

2016



Helseskadelige effekter ved bruk av tannkomposittmaterialer

Systematisk oversikt

Tittel	Helseskadelige effekter ved bruk av tannkomposittmaterialer. Systematisk oversikt.
English title	Harmful health effects of dental composite resins. A systematic review.
Institusjon	Folkehelseinstituttet, avdeling for kunnskapsoppsummering
Ansvarlig	Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere	Steiro, Asbjørn, prosjektleder, <i>forsker</i> Strøm, Vegard <i>seniorforsker</i> Hafstad, Elisabet, <i>rådgiver/forskningsbibliotekar</i> Reinar, Liv Merete, <i>seksjonsleder</i>
ISBN	978-82-8082-786-9
Prosjektnummer	789
Publikasjonstype	Systematisk oversikt
Antall sider	39 (91 inklusiv vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet, avd. allmennhelsetjenester
Emneord(MeSH)	Endodontics; Dental Restoration, Permanent; Dental Restoration, Temporary; Dental Caries/rehabilitation, therapy; Pulpitis/ rehabilitation, therapy; Composite Resins; Glass Ionomer Cements; Silorane Resins; Nanoparticles.
Sitering	Steiro A, Strøm V, Hafstad E, Reinar LM, Helseeffekter ved bruk av tannkomposittmaterialer. Rapport fra Folkehelseinstituttet. 2016. Oslo: Folkehelseinstituttet 2016.
Forsidebilde	Colourbox.com

Folkehelseinstituttet
Oslo, november 2016

Hovedfunn

Tannr te, dental karies, er en av de vanligst forekommende sykdomstilstandene i verden, både blant barn og voksne. Tannfargede plastmaterialer (kompositt) er nå det vanligste tannfyllingsmaterialet. Eksponeringstiden i munnen er lang. Det er derfor viktig å benytte trygge og holdbare materialer.

I denne systematiske oversikten har vi oppsummert forskning om helseeffekter for pasienter og behandlere ved bruk av forskjellige typer dentale komposittmaterialer og amalgam. Over 3400 referanser er vurdert, men de fleste tilfredsstilte ikke inklusjonskriteriene. Vi identifiserte mange observasjonsstudier, med en median oppfølgingstid på tre år, som sammenliknet komposittmaterialer eller komposittmaterialer med amalgam, men som ikke rapporterte helseeffekter utover smerte (sensitivitet) og ising.

Funnene i denne rapporten baserer seg på resultater fra to randomiserte studier (ni publikasjoner), som sammenliknet effekt av komposittmaterialer med amalgam hos barn. Vel 1000 barn var inkludert i studiene og barna ble fulgt i fem til sju år. De inkluderte studiene hadde surrogatm l for mulige helseeffekter. Amalgam brukes ikke lenger som tannfyllingsmateriale i Norge.

Hovedfunn

- Vi fant få direkte helserelevante utfall for sammenligningen av dentale komposittmaterialer og amalgam.
- Det var noe høyere kvikksølvnivå i urin i amalgamgruppen både etter fem år, og etter syv år.
- Det var ingen eller liten forskjell mellom amalgam- og komposittgruppene på nyrefunksjon, nevrologisk funksjon, nevropsykologisk funksjon, psykososial funksjon eller fysisk utvikling.

Det spiller trolig liten rolle om barn f r amalgamfyllinger eller komposittfyllinger, når det gjelder en rekke utfallsmål relatert til helse. Dette er basert på målinger av markører for helse, ikke reelle helseutfall. Ingen studier rapporterte helserelevante utfall hos behandlere.

Dokumentasjonsgrunnlaget er av moderat til lav kvalitet.

Tittel:

Helseeffekter ved bruk av tannkomposittmaterialer

Publikasjonstype:

Systematisk oversikt

En systematisk oversikt er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Svarer ikke på alt:

- Ingen studier utenfor de eksplisitte inklusjonskriteriene
- Ingen anbefalinger
- Ingen samfunnsøkonomisk evaluering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Kunnskapscenteret har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Helsedirektoratet, v/avdeling for allmennhelsetjenester

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet april 2016.

