

Helseeffekter av å fjerne amal- gamfyllinger hos personer med subjektive helseplager

Prosjektplan for systematisk oversikt

Sammendrag

Noen personer med amalgamfyllinger i tenene rapporterer helseplager som de mener kan tilskrives amalgamfyllingene. Vi vil utarbeide en systematisk oversikt om helseeffektene av å fjerne amalgamfyllinger hos personer med helseplager knyttet til amalgamfyllingene. Funn fra denne kunnskapsoppsummering vil bli del av informasjonen brukt til revidering av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer for utredning og behandling ved mistanke om bivirkninger fra odontologiske biomaterialer.

Vi gjennomfører et systematisk litteratursøk etter kontrollerte studier som undersøker effekt og sikkerhet ved fjerning av amalgamfyllinger sammenlignet med ingen fjerning hos personer med helseplager knyttet til amalgamfyllingene. Utfall er alle helseutfall unntatt lesjoner i munnen.

To medarbeidere leser uavhengig av hverandre tittel og sammendrag av innhentede referanser, og deretter mulige relevante studier i fulltekst, etter våre forhåndsdefinerte inklusjonskriterier. Vi vurderer risiko for systematiske skjevheter av inkluderte studier og utfører metaanalyser dersom flere studier er sammenlignbare. Vi vurderer tilliten til kunnskapsgrunnlaget med GRADE-metoden.

Tittel: Helseeffekter av å fjerne amalgamfyllinger hos personer med subjektive helseplager

Prosjektplan for systematisk oversikt

Oppdragsgiver:
Helsedirektoratet

Bestillingsdato: 20.03.2024

Leveringsfrist: 06.09.2024

Team:

Jose Meneses (teamleder)
Liv Giske
Gunn Vist
Gyri Hval
Linn Kleven
Omid Saadatfard

Fagfeller:

Ingeborg B. Lidal, seniorrådgiver, FHI
Håkon Valen, forsker, FHI
Ellen Bruzell, seniorforsker, NIOM
Lars Björkman, forskningsleder, NORCE

Godkjent av:

Hilde Risstad, avdelingsdirektør, FHI
Rigmor Berg, avdelingsdirektør og konstituert fagdirektør, FHI

Summary

Some people with amalgam fillings report health problems that they attribute to the amalgam fillings. We will conduct a systematic review of the health effects of removing amalgam fillings in people with health problems related to amalgam fillings. Findings from this review will be part of the information used to revise existing national guidelines for the assessment and treatment of suspected adverse effects from dental biomaterials.

We will conduct a systematic literature search for controlled studies addressing the effects and safety of removing amalgam fillings compared with no removal/ replacement in people with health problems associated with amalgam fillings. All health outcomes are of interest except for oral contact reactions.

Two reviewers will independently read the titles and abstracts of the references retrieved, and then any relevant studies in full text, according to our pre-defined inclusion criteria. We will assess the risk of bias of included studies and conduct meta-analysis if studies are comparable. We will assess the confidence in the evidence using the GRADE approach.

Title:
Health effects of removing amalgam fillings in people with subjective health problems

Protocol for systematic review

Commissioner:
The Norwegian Directorate of Health

Commissioned date: 20.03.2024

Due date: 06.09.2024

Team:
Jose Meneses (team leader)
Liv Giske
Gunn Vist
Gyri Hval
Linn Kleven
Omid Saadatfard

Peer reviewers:
Ingeborg B. Lidal, senior advisor, NIPH
Håkon Valen, researcher, NIPH
Ellen Bruzell, seniorforsker, NIOM
Lars Björkman, forskningsleder, NORCE

Approved by:
Hilde Ristad, Department Director, NIPH
Rigmor Berg, Department Director and acting Specialist Director, NIPH

Oppdrag

Folkehelseinstituttet (FHI) fikk 20.03.2024 i oppdrag av Helsedirektoratet å utarbeide en systematisk kunnskapsoppsummering om helseeffekter (både forbedringer og forverringer) -og bivirkninger- ved fjerning av amalgamfyllinger hos personer med helseplager som de mener kan tilskrives amalgamfyllingene. Formålet med denne kunnskapsoppsummeringen er å informere arbeidet i forbindelse med revidering av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer for utredning og behandling ved mistanke om bivirkninger fra odontologiske biomaterialer.

Innledning

Beskrivelse av problemet

Dentalt amalgam er et materiale som har blitt brukt til å reparere tenner ved karies/tannråte. Den mest vanlig brukte i Norge består av kvikksølv som er blandet med en legering der hovedbestanddelen er sølv og tinn. Andelen kvikksølv i blandingen som fylles i tannen er omtrent 50 % (vekt) (1;2). På grunn av det høye innholdet av kvikksølv, estetikk og forurensende egenskaper, har bruken av amalgam i tannbehandling vært omstridt (3).

