

Ny forskning om amalgam og helse*

Ny forskning viser at det kan finnes en sammenheng mellom amalgam og tegn på subklinisk neuropati. Dette er en viktig observasjon som kan ha betydning når risikoen for helseeffekter ved bruk av amalgam skal bedømmes.

Utredningen om tannrestaureringsmaterialer fra Statens helsetilsyn sammenfatter litteraturen om tannrestaureringsmaterialer og risikoen for bivirkninger med hovedvekt på amalgam (1). Som en følge av utredningen kom Sosial- og helsedirektoratets retningslinjer for bruk av tannrestaureringsmaterialer, og disse ble gjeldende 1. juli 2003 (2). Et av de viktige momentene i de nye retningslinjene er at amalgam ikke skal være førstevalg på noen indikasjon for fyllingsterapi. Siden retningslinjene kom, har det i vitenskapelige tidsskrifter blitt publisert flere nye studier om amalgamfyllingers mulige effekter på helse og neurologiske funksjoner. Målsettingen med denne artikkelen er å sammenfatte og kommentere noen av de nye studiene som er blitt publisert etter halvårsskiftet 2003, ettersom disse kan ha betydning når risikoen for helseeffekter ved bruk av amalgam som tannfyllingsmateriale skal bedømmes.

I en oversiktsartikkel publisert i det anerkjente tidsskriftet *New England Journal of Medicine*, ble blant annet kunnskapene om kvikksølveksponering fra amalgam og mulige helserisiko tatt opp. I oversiktsartikkelen fremholdes at det ikke finnes holdepunkter av betydning for skadelige helseeffekter fra amalgamfyllinger (3).

*Artikkelen er tidligere publisert i Tidende nr. 1, 2006, men på grunn av datatekniske problemer i trykkeprosessen var det oppstått feil med referansenummereringen i teksten. Artikkelen trykkes derfor på nytt.

Senere har blant annet en stor retrospektiv epidemiologisk studie om amalgam og helseeffekter blitt publisert (4). Studien er den hittil største i sitt slag, og forskerne studerte spesielt eventuelle sammenhenger mellom amalgamfyllinger og forekomster av multipl sklerose (MS), Alzheimer demens, kronisk tretthetssyndrom og andre sykdommer i nervesystemet samt nyresykdommer. I tillegg ble det fokusert på sammenheng mellom kvikksølveksponering og medisinske diagnoser basert på ICD-9 (International Classification of Diseases, Ninth Revision) klassifiseringen.

Grunnlaget for undersøkelsen (4) var 20.000 ansatte i forsvarset på New Zealand i perioden 1977 til 1997. De fleste, 84 %, var menn, og alle fikk uten kostnad tannlegebehandling via arbeidsgiveren. Det ble lagt ned et omfattende arbeid i å beregne eksponeringen i «amalgamflateår» for hvert individ. Dette ble gjort ved å regne ut hvor lang tid hver amalgamfylling (amalgamflate) hadde vært på plass i munnen, og bidratt til den totale eksponeringen. Da man mente at store okklusale fyllinger bidro mer til eksponeringen, ble disse vektet ved beregningen av amalgamflateår. Av de sykdomsdiagnoser som ble studert særskilt, hadde diagnosen MS noe forhøyet risiko assosiert med amalgam. Dette funnet var imidlertid ikke statistisk signifikant ($p = 0,06$). Det ble funnet en noe forhøyet, statistisk signifikant, risiko for to andre neurologiske sykdomsdiagnoser, *andre paralytiske syndromer* (ICD-9: 344) og *mononeurit i armer og mononeuritis multiplex* (ICD-9: 354), i sammenheng med amalgameksponering. Forskerne fant ingen sammenheng mellom amalgamflateår og kronisk tretthetssyndrom eller nyresykdommer. De konkluderte med at resultatene fra studien var generelt betryggende, da de ikke viste at det fantes en direkte kobling mellom amal-

gam og sykdom. Det kreves imidlertid ytterligere studier for å avgjøre hvorvidt utviklingen av MS skulle kunne kobles til eksponering fra amalgamfyllinger. En oppfølging av den undersøkte gruppen når gjennomsnittsalderen i gruppen blir høyere vil også gi muligheter til å undersøke sykdommer som er vanlig blant eldre.