Fagfeller:

Staale Petter Lyngstadaas, Odontologisk Fakultet UiO

Gunvor Bentung Lygre, UNI Research Helse, UIB

Sammendrag

Bakgrunn

Tannr te, eller dental karies, er en tannsykdom som fører til hull i tennene, det vil si at emaljen brytes ned først og dentin deretter, hvis det ikke iverksettes behandling som avbryter prosessen. Dental karies er en kronisk sykdom som utvikler seg langsomt hos de fleste mennesker, men som kan forebygges. N r tannstrukturen først er ødelagt, er reparasjon og senere vedlikehold påkrevet. Dental karies er en av de vanligst forekommende sykdomstilstandene i verden, både blant barn og voksne. Av femåringene som ble undersøkt i Norge i 2012, var det nesten 19 prosent som hadde eller hadde hatt behov for tannbehandling. Tilsvarende tall for tolv- og atten ringer var henholdsvis 44,5 prosent og 82 prosent. De siste 25 årene har det imidlertid vært en jevn nedgang i kariesforekomst hos norske barn og voksne.

I over 150 år har amalgam vært brukt som tannfyllingsmateriale for å reparere tenner som er angrepet av karies. Amalgam ble imidlertid forbudt som tannfyllingsmateriale i Norge fra 2008 på grunn av risikoen kvikksølv utgjør for miljøet. Etter dette har tannfargede plastmaterialer (komposittmaterialer) vært førstevalg som fyllingsmateriale for norske tannleger. Kompositt er et materiale som består av to komponenter som sammen danner det endelige stoffet. En komposittfylling består av en organisk polymermatrise (plast) og et fyllstoff som hovedsakelig består av uorganiske forbindelser. Det finnes ulike typer komposittmaterialer, og disse kan grupperes etter polymermatrisens sammensetning, type monomersystem, konsistens eller flytegenskaper. Kompositt benyttes på individer i alle aldre. Spesielt hos barn og unge er eksponeringstiden i munnen lang og det er viktig å benytte trygge og holdbare materialer. Barn kan eksponeres i to tannsett, der behandling av melketenner er av kortvarig karakter, men fyllingene er mer pulpan re og det er vanskeligere å sikre god herding av materialet. Barnets kropp er mindre og mer sårbar for eksponering av toksiske og hormonhermende stoffer. En kan derfor forvente større helseeffekter jo tidligere barn f r fyllinger, og spesielt hvis de f r nye fyllinger i permanente tenner (dobbel eksponering). Det skiller seg fra situasjonen hos voksne som ofte erstatter amalgam med komposittfyllinger.

Hensikt

Hensikten med denne systematiske oversikten er å oppsummere forskning om negative helseeffekter for pasienter og behandlere ved bruk av forskjellige slags dentale komposittmaterialer, eller sammenliknet med andre typer fyllingsmaterialer.

Metode

Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser: AMED (Ovid), CINAHL (EBSCO), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase (Ovid), MEDLINE (Ovid), Science Direct, SveMed+ og TOXLINE (National Library of Medicine). Søket ble utført i juni 2014, og oppdatert i april 2016.

Våre inklusjonskriterier var:

Populasjon: Pasienter som har fått tannbehandling

Intervensjon: Tannbehandling med komposittbasert tannfyllingsmateriale

Sammenlikning: Annen type kompositt eller annen type tannfyllingsmateriale

Utfallsmål: Helseskadelige effekter

Studiedesign: Randomiserte kontrollerte studier (RCT), kvasi-randomiserte studier, prospektive kohortstudier og kasus-kontrollstudier.

Vi foretok utvelgelsen av studier i flere faser; først på basis av tittel og sammendrag i de referansene som ble identifisert i søkene, deretter etter gjennomgang av fulltekst-artikler. Tre prosjektmedarbeidere har parvis gjennomgått resultatene fra søkene uavhengig av hverandre. Ved tvil eller uenighet søkte vi enighet ved diskusjon eller ved å konsultere en tredje person. Etter inklusjon vurderte to personer uavhengig av hverandre primærstudienes «risk of bias».

Vi sammenfattet resultatene for hvert av de relevante utfallsmålene for de enkelte tiltakene og vurderingen er gjort for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. For å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen, dvs. hvilken tillit vi har til de oppsummerte resultatene, benyttet vi «Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation» (GRADE).

Resultat

Vi fant 3404 referanser i det systematiske søket etter enkeltstudier. Vi innhentet fulltekstversjon av 595 referanser. Trettini av disse artiklene tilfredsstilte inklusjonskriteriene for helseeffekt, hvorav 30 artikler omhandlet sensitivitet (ising og smerte) ved bruk av komposittmaterialer. Én av disse studiene hadde lang oppfølgingstid, 17 år. Median oppfølgingstid var tre år og studiene rapporterte ikke helseutfall utover ising og smerte. Dette var kontrollerte observasjonsstudier og vi lister dem i vedlegg, men vi har ikke oppsummert resultatene.