Kvikksølv er et meget giftig grunnstoff som kan gi forgiftninger ved kontakt og innånding (4). Forgiftninger med metallisk kvikksølv kan gi skader på sentralnervesystemet og nevrologiske og psykologiske forstyrrelser. For organiske kvikksølvforbindelser (dannes fra metallisk kvikksølv og uorganisk kvikksølv av bakterier i hav- og innsjøsedimenter), særlig metylkvikksølv, kan forgiftninger gi blant annet tretthet, hodepine, parestesier, ataksi, døvhhet, kognitive forstyrrelser og synsforstyrrelser (5).

Noen personer rapporterer ulike helseplager som de knytter til amalgamfyllingene. I Musial (2016) angis generelle helseplager som tretthet/utmattelse, svimmelhet, psykiske symptomer (konsentrasjonsproblemer og angst), smerter (muskel-skjelettsmerter, kjeve-/tenner-/ansiktssmerter) samt symptomer og lesjoner i munnhulen inkludert kontaktallergier som plager som tilskrives amalgamfyllingene (6). I 2006 utarbeidet Kunnskapssenteret for helsetjenesten rapporten «Helseeffekt av å skifte ut amalgamfyllinger ved mistanke om plager eller helseskader fra amalgam» (1). Forfatterne fant ingen studier med kontrollgrupper om effekten av fjerning av amalgamfyllinger hos pasienter med helseplager. De fant at dersom man sammenliknet med en frisk gruppe personer, rapporterte pasienter med helseplager (som de mente knyttet seg til amalgamfyllingene) bedring i helseplager etter fjerning av fyllingene, men fremdeles opplevde flertallet at alvorlighetsgraden av helseplagene var høy og at de hadde større helseplager enn friske personer (1). Studiene som omhandlet lesjoner (sår) i munnslimhinnen som kom i kontakt med amalgamfyllinger indikerte at amalgamfyllinger kunne være årsak til disse lesjonene. For lesjoner som strakk seg utover og utenfor kontaktområdet i munnslimhinnen, var mål på sammenheng mindre tydelige (1).

Beskrivelse av tiltaket

Tannfyllinger som har inneholdt kvikksølv til å reparere karies/tannråte har blitt brukt siden 17- og 1800-tallet. Disse tidlige fyllingsmaterialene var forbundet med bivirkninger. Etter hvert ble fyllingsmaterialet forbedret, og i 1856 ble amalgam som fyllingsmateriale erklært som trygt (1). I Norge har det vært en nedgang i bruk av amalgam fra 1995. I retningslinjene fra 2003 står det at amalgam vanligvis ikke skal være førstevalget, begrenses mest mulig av hensyn til miljøet og mulige helseskader samt unngås hos gravide (7). I 2008 ble amalgam forbudt som tannrestaureringsmateriale på grunn av miljøhensyn (8). Forbudet ble utvidet til å gjelde alle kvikksølvholdige materialer, inkludert amalgam, som en del av et bredere miljøregelverk (9). De nordiske helsemyndighetene har begrenset bruk av amalgamfyllinger siden begynnelsen av 2000-tallet (7;10-12). Tiltaket for å bedre helseplagene hos pasientene har vært å fjerne amalgamfyllingene og erstatte dem med ulike plastkomposittmaterialer eller andre fyllingsmaterialer (1). Etter innsetting eller utskifting av amalgam er det rapportert at utskiflingen av kvikksølv øker midlertidig for deretter å bli varig redusert. Det har ikke blitt funnet endring i nyrenes funksjon målt ved glomerulær filtrasjonsrate (glomerular filtration rate) ved utskifting av fyllinger hos friske personer (1).

Hvorfor det er viktig å utføre denne kunnskapsoppsummeringen

De helsemessige konsekvensene ved bruk av dentalt amalgam som fyllingsmateriale er fortsatt under utredning. Den terapeutiske bruken av amalgam ble kritisert helt tilbake til 1897 (13) og ble forbudt i Norge fra 2008. Det er fortsatt uenighet om amalgamfyllinger påvirker helsen (14). De fleste kontrollerte studier som er publisert på feltet har vært observasjonsstudier der personer med amalgamfyllinger med helseplager de mener kan tilskrives amalgamfyllingene har blitt sammenlignet med personer som ikke tilskriver helseplagene amalgamfyllingene eller med personer fra den generelle befolkningen (1;15;16).