Kommentar

Studien er den hittil største som belyser sammenhengen mellom amalgam og helseproblemer i en befolkningsgruppe. Forskerne har benyttet «amalgamflateår» som eksponeringsmål, fremfor å registrere antall amalgamfyllinger eller antall amalgamflater ved et gitt tidspunkt. Bruken av amalgamflateår som mål på eksponering gir sannsynligvis et bedre bilde av den totale eksponeringen fra amalgamfyllinger over tid. Vanligvis er det nettopp den totale dosen over tid som har størst betydning for en mulig skadelig effekt.

Når det gjelder de to neurologiske tilstandene hvor det ble funnet en noe forhøyet risiko assosiert med amalgam, skriver forfatterne at de bedømmer dataene som usikre, men at deres resultater kan danne grunnlag for en hypotese.

Et annet interessant funn i studien er et statistisk signifikant økt antall av diagnosen «andre dårlig definerte og ukjente årsaker til sykdom og død» (ICD-9 kode 799) assosiert med høy eksponering for amalgam. Årsaken til dette diskuteres i artikkelen, og forskerne skriver at de ikke finner individer med kronisk tretthetssyndrom i denne gruppen. Etter å ha kontaktet en av forfatterne (Bates, skriftlig personlig kommunikasjon) ble det klarlagt at av de totalt 20 tilfellene med koden ICD 799 var de fleste (13 av 20) klassifisert i undergruppen 799.9 (andre ukjente og uspesifiserte årsaker), to pasienter i 799.8 (andre dårlig definerte

tilstander) og fem i 799.1 (respirasjonsstans). Da de to førstnevnte undergruppene innbefatter upresise tilstander, kan man ikke dra noen konklusjon om en mulig årsakssammenheng mellom eksponering fra amalgam og de nevnte diagnosene. Et annet viktig funn var at det ikke fantes evidens for en sammenheng mellom amalgam og forekomst av symptomer (blant annet generelle symptomer, symptomer fra nervesystem, muskler, skjelett, hud, hode og hals; ICD-9 kode 780–789).

Forskerne har valgt å presentere resultatene for sammenslåtte grupper av sykdommer i tillegg til spesifikke diagnosekoder for nevrologiske og psykiatriske sykdommer. Dette gir et godt og overordnet bilde av situasjonen, men ved å slå sammen grupper av sykdommer er det mulig å overse enkelt-diagnoser hvor det kunne finnes en sammenheng mellom sykdom og eksponering for amalgam. En risiko ved å presentere resultatene for alle diagnosekodene, er at man på grunn av tilfældigheter kan få statistisk signifikante sammenhenger uten at det foreligger noen virkelig årsakssammenheng.

Bare 16 % av deltakerne i denne undersøkelsen var kvinner, og resultatene fremlegges bare sammenslått for kvinner og menn. Det er derfor ikke mulig å se om det er forskjeller i resultatene for kvinner og menn, og det er således mulig å overse eventuelle sammenhenger mellom eksponering for amalgam og sykdom som eventuelt bare finnes blant kvinner. I artikkelen diskuterer forskerne også problemet med at de fleste deltagerne i studien var relativt unge. Man kunne derfor ikke studere sykdommer som rammer eldre som Alzheimer demens og Parkinsons sykdom, da antallet pasienter med slik sykdom var for lite.

På tross av de spørsmålsteget vi har satt, er studien en av de mest informative hittil når det gjelder eventuelle sammenhenger mellom eksponering fra amalgamfyllinger og sykdomsforekomster i store befolkningsgrupper.

Amalgameksponering og neurologisk funksjon

En annen interessant og viktig studie er gjort av Kingman og medarbeider (5) på

en gruppe militært personell i USA. Det er tidligere publisert data om kvikksølvkonsentrasjon i urin i relasjon til eksponering fra amalgam for denne gruppen (6). Målsettingen med studien var å finne en mulig sammenheng mellom eksponering fra amalgam og effekter på nervesystemet (prevalens av neurologiske tegn som dårlig koordinasjon, tremor, reflekser og tegn på nedsatt sensibilitet). Terskel for å føle vibrasjoner ble også målt, da en forhøyet terskel kan være tegn på subklinisk og eventuell klinisk neuropati. De nevnte variablene ble valgt da de er gode markører for klinisk relevant neurologisk dysfunksjon som er assosiert med yrkeseksponering for elementært kvikksølv.