Vi inkluderte til slutt to randomiserte kontrollerte studier som sammenliknet kompositt med amalgam med helseeffekter som utfallsmål. Vel 1000 barn fra USA og Portugal deltok i studiene. Vi fant ingen studier som hadde målt helseeffekter på voksne pasienter eller blant helsepersonell som jobber med komposittmaterialer.

Vi fant ingen direkte helserelaterte utfall på sammenligningen av forskjellige dentale komposittmaterialer med amalgam. De inkluderte studiene målte utfall som nyrefunksjon, nevrologisk funksjon, nevropsykologisk funksjon, psykososial funksjon eller fysisk utvikling, som indikatorer på mulige helseeffekter (surrogate helseutfall). I den amerikanske studien lå kvikksølvnivået i urin hos komposittgruppen på 0,6 µg/g (IQR 0,5-0,9 µg/g) korrigert for kreatinin, mot 0,9 µg/g (IQR 0,5-1,3 µg/g) i amalgamgruppen, etter fem år. I den portugisiske studien var verdiene 1,3 µg/g i komposittgruppen og 2,8 µg/g i amalgamgruppen. Vi har også tall fra sju års oppfølging i Portugal og verdiene var da 1,6 µg/g i komposittgruppen og 2,4 µg/g i amalgamgruppen ($p < 0,01$). Det var høyere kvikksølvnivå i urin i amalgamgruppen på alle målinger gjennom hele studien, bortsett fra baselinemålingene. Forøvrig ble det ikke påvist noen sikre forskjeller mellom gruppene på renale markører (som albumin) ($p < 0,3$).

Resultatene fra studiene tyder på at det er liten eller ingen forskjell mellom gruppene når det gjelder nevrologisk funksjon. Etter syv års oppfølging ble det målt en gjennomsnittlig nerveledningshastighet i tibialisnerven på 50,8 m/s (SD 5,1 m/s) i komposittgruppen og 50,2 m/s (SD 5,1 m/s) i amalgamgruppen. Det var ingen sikker forskjell i Neurological Severity Score på 0,6 (SD 0,9) i komposittgruppen og 0,5 (SD 0,8) i amalgamgruppen.

Comprehensive Test of Nonverbal Intelligence (CTONI), en form for IQ-test, gav samme resultat i begge gruppene: 81 (SD 12) etter sju år. Det var ingen sikker forskjell mellom gruppene i psykososial funksjon målt ved hjelp av Child Behaviour Checklist: I komposittgruppen ble den målt til 45,0 (SD 11,0) og i amalgamgruppen til 44,7 (SD 10,7). Blant dem som fikk komposittfyllinger var kroppsfettprosenten 24,3 (SD 1,1), mens den var 24,4 (SD 1,1) blant dem som fikk amalgam.

Vi vurderte dokumentasjonsgrunnlaget til å være av moderat til lav kvalitet. Dette betyr at vi har noe begrenset tillit til effektestimaterne. Studiene hadde lav risiko for systematiske feil (risk of bias), men de fleste utfall var bare rapportert i én studie.

Diskusjon

De to identifiserte studiene inkluderte mer enn 1000 barn og hadde en oppfølgings-tid på henholdsvis fem og sju år. Studiene viste ikke forskjell på helserelaterte utfall mellom barn som fikk komposittfyllinger og amalgamfyllinger. En betydelig andel barn som ble randomisert til amalgamfyllinger fikk komposittfyllinger i fortennene.

Vi vurderer at overførbarheten til norske forhold er noe begrenset ettersom barna i studiene hadde betydelig flere fyllinger enn det som er vanlig hos norske barn i samme aldersgruppe. Vi er også usikre på om testene som er brukt i studiene er relevante for norsk praksis.

Konklusjon

Det spiller trolig liten rolle om barn får amalgam- eller komposittfyllinger, når det gjelder fyllingsmaterialets innvirkning på de aller fleste surrogate utfallsmål relatert til helse. Det mangler studier som sammenlikner ulike komposittmaterialer og som også rapporterer andre helseutfall enn smerte og ising i tennene og som har lang oppfølgingstid.

Key messages (English)

Dental caries is one of the most commonly occurring diseases in the world, both among children and adults. Tooth-colored plastic materials (dental composites) are now the most common dental filling materials in use. The exposure time in the mouth is long. It is therefore important to use safe and durable materials.

In this systematic review we have summarized research on the health effects of dental composite materials and amalgam on patients and care providers. More than 3400 references were assessed, but most of them did not meet our inclusion criteria.

We identified many observational studies, with a follow up period of median three years, which had compared different dental composites or composites and amalgam. These studies did not report other health effect than sensitivity (pain and icing).