I desember 2022 besluttet retningslinjestyret i Helsedirektoratet å revidere den nasjonale faglig retningslinje for utredning og behandling ved mistanke om bivirkninger fra odontologiske biomaterialer (IS-1481) som ble publisert i 2008 (17). Derfor er det behov for å utarbeide en systematisk kunnskapsoppsummering over helseeffekter (både forbedringer og forverringer), inkludert bivirkninger, av fjerning av amalgamfyllinger hos personer med subjektive helseplager som de tilskriver amalgamfyllingene sammenlignet med å ikke fjerne amalgamfyllingene. I denne sammenheng er lichenoid kontaktlesjoner utenfor problemstillingen og oppdraget da årsak og behandling er ansett som kjent. Personer som vurderes for fjerning av amalgamfyllinger blir først utredet hos lege for om det kan være andre årsaker til helseplagene før de kommer tilbake til tannlege.

Helsedirektoratet har gitt FHI i oppdrag å utarbeide en systematisk oversikt over denne problemstillingen. Funnene fra denne systematiske oversikten vil gi et oppdatert forskningsbasert dokumentasjonsgrunnlag for å understøtte transparente og kunnskapsbaserte beslutninger.

Mål og problemstilling

Hensikten med denne systematiske oversikten er å undersøke effektene av å fjerne amalgamfyllinger (trekke tann eller skifte ut) sammenlignet med ingen fjerning hos personer med helseplager knyttet til amalgamfyllinger. Funnet fra denne kunnskapsoppsummeringen vil informere arbeidet i forbindelse med revidering av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer for utredning og behandling ved mistanke om bivirkninger fra odontologiske biomaterialer.

Metode

Vi vil utføre en systematisk oversikt om helsekonsekvensene av å fjerne amalgamfyllinger fra tennene hos personer som har helseplager som tilskrives amalgamfyllingene. Vi følger anbefalinger fra Folkehelseinstituttets metodehåndbok «Slik oppsummerer vi forskning» (18) og Cochrane Handbook (19).

I teamet som arbeider med kunnskapsoppsummeringen deltar Omid Saadatfard, som er ansatt i Helsedirektoratet og for tiden på hospiteringsavtale for å bidra inn i denne systematiske oversikten hos Folkehelseinstituttet. Vi mener dette ikke utgjør en interessekonflikt, da han ikke skal delta i utarbeidelsen av den delen av retningslinjene der denne oversikten skal benyttes som informasjonskilde når han er tilbake i Helsedirektoratet.

Inklusjonskriterier

Vi har følgende inklusjonskriterier:

Populasjon	Personer med subjektive helseplager uten kjent årsak og som tilskriver plagene amalgamfyllingene. Dersom vi finner studier som inkluderer både personer som fjerner for første gang og personer som allerede har fjernet noen amalgamfyllinger tidligere, så vil vi vurdere subgruppeanalyser.
Intervensjon, tiltak, eller eksponering	Fjerning av amalgamfyllinger (både fjerning av tann og erstatning av amalgamfylling med annet materiale).
Sammenligning	Amalgamfyllinger som ikke fjernes.
Utfall	Alle helseutfall (både forbedringer og forverringer) inkludert livskvalitet og smertesyntomer.
Studiedesign	Kontrollerte studier* Ingen begrensninger på oppfølgingstid
Publikasjonsår	Ingen begrensning
Land/Kontekst	Ingen begrensning
Språk	Vi vil kun inkludere studier som er skrevet på engelsk, norsk, dansk eller svensk

* Vi vil også søke etter systematiske oversikter, de vi finner vil vi sjekke om har funnet relevante kontrollerte studier som ikke vi selv har funnet.

Vi inkluderer ikke-randomiserte studier fordi dokumentasjon om tiltaket fra randomiserte studier er mangelfull. Med hensyn til resultatene fra ikke-randomiserte studier vil vi være forsiktig med å antyde kausalitet.

Eksklusjonskriterier

Vi vil ekskludere følgende typer studier og publikasjoner:

- Personer som har lichenoidale kontaktlesjoner i munnslimhinnen er ikke med i denne oversikten. Dette fordi det ble spesifisert i bestillingen at det ikke er del av oppdraget fordi årsak og behandling er ansett som kjent per i dag.
- Studier uten kontrollgruppe samt før-og-etter-studier der samme person vurderes som sin egen kontroll.
- Ikke-systematiske oversikter. Systematiske oversikter vil kun bli brukt som mulig kilde til identifisering av potensielt relevante studier.

Metodiske utfordringer ved dette forskningsspørsmålet

Personer med helseplager som de tilskriver amalgamfyllingene utgjør en blandet populasjon.

