivity in man. <i>Neuro Endocrinol Lett.</i> 1999;20(5):289-298.	Kontrollgruppe eller sammenligningsgruppe mangler

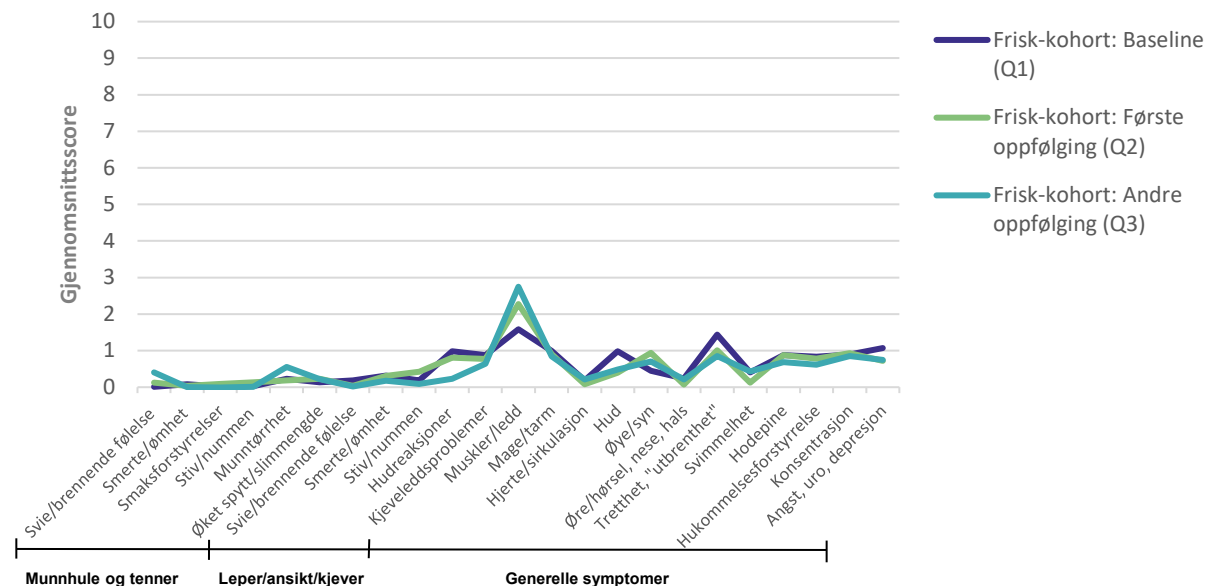


15: Gönen ZB, Yılmaz Asan C, Etöz O, Alkan A. Oral leukoplakia associated with amalgam restorations. <i>J Oral Sci.</i> 2016;58(3):445-8.	Kasusrapport
16: Mickenautsch S, Yengopal V. Failure rate of high-viscosity GIC based ART compared with that of conventional amalgam restorations--evidence from an update of a systematic review. <i>SADJ.</i> 2012 Aug;67(7):329-31.	Ikke relevant
17: Stenman S, Grans L. Symptoms and differential diagnosis of patients fearing mercury toxicity from amalgam fillings. <i>Scand J Work Environ Health.</i> 1997;23 Suppl 3:59-63.	Inkludert
18: Lygre GB, Gjerdet NR, Björkman L. A follow-up study of patients with subjective symptoms related to dental materials. <i>Community Dent Oral Epidemiol.</i> 2005 Jun;33(3):227-34.	Flere typer tannmaterialer (ikke bare amalgam)
19: Yatsushiro JD, Baumgartner JC, Tinkle JS. Longitudinal study of the microleakage of two root-end filling materials using a fluid conductive system. <i>J Endod.</i> 1998 Nov;24(11):716-9.	Ikke relevant
20: Nerdrum P, Malt UF, Høglend P, Oppedal B, Gundersen R, Holte M, Löne J. A 7-year prospective quasi-experimental study of the effects of removing dental amalgam in 76 self-referred patients compared with 146 controls. <i>J Psychosom Res.</i> 2004 Jul;57(1):103-11.	Inkludert
21: Kennedy CM. The work of district nurses: first assessment visits. <i>J Adv Nurs.</i> 2002 Dec;40(6):710-20.	Ikke relevant
22: Begerow J, Zander D, Freier I, Dunemann L. Long-term mercury excretion in urine after removal of amalgam fillings. <i>Int Arch Occup Environ Health.</i> 1994;66(3):209-12.	Ikke relevant
23: Sibley RL. A comparison of mental health of multiple sclerosis patients with silver/mercury dental fillings and those with fillings removed. <i>Psychol Rep.</i> 1992 Jun;70(3 Pt 2):1139-51.	Tverrsnittsstudie

Søkeord "(amalgam [All Fields]) AND (removal [All Fields]) AND (health [All Fields]) AND (follow-up [All Fields]) OR longitudinal [All Fields]) NOT (caries [All Fields] OR lichenoid [All Fields])"



**Figur 15. Gjennomsnittsverdier for generelle symptomer ved baseline (Q1) og første (Q2) og andre oppfølging (Q3) i MUPS-kohorten. Gjennomsnittlig score ved andre oppfølging er estimert ved bruk av linear mixed models.**



**Figur 16. Gjennomsnittsverdier for symptomer ved baseline (Q1), første (Q2) og andre oppfølging (Q3) i Frisk-kohorten. Gjennomsnittlig score ved andre oppfølging er estimert ved bruk av linear mixed models.**

## 11. Vedlegg

### 11.1. Spørreskjema