The findings in this report are based on the results from two randomized trials (nine publications) that compare the effects of composite materials and amalgam in children. More than 1000 children were included in these studies, with a follow-up time of five to seven years. The included studies had surrogate outcomes of possible health effects. In Norway, amalgam, as a dental filling material, is no longer in use.

Main findings

- We identified few direct health-related effects of different dental materials.
- There were somewhat higher mercury levels in urine in the amalgam group, both after five years and seven years.
- Little or no differences between the groups were reported for kidney function, neurological function, neuro-psychological function, psycho-social function or physical development.

It does not seem to matter if children get amalgam or composite fillings regarding outcomes related to health. This is based on measures of markers of health effects, not real health effects. We found no studies that examined the effects on care providers. The quality of the evidence is of moderate to low quality.

Title:

Health effects of dental composite resins

Type of publication:

Systematic review

A review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyse data from the studies that are included in the review. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyse and summarise the results of the included studies.

Doesn't answer everything:

- Excludes studies that fall outside of the inclusion criteria
- No health economic evaluation
- No recommendations

Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

Updated:

Last search for studies: June 2014.

Peer review:

Staale Petter Lyngstadaas, Odontologisk Fakultet UiO

Gunvor Bentung Lygre, UNI Research Helse, UIB

Executive summary (English)

Background

Dental caries, or tooth decay is a dental disease that causes cavities in the teeth. The enamel breaks down first and then the dentin if the process not is interrupted by proper treatment. Dental caries is a chronic disease that in most people is evolving slowly, but it can be prevented. When the tooth structure is damaged, the repair and later maintenance is required. Dental caries is one of the most commonly occurring disease conditions in the world, both among children and adults. Of the five-year-olds that were investigated in Norway in 2012, almost 19 percent needed dental treatment. The corresponding numbers for twelve- and 18 years old were respectively 44.5 percent and 82 percent. Over the last 25 years there has been a steady decline in the prevalence of dental caries among Norwegian children and adults.

For over 150 years amalgam has been used as dental tooth filling material to repair teeth that are attacked by caries. Amalgam was prohibited for use as a dental filling material in Norway from 2008 due to the risks of mercury on the environment. Tooth colored plastic materials (composite materials) are now the first choice as filling material for Norwegian dentists. The composite material is made up of two components. A composite filling consists of an organic polymermatrix (plastic) and a filler that mainly consist of inorganic compounds. There are different types of composite materials. These can be grouped according to the polymer array's composition, type chemical binding, consistency or flow properties.

Composite fillings are used in individuals of all age groups and are thus important seen from a public health perspective. In children and adolescents the exposure time in the mouth is long and it is therefore essential to use safe and durable materials. Children can be exposed in two dental sets, where the treatment of milk teeth is of short-term character, but the fillings are more pulp-near and it is more difficult to ensure good curing of the material. Children's bodies are smaller and more vulnerable to exposure of toxic and endocrine disruptive substances. One can therefore expect greater health effects if children get fillings earlier, and especially if they get new fillings in permanent teeth (double exposure). This differs from the situation in adults who often replace amalgam with composite fillings.

Objective

The objective of this systematic review is to summarize research on the health effects of different types of dental composite materials on patients and care providers, and to compare the effect of these with other types of filling materials.

Method

We searched systematically for literature in the following databases: AMED (Ovid), CINAHL (EBSCO), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase (Ovid), MEDLINE (Ovid), Science Direct, SveMed + and TOXLINE (National Library of Medicine). The search was carried out in June 2014, and updated in April 2016.

Our inclusion criteria were:

Population: Patients who have received dental fillings

Intervention: Tooth filling with dental composite materials

Comparison: Other composites or tooth filling material

Outcomes: Health damaging outcomes

Studydesign: Randomised controlled trials (RCT), quasi-randomised trials, prospective cohorts and case-control studies.

We made the selection of studies in several phases; firstly, on the basis of the title and summary in the references that were identified in our searches, and secondly, after review of the full text articles. Three researchers have reviewed the results from the searches independently of each other. In cases of doubt or disagreement we sought consensus by discussion or by consulting a third person. After the inclusion, two of the researchers assessed, independently of each other, the primary studies by using the methodological quality of a checklist, "risk of bias".

We summarized the results for each of the relevant outcome objectives for the individual measures and the assessment for each outcome across of the included studies. To assess the quality of the documentation, and the confidence we assign to the summarized results, we used "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" (GRADE).