En generell utfordring med humane studier er det som kalles placeboeffekten (20) der pasientens forventninger til effektiv behandling kan medføre symptombedring (et positivt resultat), selv om de har fått en ikke-aktiv behandling slik som en sukkerpille. I tillegg til placeboeffekten har vi også noceboeffekten (21), dvs. en forverring av symptomer som skyldes pasientens negative forventninger til en behandling – for eksempel å komme i en kontrollgruppe.

Standard forskningsmetode for å redusere effekten av placebo og nocebo, er at det holdes skjult for studiedeltakerne hvem som får hvilken behandling eller som i dette tilfelle hvem som får behandling og hvem som er i kontrollgruppen. Det er det vi kaller blinding. I vårt tilfelle er det imidlertid ikke mulig å skjule for pasienten om de får fjernet sine amalgamfyllinger eller ikke. Subjektive og selvrapporterte utfallsmål er utsatt for påvirkning fra både placebo- og noceboeffekten, spesielt når det ikke er mulig å blinde for intervensjon (22). Det er heller ikke uvanlig at det er høyere frafall i kontrollgruppen, dvs. at personer som ikke får aktiv behandling, og vet det (ikke er blindet), oftere trekker seg fra studier. For å redusere placebo-/noceboeffekten er det behov for lang oppfølgingstid fordi man antar at placeboeffekt avtar over tid (22).

Det beste studiedesignet for å vurdere effekten av en behandling er ansett å være en randomisert kontrollert studie (RCT) (19). Da blir pasientene som kvalifiserer for begge/alle behandlingene eller både behandling (fjerning av amalgamfyllinger) og kontrollgruppe (ikke fjerning av amalgamfyllinger) tilfeldig fordelt til gruppene. Randomisering løser ikke utfordringen med at det er umulig å utføre en blindet studie. Mangel

på mulighet til å utføre en blindet studie vil gjelde for alle studiedesign. Men randomisering er per nå den beste metoden vi har for å få mest mulig sammenlignbare studiepopulasjoner. Fordelen med randomisering er at vi får likere grupper med tanke på bakgrunnsvariabler som sosioøkonomisk status, alder og kjønn samt bakgrunnsvariabler vi ikke er klar over kan ha påvirkning, og som kan påvirke selvrapporterte utfallsmål.

For å redusere/unngå noceboeffekten (21) har det vært foreslått å sammenligne med personer som ligner, men som ikke oppfyller alle kriteriene for inklusjon av populasjon (personer som har lignende helseplager, men som ikke tilskriver dem amalgamfyllinger som årsak til helseplagene, og dermed ikke vil bli skuffet over mangel på fjerning av fyllinger). Utfordringen da blir at eventuell forskjell (eller mangel på forskjell) kan skyldes forskjell mellom populasjonene heller enn forskjell i behandling. Det blir svært vanskelig å tyde resultatene. Derfor er det viktig at alle personene i en sammenligning tilhører samme populasjon.

Når det er vanskelig å utføre gode kontrollerte studier er det flere som lener seg mot før- og etter-studier. Dette er studier som i mange tilfeller kan gi mye og nyttig informasjon. Men der man ønsker å undersøke forskjell mellom behandlinger eller tiltak sammenlignet med å ikke gi tiltak, da har man ikke sammenligningsgrunnlag i en før- og etter- studie, og vet ikke hvordan det går med de personene/pasientene som ikke mottar tiltaket. Derfor er ikke før- og etter- studier egnet til å besvare spørsmål om effekt.

Litteratursøk

Søk i databaser

Bibliotekar Gyri Hval vil oppdatere søket fra 2005 som ble utført for Håheim (2006) (1) i kildene FHI fortsatt har tilgang til. Håheim (2006) har bredere inklusjonskriterier enn denne oppdateringen, og oppdateringssøket vil derfor ikke inneholde søketermene som ikke er relevante for inklusjonskriteriene våre. Søket vil inneholde relevante kontrollerte emneord, tekstord og avgrensninger som gjenspeiler inklusjonskriteriene. En annen bibliotekar (Marit Johansen) vil fagfelleverdure søkestrategien. Søket avsluttes etter planen i mai 2024 og vil inkludere søk i følgende databaser:

- Medline
- Embase
- CRD
- Epistemonikos
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cinahl
- Swemed
- Web of Science

Vi vil også søke etter pågående studier i

- clinicaltrials.gov
- WHO ICTRP

Søk i andre kilder

Med utgangspunkt i inkluderte studier fra søkene beskrevet over, vil vi også utføre et søk i datasettet OpenAlex (23) etter lignende studier, og studier som enten inkluderte studier har sitert eller som siterer de inkluderte studiene. I tillegg vil vi gå gjennom inkluderte og ekskluderte studier i relevante systematiske oversikter vi eventuelt identifiserer.