Gruppen som ble studert, var hentet fra *Air Force Health Study (AFHS) of Vietnam veterans*. AFHS er primært rettet på å studere helseeffekter hos militært personell som benyttet ugressmidler med blant annet innhold av dioksin, men undersøkelsen omfattet også registrering av amalgamfyllinger. Resultatene i amalgamstudien baseres på 1663 individer, alle menn, inndelt i en kontrollgruppe (n=986), og en gruppe som tidligere var blitt eksponert for dioksin i Vietnam (n=677). Det ble registrert kliniske neurologiske funn, sensorisk vibrotaktil terskel (måle hvor svake vibrasjoner i stortåen som pasienten kan oppfatte) og tegn på perifer neuropati. Resultatene viste ingen signifikante sammenhenger mellom amalgameksponering og kliniske tegn på neurologisk skade. Det ble imidlertid funnet en statistisk signifikant sammenheng mellom amalgameksponering og vibrotaktil terskel. Analysen ble gjort separat for individer med og uten diabetes siden diabetes kan gi neuropati. I gruppen av individer uten diabetes (n=1382) fant man en signifikant høyere terskel for vibrotaktil respons hos dem med 24–61 amalgamflater sammenliknet med referansegruppen med 0–7 amalgamflater. En test for trend viste en signifikant lineær trend ($p=0.005$), det vil si at terskelen for vibrotaktil respons økte med økt eksponering for amalgam innen hele gruppen (n=1382). Funnet av den subkliniske effekten på vibrotaktil respons i pasi-

entgruppen med 24–61 amalgamflater var ikke assosiert med symptomer, kliniske tegn på neuropati eller noe annet tegn på skade. Forfatterne skriver at de ikke fant noen sammenheng mellom amalgameksponering og neurologiske tegn eller kliniske tegn på perifer neuropati, og at deres funn ikke støtter hypotesen om at amalgam gir skadelige, kliniske neurologiske effekter.

Kommentar

I denne studien fant man en statistisk signifikant sammenheng mellom høyt antall amalgamflater og subklinisk neuropati. I gruppen av individer med mye amalgam (24–61 amalgamflater) var terskelen for vibrotaktil stimulans høyere enn i referansegruppen (0–7 amalgamflater). Hos diabetikere fant man også forhøyet terskel for vibrotaktil stimulans, og effekten av amalgam var mindre enn effekten av diabetes. Dette er en viktig observasjon som muligens kan være med på å forklare assosiasjonen mellom amalgam og neuritt i artikkelen av Bates og medarbeider (4).

I den statistiske analysen hadde man kontrollert for en rekke potensielle forvekslingsvariabler, såkalte confounders (alder, antall tenner, eksponering for dioksin, røking, yrke, body mass indeks, tygging av tyggegummi og alkoholbruk). Man hadde også analysert samspill mellom variabler, og på bakgrunn av disse analysene ble individer med og uten diabetes studert separat. Det er velkjent at tygging av tyggegummi øker frigivelsen av kvikksølv fra amalgam, og det kunne derfor vært nyttig å bruke kvikksølvkonsentrasjon i urin som eksponeringsvariabel i supplerende analyser. Kvikksølvkonsentrasjon i urin avspeiler den seneste tidens eksponering for uorganisk kvikksølv (deriblant kvikksølv fra amalgam), og en slik analyse kunne ha blitt brukt for å validere funnene. En viktig begrensning i denne studien var at ingen kvinner var inkludert.

Andre studier

En studie om forandringer av fysiske og mentale symptomer hos pasienter som ønsket og fikk amalgamutskiftning grunnet helseproblemer, er blitt publi-

sert av en gruppe norske forskere (7). Pasientene som fikk skiftet ut alle sine amalgamfyllinger, ble sammenliknet med pasienter med kroniske sykdommer rekruttert fra en allmennmedisinsk klinikk med komplementær medisinsk holdning/filosofi og en ordinær allmennmedisinsk klinikk. I tillegg hadde man med en gruppe pasienter uten helsebæsvær relatert til tannfyllinger fra en ordinær tannklinikk. De pasienter som skiftet ut amalgam, rapporterte redusert fysisk og mental symptombelastning sammenliknet med før utskiftningen, men reduksjonen gikk bare ned til det nivå pasienter med kroniske medisinske sykdommer hadde rapportert. På grunn av at kontrollgruppene ikke direkte kunne sammenlignes med studiegruppen, kan man ikke dra noen generelle konklusjoner om årsaken til den reduserte symptombelastningen fra denne studien. En del andre metodologiske problemer i studien har blitt diskutert tidligere (8, 9).