Results

We found 3404 references in the systematic search for individual studies. We obtained the full text version of 595 references. Thirty-nine of these articles met the inclusion criteria for health effect, of which 30 articles dealt with sensitivity by use of composite materials. One of these studies had a follow up of 17 years. These studies were controlled observational studies and have a median follow-up time of three years. They did not report health effects other than sensitivity and they are listed in

the appendix and have not been summarized. Finally, we included two studies, with approximately 1000 children from the United States and Portugal, with results from nine publications. We found no studies that have measured the health effects on adult patients or health care professionals who work with composite materials.

We identified no direct health-related effects of different dental materials versus amalgam. The included studies measured kidney function, neurological function, neuropsychological function, psychosocial function or physical development, as indicators for health effects (surrogate effects). In the American study the level of mercury in urine after five years was 0.6 $\mu\text{g/g}$ (IQR 0.5-0.9 $\mu\text{g/g}$) corrected for creatinine in the composite group and 0.9 $\mu\text{g/g}$ (IQR 0.5-1.3 $\mu\text{g/g}$) in the amalgam group. In the Portuguese study the values were 1.3 $\mu\text{g/g}$ in the composite group and 2.8 $\mu\text{g/g}$ in the amalgam group. We also have results from seven years of follow up in Portugal; at seven years the mercury values in urine were 1.6 $\mu\text{g/g}$ in the composite group and 2.4 $\mu\text{g/g}$ in amalgam group ($p < 0.01$). In the urine, there were higher mercury levels in the amalgam than in the composite group on all measurements throughout the study, with the exception of baseline level. There were no differences between the groups on renal markers (such as albumin) ($p < 0.3$).

The results from the studies indicate small or no differences between the groups when it comes to neurological function. The average nerve cord speed in the tibialis-nerve was 50.8 (SD 5.1) m/s in the composite group and 50.2 (SD 5.1) m/s in the amalgam group after seven years. There were no clear differences in Neurological Severity Score, with a score of 0.6 (SD 0.9) in the composite group and 0.5 (SD 0.8) in the amalgam group.

In the Comprehensive Test of Nonverbal Intelligence (CTONI), a kind of IQ test, the composite group and the amalgam group had a score of 81 (SD 12), after seven years. There was little or no difference between the groups on psychosocial function. The Child Behaviour Checklist (CBCL) measured 45.0 (SD 11.0) in the composite group and, in comparison, 44.7 (SD 10.7) in the amalgam group after five years. Body Fat (BF) measured 24.3 (SD 1,1) in the composite group and 24,4 (SD 1,1) in the amalgam group.

We judged the documentation to be of moderate to low quality. This means that we have limited confidence in the effect estimates. The individual studies had low risk of bias. However, most outcomes were only reported on one study.

Discussion

The two identified studies included more than 1000 children and had a follow-up time of five and seven years. The studies showed no difference in health outcomes between children who got composite fillings and amalgam fillings. A significant proportion of children randomly assigned to amalgam fillings also got composite fillings

in their front teeth. We consider that the validity of the result to Norwegian conditions is somewhat limited because the children had significantly more fillings than what is common among Norwegian children in the same age group.

Conclusion

It does not seem to matter if children get amalgam or composite fillings, regarding the dental filling material's influence on most surrogate endpoints related to health. We lack trials that compare different composite dental fillings and report other health outcomes than sensitivity in the teeth with long time follow up.

Innhold

HOVEDFUNN	2
SAMMENDRAG	3
Bakgrunn	3
Hensikt	4
Metode	4
Resultat	4
Diskusjon	5
Konklusjon	6
KEY MESSAGES (ENGLISH)	7
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	8
Background	8
Objective	9
Method	9
Results	9
Discussion	10
Conclusion	11
INNHold	12
FORORD	14
PROBLEMSTILLING	15
INNLEDNING	16
Tannhelse	16
Tannbehandling med kompositt	17
Hvorfor er det viktig å gjøre denne kunnskapsoversikten?	18
METODE	19
Litteratursøking	19
Inklusjonskriterier	19
Eksklusjonskriterier	20
Artikkelutvelging	20
Vurdering av metodisk kvalitet	21
Dataekstraksjon og analyser	21
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	21

RESULTAT	23
Resultat av litteratursøket	23
Beskrivelse av inkluderte enkeltstudier	24
Vurdering av risiko for systematiske feil	25
Kvaliteten på dokumentasjonen	27
Helse-effekter av kompositt versus amalgam	28
DISKUSJON	32
Effekt av tiltakene	32
Det vitenskapelige grunnlaget	33
Styrker og svakheter	33
Mulige behov for videre forskning	33
KONKLUSJON	35
REFERANSER	36
VEDLEGG	40
Vedlegg 1 - Søkestrategi	40
Vedlegg 2 - Karakteristika av inkluderte publikasjoner	47
Vedlegg 3 - Ekskluderte publikasjoner	63
Vedlegg 4 - Vurdering av risiko for systematisk feil/skjevhet	77
Vedlegg 5 - Ekskluderte studier av sensitivitet og helseutfall	87
Vedlegg 6 - Begrepsforklaringer	90

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten i Folkehelseinstituttet fikk i oppdrag fra Helsedirektoratet å oppsummere tilgjengelig forskning om helseskadelige effekter ved bruk av tannkomposittmaterialer.