Utvelging av studier

To og to prosjektmedarbeidere (Jose Meneses, Liv Giske, Gunn Vist, Gyri Hval og Omid Saadatfard) vil gjøre uavhengige vurderinger (screening) av titler og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene. Vi vil bruke maskinlæringsfunksjonen «Priority screening» i det elektroniske verktøyet EPPI-Reviewer (24) for å gjøre vurderinger av titler og sammendrag mer effektivt. Enkelt sagt betyr maskinlæring at vi tar i bruk algoritmer som gjør at programvaren er i stand til å lære fra og utvikle sin beslutningsstøtte basert på empiriske data som vi fører den med. Referanser som algoritmen beregner som mest relevante blir skjøvet frem i køen og vurdert først. På denne måten kan vi få et raskere overblikk over hvor mange referanser som muligens treffer inklusjonskriteriene våre. Ved en tydelig utflating av inklusjonskurven i programvaren endrer vi til at kun én prosjektmedarbeider vurderer de gjenstående referansene alene.

Vi vil pilotere inklusjonskriteriene på de 50 første studiene, for å sikre at prosjektmedarbeiderne har en felles forståelse av inklusjonskriteriene. Studiene som vi er enige om at er relevante, innhenter vi i fulltekst. To prosjektmedarbeidere gjør uavhengige vurderinger av fulltekstene opp mot inklusjonskriteriene for endelig inklusjon. Uenighet om vurderingene av titler/sammendrag og fulltekster løser vi ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Vi vil vurdere risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene ved hjelp av sjekklister. For ikke-randomiserte kontrollerte studier benytter vi JBI (The Joanna Briggs Institute) cohort (25); for randomiserte kontrollerte forsøk (RCTer) vil vi benytte Cochrane Risk of Bias v2 (26). Vurderinger av risiko for systematiske skjevheter kan påvirkes av om de relevante og rapporterte utfallene er subjektive utfall (som for eksempel vurdering av graden av smerte/ ubehag) eller objektive (for eksempel konsentrasjon i en blodprøve).

To prosjektmedarbeidere (Jose Meneses, Liv Giske, Gunn Vist, Gyri Hval og Omid Saadatfard) gjør disse vurderingene uavhengig av hverandre. Uenighet om vurderingene vil vi løse ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider.

Uthenting av data

Én prosjektmedarbeider henter ut data fra de inkluderte studiene og en annen kontrollerer dataene opp mot de aktuelle publikasjonene. Ved uenighet vil vi konferere med en tredje prosjektmedarbeider for å bidra til enighet. Vi vil bruke et pilotert datauthentingsskjema.

Vi vil hente ut følgende data fra de inkluderte studiene: full referanse, land, årstall for studien, studiedesign, antall inkluderte personer i hver sammenligningsgruppe, informasjon om populasjonene, beskrivelse av antall fyllinger og metode for fjerning av amalgam, inklusive informasjon om tidligere fjerning av amalgamfyllinger, oppfølgings-tid, informasjon om utfallsmålene og målemetodene samt informasjon om kontekst og eventuelle justeringer foretatt i analysene.

Analyser

Effektestimater

Vi bruker relative effektestimater direkte fra de inkluderte studiene. Dersom studiene rapporterer data på andre måter, f.eks. i figurer eller grafer, henter vi ut tilgjengelig data og, når mulig, bruker vi standardmetoder for å imputere relative effektestimater som kan brukes i meta-analyser. Når både justerte og ujusterte effektestimater er rapportert i studiene, benytter vi i hovedsak justerte effektestimater, fordi det statistisk sett er å foretrekke.

For dikotome utfall beregner vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI). For kontinuerlige utfall målt med like målemetoder beregner vi gjennomsnittsforskjeller (mean difference; MD) med 95 % KI. For kontinuerlige utfall målt med ulike målemetoder beregner vi standardiserte gjennomsnittsforskjeller (standardised mean difference; SMD) med 95 % KI. SMD tilsvare Hedges g, som ofte tolkes på følgende måte: liten effektstørrelse = 0,2, medium effektstørrelse = 0,5 og stor effektstørrelse = 0,8.

Når det er mulig beregner vi også RR, MD og SMD med 95 % KI for studier der forskerne ikke har oppgitt disse selv.

Metaanalyser

Vi vil sammenstille resultatene fra inkluderte studier i metaanalyser når det er mulig og statistisk forsvarlig. Det vil si at studiene må oppgi nødvendig data og være tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, tiltak, sammenlikning, utfallsmål, og ev. forvekslingsfaktorer som studien har justert for.