Ved Bivirkningsgruppen pågår en klinisk kontrollert studie der 20 tilfeldig utvalgte pasienter får alle amalgamfyllingene skiftet ut med andre materialer (10). Pasientene har tidligere blitt henviset til Bivirkningsgruppen og undersøkt for helseplager som pasientene selv hadde relatert til amalgamfyllinger. Alle pasientene i behandlingsgruppen har per i dag skiftet ut alle amalgamfyllinger og blir nå fulgt opp med biokjemisk og psykologisk testing samt med spørreskjemaer i inntil fem år etter utskiftningen. Pasientene i behandlingsgruppen blir sammenliknet med andre pasienter som tidligere er blitt henviset til Bivirkningsgruppen for helseplager relatert til amalgamfyllinger, men hvor fyllingene ikke er skiftet ut (referansegruppe). Studien har en potensiell mulighet til å finne klinisk betydningsfulle effekter av amalgamutskiftning. Da en slik studie ikke kan bli gjort blindt (pasientene vet alltid om de har fått skiftet ut amalgam), kan man

ikke isolere en mulig effekt av amalgamutskiftningen fra placeboeffekter eller effekter forårsaket av omsorgen pasientene fikk ved behandlingen. En mulig naturlig bedring av helseproblemer kan til dels kontrolleres ved at man sammenligner med forandringer i referansegruppen.

Konklusjon

Det finnes nå en studie som gir støtte for at det kan finnes marginale effekter på nervesystemet av eksponering fra amalgamfyllinger. En subklinisk effekt fra amalgam på sensorisk vibrotaktil terskel kan tolkes som en effekt på sensorisk funksjon og nerveledning fra periferi til hjernecortex. Med epidemiologisk metodikk finner man i tillegg en viss støtte for kliniske effekter på nervesystemet: Diagnosen *mononeurit i armer* og *mononeuritis multiplex*, (ICD-9: 354) var assosiert med amalgamfyllinger. Disse funnene kan samlet tolkes som at det kan finnes effekter av amalgam på nervesystemet.

Ideelt burde funnene følges opp med nye studier med tilstrekkelig statistisk styrke (power) hvor både kvinner og menn inkluderes for å se om funnene kan bekreftes i andre pasientgrupper. Dette er ikke helt enkelt å gjennomføre da det kreves relativt store pasientgrupper, optimal studiedesign og analyse for at slike studier skal være meningsfulle. Dessuten risikerer man i de fleste studier av amalgam og helse at effekter fra varierende sosioøkonomisk status (SES) kan påvirke mulige sammenhenger ved at individer med høyere sosioøkonomisk status får mer tannbehandling, og derigjennom også flere amalgamfyllinger. Ettersom høyere SES er assosiert med bedre helse, finnes det en potensiell risiko for confounding via SES.

Med informasjon fra de nye studiene om mulige helseeffekter fra amalgam finner man ytterligere støtte for Sosial- og helsedirektoratets oppfordring til å begrense bruken av amalgam.

Referanser

1. Bruk av tannrestaureringsmaterialer i Norge. IK-2652. Oslo: Statens helsetilsyn; 1998.
2. Retningslinjer for bruk av tannrestaureringsmaterialer. IS-1086. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2003.
3. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury – current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med* 2003; 349: 1731–7.
4. Bates MN, Fawcett J, Garrett N, Cutress T, Kjellström T. Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 894–902.
5. Kingman A, Albers JW, Arezzo JC, Garabrant DH, Michalek JE. Amalgam exposure and neurological function. *Neurotoxicology* 2005; 26: 241–55.
6. Kingman A, Albertini T, Brown LJ. Mercury concentrations in urine and whole blood associated with amalgam exposure in a US military population. *J Dent Res* 1998; 77: 461–71.
7. Nerdrum P, Malt UF, Høglend P, Oppe-dal 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.
8. Björkman L, Weiner J, Gjerdet NR. Improvement of health after replacement of amalgam fillings? *J Psychosom Res* 2005; 59: 189–90.
9. Nerdrum P. Response to «Improvement of health after replacement of amalgam fillings?» by Björkman et al. *J Psychosom Res* 2005; 59: 191–2.
10. Björkman L, Dalen K, Helland V. Clinical trial on health effects from removal of amalgam restorations. *J Dent Res* 2005; 84 (Spec Iss A): 1192.

Lars Björkman

Adresse: Bivirkningsgruppen for odontologiske biomaterialer, Årstadveien 17/21, 5009 Bergen.

E-post: Lars.Bjorkman@odont.uib.no