Denne oversikten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møtet med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

Prosjektgruppen ved Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet har bestått av:

- Prosjektleder: forsker Asbjørn Steiro
- Seniorforsker Vegard Strøm
- Forskningsbibliotekar Elisabet Hafstad
- Seksjonsleder Liv Merete Reinar

Takk til Doris Tove Kristoffersen for nyttig hjelp til statistiske analyser og til Kjetil Gundro Brurberg for analyser av risiko for bias. Takk til seniorforsker Lise Lund Håheim ved Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet for verdifulle innspill underveis og til slutt i arbeidet. Takk også til eksterne fagfeller Staale Petter Lyngstadaas og Gunvor Bentung Lygre for viktige vurderinger av rapportutkast.

Signe Flottorp
Avdelingsdirektør

Liv Merete Reinar
Seksjonsleder

Asbjørn Steiro
Prosjektleder

Problemstilling

Målet med prosjektet er å utarbeide en systematisk oversikt over helseskadelige effekter for pasienter og behandlere ved bruk av forskjellige typer dentale komposittmaterialer og andre fyllingsmaterialer.

Vi vil besvare følgende hovedspørsmål: Hva er risikoen for negative helseeffekter ved bruk av forskjellige typer komposittmaterialer sammenliknet med hverandre, eller sammenliknet med andre typer fyllingsmaterialer?

For å besvare spørsmålet har vi utarbeidet en systematisk oversikt av primærforskning ved å benytte metodene beskrevet i Kunnskapssenterets metodehåndbok (1).

Innledning

Tannhelse

Dental karies, eller tannråte, er en tannsykdom som fører til hull i tennene. Tilstanden kan defineres som en lokal ødeleggelse (demineralisering) av den harde substansen i tennene, emalje og deretter dentin/tannben, på grunn av syre som følge av bakteriell nedbrytning av sukkerarter (2). Bakterier i munnhulen formerer seg dersom de får næring vil da kunne danne et belegg (plakk) på tennene. Under belegget faller pH-nivået og dette fører til demineralisering av tennene. Slik begynnende karies kan observeres på tannoverflaten som hvite, myke områder (2). Dental karies er en dynamisk og vedvarende prosess som inkluderer sykluser med demineralisering av den harde tannsubstansen etterfulgt av sykluser med remineralisering (3). Sykdommen er således i utgangspunktet reversibel og kan stoppes i et tidlig stadium. I de fleste tilfeller er dental karies en langsomt utviklende kronisk sykdom. Når tannstrukturen først er ødelagt, er reparasjon og senere vedlikehold påkrevet (2).

Dental karies er en av de vanligst forekommende sykdomstilstandene i verden, både blant barn og voksne, og er særlig utbredt i befolkningsgrupper med lav sosioøkonomisk status (2). I Norge blir alle barn og unge opp til 18 år tilbudt behandling uten egenandel, og 19- 20 åringer har redusert egenandel i den offentlige tannhelsetjenesten. Fylkeskommunen mottar årlige rapporter om tannhelsen hos 5-, 12- og 18-åringer (4). Av femåringene som ble undersøkt i Norge i 2012, hadde nesten 19 prosent behov for tannbehandling, eller hadde tenner som hadde vært behandlet tidligere. Tilsvarende tall for tolv- og attenåringer var henholdsvis 44,5 prosent og 82 prosent (5). I 2012 var gjennomsnittlig antall hull blant 12-åringene 1,1, mens tilvarende for 18-åringene var 4,4 (5). De siste 25 årene har det imidlertid vært en jevn nedgang i kariesforekomst hos norske 5-, 12- og 18-åringer. Tannhelsen hos unge innvandrere er dårligere kartlagt, men det er grunn til å tro at denne gruppen i dag er mer utsatt for karies enn etniske nordmenn (6). Når det gjelder tannhelsen til den voksne delen av befolkningen i Norge, finnes det ikke systematisk registrering av data, men tannhelsen synes å være i bedring, som i andre vestlige land (6).