Ettersom vi ikke kan forvente at populasjoner, tiltak og utfall er identiske i de inkluderte studiene bruker vi random effekt-modell i metaanalysene. I en random effekt-modell antar man at det ikke finnes én sann effekt, men at studiene hver for seg kan vise

litt ulik effekt, og at vi finner en gjennomsnittlig effekt. Vi presenterer et balansediagram (forestplot) og samlet effektestimater for hver metaanalyse.

Vi vil vurdere å utføre sensitivitetsanalyser («hva om»-analyser) for å undersøke om resultatene er følsomme med hensyn til om det er første gang amalgamfyllinger er blitt fjernet (eller om noen amalgamfyllinger også er fjernet tidligere), antall amalgamfyllinger, og risiko for skjevheter. Det betyr at vi gjentar metaanalysen uten resultatene fra én eller flere studier. En subgruppeanalyse er en analyse som deler studiene inn i grupper, f.eks. geografisk region, for å undersøke om effekten er ulik i ulike subgrupper. Vi vil presentere balansediagram og samlet effektestimater for hver subgruppe.

Vi vil vurdere statistisk heterogenitet mellom studiene i metaanalysene ved å undersøke CI , I^2 og χ^2 .

Alle analyser og beregninger blir utført i programvaren RevMan 5 (27).

Narrative analyser

Når det ikke er forsvarlig å utføre metaanalyser vil vi analysere resultatene narrativt iht. SWiM-retningslinjen (28). Den narrative syntesen beskriver de samlede resultatene, retningen og størrelsen på effektestimater for de viktigste utfallene i tabeller.

Vurdering av tillit til resultatene

Med vurdering av tillit til resultatene, mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er. For å vurdere tillit til dokumentasjonen vil vi bruke GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (29) og det digitale verktøyet GRADEpro (30). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, moderat, lav, svært lav. Kategoriene defineres slik:

Høy tillit	⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten
Moderat tillit	⊕⊕⊕○	Vi har moderat tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker ofte uttrykket <i>trolig</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Lav tillit	⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker ofte uttrykket <i>muligens</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Svært lav tillit ⊕○○○

Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten. Vi bruker ofte uttrykket *uklart/usikkert* for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Vi bruker studiedesign som utgangspunkt og vurderer så åtte kriterier for å komme fram til grad av tillit til dokumentasjonen. Fem kriterier som kan resultere i nedgradering: risiko for systematiske skjevheter (risk of bias), grad av konsistens/overensstemmelse mellom resultatene (consistency), sparsomme data/presisjon av data (precision), direktehet (directness) og formidlingsskjevhet (publication bias). Tre kriterier som kan resultere i oppgradering: stor effekt, dose-respons-sammenheng og der alle forvekslingsfaktorer vill indikere motsatt effekt.

Prosjektgruppen vurderer tilliten til resultatene sammen. Uenighet om vurderingene løser vi ved diskusjon.

Flere beskrivelser av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt og medarbeidere (29) og www.gradeworkinggroup.org.

Helseøkonomi

En helseøkonom (Linn Kleven) vil beskrive de viktigste kjennetegnene, implikasjonene for den lokale konteksten og de metodologiske svakhetene ved de økonomiske evalueringene som kan bli identifisert i litteratursøkene. Ingen full økonomisk analyse vil bli gjennomført.

Andre vurderinger

Problemstillingen angår helseeffekter og bivirkninger ved fjerning av amalgamfyllinger hos personer med helseplager som relateres til amalgamfyllinger. Siden det ikke er en del av oppdraget og følgelig heller ikke problemstillingen, vurderer vi ikke juridiske eller miljø-konsekvenser ved tiltaket. Vi vurderer heller ikke aspekter som aksept, likeverd, organisatoriske følger eller andre konsekvenser ved tiltaket. I en fremtidig beslutningsprosess vil det være viktig å også vurdere slike aspekter og konsekvenser, slik at beslutningen om tiltaket utgjør en samlet vurdering. Etiske problemstillinger ble grundig belyst og vurdert i metodevurderingen til Håheim og medarbeidere (1), vi vil kort referere til dette samt henwise til noe anerkjent litteratur på området.

Leveranser og publisering

Hovedleveranse

Hovedleveransen fra dette arbeidet vil være en systematisk oversikt i rapportform. Rapporten er først og fremst beregnet for å informere arbeidet i forbindelse med revidering av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer for utredning og behandling ved mistanke om bivirkninger fra odontologiske biomaterialer, men skal også kunne leses

av et bredt publikum. Rapporten skal skrives i et klart språk på norsk. Vi vil publisere rapporten sammen med en nyhetssak på www.fhi.no to uker etter oversendelse til oppdragsgiver. Vi åpner også for å publisere hele eller deler av rapportens innhold som en eller flere artikler i vitenskapelige tidsskrifter.