Tannbehandling med kompositt

I over 150 år har amalgam, som er en legering av kvikksølv med ett eller flere andre metaller, vært et forutsigbart og rimelig tannfyllingsmateriale for å reparere tenner som er angrepet av karies (7). Amalgam ble imidlertid forbudt brukt som tannfyllingsmateriale i Norge fra 1. januar 2008, på grunn av risikoen kvikksølv utgjør for miljøet (8). Siden har tannfargede plastmaterialer (komposittmaterialer) vært førstevalg som fyllingsmateriale hos norske tannleger. Alternativer for permanente tenner er gjerne fyllinger av porselen eller gull.

Kompositt som tannfyllingsmateriale ble først introdusert på 1950-tallet, men har siden den tid gjennomgått en betydelig utvikling (9). Kompositt (av latin *compositus* = å sette sammen/kombinere) er et materiale som består av to komponenter som sammen danner det endelige stoffet (10). En komposittfylling består av en organisk polymermatrise (plast) og et fyllstoff som hovedsakelig består av uorganiske forbindelser (11). Den organiske polymermatrisen er et flytende monomersystem (resin) som så blir herdet (10).

Sikkerhet

Norske tannleger bruker nå hovedsakelig tannfarget kompositt som permanent fyllingsmateriale. Kompositt benyttes på individer i alle aldre. Spesielt hos barn og unge er eksponeringstiden i munnen lang, og det er derfor viktig at fyllingsmaterialene er trygge og holdbare. Barn kan eksponeres i to tannsett. Barnekroppen er mindre og mer sårbar for eksponering av toksiske og hormonhermende stoffer. En kan derfor forvente større helse-effekter jo tidligere barn får fyllinger, og spesielt ved nye fyllinger i permanente tenner (dobbel eksponering).

Helsefaren ved bruk av amalgam har i særlig grad dreiet seg om risiko knyttet til kvikksølveksponering hos tannhelsepersonell (12). For pasienter som blir behandlet med komposittmaterialer er det ufullstendig herding av fyllingene og utlekking av restmonomerer som kan tenkes å ha helsemessig betydning(11).

Monomerer fra komposittmaterialet kan gi allergiske reaksjoner i hud og luftveier (13). De kan også ha en toksisk effekt på pulpa i dype fyllinger og fyllinger i melketenner hvor materialet kommer nært pulpakammeret. Dette medfører ising og smerte og kan føre til pulpitt med påfølgende behov for rotfylling. Videre har *in vitro*-forsøk vist at visse typer monomer er celle-toksiske og kan ha hormonhermende effekter (14). Etter herding av komposittmaterialet, vil det være ureagerte monomerer på overflaten som frigjøres rett etter at fyllingen er lagt. Eventuelle langtidseffekter kan skyldes lekkasje av ureagerte monomerer eller nedbrytning av polymerer over tid (14). Det er usikkert om de små dosene som pasientene eksponeres for har noen helseeffekt (10).

Holdbarhet og levetid

Materialer i munnhulen degraderes over tid. Komposittmaterialer degraderes enten ved en kjemisk-biologisk nedbryting eller mekanisk slitasje (14). Sekundærkaries og fyllingsfraktur ser ut til å være de vanligste årsakene til at komposittfyllinger må skiftes. Redusert holdbarhet og levetid kan også tilskrives faktorer som pasientens risiko for karies, og sosioøkonomiske kjennetegn ved befolkningen som studeres (15). I tillegg er manglende standardisering av kriterier for diagnostisering av sekundærkaries et tilbakevendende problem i litteraturen (15).

Hvorfor er det viktig å gjøre denne kunnskapsoversikten?

Resultatene fra denne forskningsoversikten vil inngå som kunnskapsgrunnlag for nasjonale anbefalinger. Oversikten er, ifølge Helsedirektoratet, etterspurt i det norske fagmiljøet. Den må også sees i sammenheng med oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet av oktober 2012 til Helsedirektoratet vedrørende testing av dentale materialer.

Metode

Litteratursøking

Vi gjennomførte i juni 2014 systematiske litteratursøk i følgende databaser, og vi gjorde et oppdatert søk april 2016:

- AMED (Ovid)
- CINAHL (EBSCO)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Embase (Ovid) 1974 to 2014 June 10
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
- Science Direct
- SveMed+
- TOXLINE (National Library of Medicine)

Forskningsbibliotekaren utarbeidet søkestrategien i samarbeid med prosjektgruppen, oppdragsgiver og ekstern fagfelle. Strategien besto av tekstord og emneord for ulike typer tannrestaurerende tiltak kombinert med tekstord og emneord for komposittmaterialer. Søket hadde ingen avgrensinger med hensyn til språk eller publisjonsår. I databasene CINAHL, Embase, MEDLINE og ScienceDirect brukte vi et filter for studiedesign tilpasset prosjektplanens inklusjonskriterier. Den fullstendige søkestrategien er gjengitt i Vedlegg 1.