Delleveranser

Som delleveranser vil vi sende oppdragsgiver resultatet av hvert trinn i oppsummeringsprosessen som skissert i tidsplanen nedenfor.

Godkjent prosjektplan blir lagt ut på www.fhi.no sammen med en kort nettomtale av prosjektet.

Fagfelleevaluering av prosjektplan og rapport

To eksterne fagfeller, Ellen Bruzell (NIOM) og Lars Björkman (NORCE) og én intern fagfelle ved Folkehelseinstituttet, Ingeborg B. Lidal, fagfellevaluerer prosjektplanen.

Prosjektplan og prosjektrapport klareres av kontaktperson i ledelsen før de fagfellevalueres av de to eksterne og den interne fagfellen og før godkjenning av fagdirektør i Folkehelseinstituttets klynge for vurdering av tiltak.

Tidsplan

Startdato: 30.04.2024, dato for endelig avklaring av problemstilling og inklusjonskriterier.

Leveringsfrist: 06.09.2024, avtalt dato for oversendelse til oppdragsgiver.

<i>Trinn/delleveranse</i>	Fra dato	Til dato
<i>Utvikling av prosjektplan</i>	30.04.2024	17.06.2024
<i>Litteratursøk</i>	10.05.2024	22.05.2024
<i>Utvelging av studier</i>	21.05.2024	07.06.2024
<i>Vurdering av risiko for skjevheter</i>	07.06.2024	14.06.2024
<i>Uthenting av data</i>	17.06.2024	21.06.2024
<i>Analyser</i>	21.06.2024	28.06.2024
<i>Vurdering av tillit til resultatene</i>	01.07.2024	02.07.2024
<i>Rapportutkast</i>	03.07.2024	26.07.2024
<i>Fagfelleevaluering</i>	29.07.2024	15.08.2024
<i>Godkjenning</i>	16.08.2024	30.08.2024
<i>Oversendelse oppdragsgiver</i>	02.09.2024	03.09.2024
<i>Publisering</i>	06.09.2024	06.09.2024

Tiltak ved ev. forsinkelse

Hvis det oppstår forhold som utgjør en risiko for at leveringsfristen ikke kan overholdes, som f.eks. uforutsett langtidsfravær blant prosjektmedarbeiderne, et større antall

søketreff (> 10,000 treff) eller inkluderte studier (> 5 inkluderte studier) enn rammene for prosjektet tillater å håndtere, eller andre forhold, vil ett eller flere av følgende tiltak være aktuelle:

- Økt bemanning innenfor den avtalte rammen av månedsverk
- Erstatte prosjektmedarbeidere ved fravær/sykdom
- Ytterligere avgrensninger i inklusjonskriterier (etter avtale med oppdragsgiver)
- Forlengelse av leveringsfristen (etter avtale med oppdragsgiver)

Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier ved FHI

Håheim LL, Dalen K, Eide R, Karlsson S, Lygre GB, Lyngstadaas SP, Nordmo AM. Helseeffekt av å skifte ut amalgamfyllinger ved mistanke om plager eller helseskader fra amalgam: metodevurdering. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2006. Rapport nr 10: 82-8121-100-8; ISSN 1503-9544. [Helseeffekt av å skifte ut amalgamfyllinger ved mistanke om plager eller helseskader fra amalgam - FHI](#)

Steiro A, Strøm V, Hafstad E, Reinart LM, Helseeffekter ved bruk av tannkomposittmaterialer. Rapport fra Folkehelseinstituttet. 2016. Oslo: Folkehelseinstituttet 2016. [Helseskadelige effekter ved bruk av tannkomposittmaterialer. Systematisk oversikt \(fhi.no\)](#)

Hammerstrøm KT, Holte HH, Dalsbø TK, Vist GE, Steiro A, Lidal IB, Gundersen M, Reinart LM, Jamtvedt G. Kvikksølveksponering hos tannhelsepersonell. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 02 - 2011. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2011. [Kvikksølveksponering hos tannhelsepersonell - FHI](#)

Referanser

1. Håheim L, Dalen K, Eide R, Karlsson S, Lygre G, SP L, et al. Helseeffekt av å skifte ut amalgamfyllinger ved mistanke om plager eller helseskader fra amalgam. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2006. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/eldre/helseeffekt-av-a-skifte-ut-amalgamfyllinger-ved-mistanke-om-plager-eller-he/>
2. Tchounwou PB, Ayensu WK, Ninashvili N, Sutton D. Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health. *Environ Toxicol* 2003;18(3):149-75. DOI: 10.1002/tox.10116
3. Dunne SM, Gainsford ID, Wilson NH. Current materials and techniques for direct restorations in posterior teeth. Part 1: Silver amalgam. *Int Dent J* 1997;47(3):123-36. DOI: 10.1002/j.1875-595x.1997.tb00777.x
4. Store norske leksikon. Kvikksølv.[oppdatert 23. mai 2024; lest 13. juni 2024]. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/kvikks%C3%B8lv>
5. Først. Tungmetallforgiftninger.[lest 13. juni 2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.furst.no/analyse-og-klinikk/kliniske-problemstillinger/tungmetallforgiftninger>
6. 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. Tromsø: Nasjonalt forskningssenter innen komplementær og alternativ medisin - NAFKAM; 2016. Tilgjengelig fra: <https://nafkam.no/sites/default/files/2021-04/Sluttrappport-IMCR-studien.pdf>
7. Retningslinjer for bruk av tannrestaureringsmaterialer. Informasjon til tannhelsepersonell om bruk av materialer til restaurering av enkelttenner. Sosial- og helsedirektoratet 2003.
8. Kopperud SE, Staxrud F, Espelid I, Tveit AB. The Post-Amalgam Era: Norwegian Dentists' Experiences with Composite Resins and Repair of Defective Amalgam Restorations. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(4):441. DOI: 10.3390/ijerph13040441
9. Norwegian Ministry of the Environment . Amendment of Regulations of 1 June 2004 no 922 Relating to Restrictions on the Use of Chemicals and Other Products Hazardous to Health and the Environment. Norwegian Ministry of the Environment; Oslo, Norway: 2008.
10. Dentala material och hälsa. SOU 2003:53. Statens offentliga utredningar. Sverige. 2003.
11. STAKES. Rekommendation för material som användes inom reparativa tandvården. Finland: 1993. .
12. Hørsted-Bindslev P, Bindslev DA. Amalgam - lovgivning og anbefalinger. *Tandlægebladet* 2003;107:478-9.
13. Relyea GVN. Incidents in Office Practice. *Am J Dent Sci* 1897;31(2):76-7.

14. Kristoffersen AE, Alræk 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. DOI: 10.2174/1874210601610010739
15. 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(11):1422-34. DOI: 10.1111/joor.13080
16. Dobson ML, Cousins M. Can removal of amalgam restorations reduce health complaints in patients with medically unexplained physical symptoms? *Evid Based Dent* 2021;22(3):118-9. DOI: 10.1038/s41432-021-0190-2
17. Helsedirektoratet. Retningslinjer for utredning og behandling ved mistanke om bivirkninger fra odontologiske biomaterialer. Oslo: Helsedirektoratet; 2008. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/odontologiske-biomaterialer--utredning-og-behandling-ved-mistanke-om-bivirkninger/Nasjonal-faglig-retningslinje-om-bivirkninger-fra-odontologiske-biomaterialer.pdf/_attachment/inline/44122ce8-2076-4a26-b68c-ac87fc4b0d5e:5a077b28a486bf6493df6615a6afcc4e12cdb961/Nasjonal-faglig-retningslinje-om-bivirkninger-fra-odontologiske-biomaterialer.pdf
18. Slik oppsummerer vi forskning [Nettdokument]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 9. mai 2022; lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/ku/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/metodeboka/?term=>
19. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, MJ P, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane [lest]. Tilgjengelig fra: www.training.cochrane.org/handbook
20. Store norske leksikon. Placebo.[oppdatert 21. februar 2024; lest 13. juni 2024]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/placebo>
21. Store norske leksikon. Noceboeffekt.[oppdatert 19. mars 2024; lest 13. juni 2024]. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/noceboeffekt>
22. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;(1). DOI: 10.1002/14651858.CD003974.pub3
23. Priem J, Piwowar H, Orr R. OpenAlex: A fully-open index of scholarly works, authors, venues, institutions, and concepts. arXiv preprint arXiv:220501833 2022.
24. Thomas J, Graziosi S, Brunton J, Ghouze Z, O'Driscoll P, Bond M. EPPI-Reviewer: advanced software for systematic reviews, maps and evidence synthesis. London: EPPI-Centre. Social Science Research Institute, University College London 2022.
25. JBI. Checklist for cohort studies.[lest 10. mai 2024]. Tilgjengelig fra: [https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fjbi.global%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F2021-10%2FChecklist for Cohort Studies.docx&wdOrigin=BROWSELINK](https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fjbi.global%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F2021-10%2FChecklist%20for%20Cohort%20Studies.docx&wdOrigin=BROWSELINK)
26. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
27. RevMan 5 (Review Manager). Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
28. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *Bmj* 2020;368:l6890. DOI: 10.1136/bmj.l6890

29. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
30. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]: McMaster University and Evidence Prime Inc.[lest 8. mai 2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.gradepro.org/>