Inklusjonskriterier

Vi la følgende kriterier til grunn for utvelgelse av studier:

- Populasjon:** Pasienter (barn og voksne) som får/har fått tannbehandling. Behandlere som gir/har gitt tannbehandling.
- Intervensjon:** Tannbehandling med bruk av komposittbasert materiale. Dette vil innebære fyllinger, men også sementering av protetiske restaureringer (innlegg, kroner og broer).
- Sammenlikning:** Tannbehandling med ulike typer komposittbaserte materialer.

Tannbehandling med andre typer materialer som amalgam, glassionomerer, gull- og porselens-(keramiske) fyllinger.

Utfallsmål: Helseskadelige effekter, som forgiftning, allergi, hormonelle endringer, *.

*Avvik fra protokoll: I protokollen hadde vi inkludert smerte og ising, som vi likevel ikke har oppsummert. Årsaken til dette er at vi ikke hadde kapasitet til å gjøre dette (september 2016), og bestiller er innforstått med dette. I protokollen skrev vi også at vi ville rapportere utfall som holdbarhet og sekundær karies. Det finnes systematiske oversikter fra Cochrane-samarbeidet som har oppsummert forskning om dette så vi har heller ikke besvart dette spørsmålet i denne rapporten, men vi viser til de systematiske oversiktene i diskusjonen.

Måletidspunkter: Før behandling, oppfølging opp til 3 år og mer enn 3 år.

Studietype: Randomiserte kontrollerte studier (RCT), kvasirandomiserte studier, prospektive kontrollerte kohortstudier og kasus-kontrollstudier. **

**Avvik fra protokoll. Vi inkluderte bare RCTer som rapporterte helseutfallsmål. Vi lister observasjonsstudier i vedlegg hvor utfall som smerte og ising (sensitivitet) er rapportert.

Språk: Studier på alle språk inkluderes, men sammendragene må være på engelsk eller et av de skandinaviske språk.

Eksklusjonskriterier

Intervensjon: Tannbehandling som ikke innebærer bruk av komposittmaterialer, som bleking, behandling med amalgam og kirurgisk behandling.

Studietype: Laboratorie (*in vitro*) - og dyrestudier.

Artikkelutvelging

Utvelgelse av studier for inklusjon

Vi valgte ut studier i flere faser. Først vurderte vi tittel og sammendrag i de referansene som ble identifisert i søkene, med tanke på relevans i henhold til seleksjonskriteriene spesifisert ovenfor. Tre prosjektmedarbeidere (VS, AS og LMR) har, i lesepar, gjennomgått resultatene fra søkene uavhengig av hverandre. Ved tvil eller uenighet søkte vi enighet ved diskusjon eller ved å konsultere en tredje person. Referansene vi inkluderte i første fase ble innhentet i fulltekst. Uavhengig av hverandre

vurderte de tre prosjektmedarbeiderne på ny publikasjonene mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Vi gjennomgikk også referanselistene i de inkluderte studiene for å finne aktuelle studier som ikke var fanget opp av det systematiske litteratursøket i databasene.

Vurdering av metodisk kvalitet

Vi har ved hjelp av sjekklister vurdert risiko for systematiske feil («risk of bias») i hver av de inkluderte primærstudiene. Dette omfattet vurdering av kjente kilder for systematiske feil, som generering av randomiseringssekvens, skjult fordeling til grupper, blinding av deltakere og personell, og vurdering av ufullstendige data eller manglende rapportering av utfallsmålene (1). Risikoen for hvert vurdert element ble gradert som lav, uklar eller høy. To personer gjorde denne vurderingen uavhengig av hverandre.

Dataekstraksjon og analyser

Prosjektleder hentet ut relevant informasjon fra de inkluderte studiene og beskrev dette i oppsummeringstabeller (Vedlegg 2). En prosjektmedarbeider gikk gjennom beskrivelsene for å sikre at all relevant informasjon var kommet med. To prosjektmedarbeidere har vurdert kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE).

Data-analyse og sammenstilling av data

Vi planla å analysere resultatene i en meta-analyse. Framgangsmåten er å sammenstille dikotome utfallsmål ved å benytte «random effects modell» for beregning av relativ risiko (RR) og 95 % konfidensintervall (KI). Kontinuerlige utfall ville vi analysere ved å bruke gjennomsnittlig forskjell (mean difference; MD) med 95 % KI, alternativt standardisert gjennomsnittlig forskjell (standardized mean difference; SMD), hvis utfallsmålene har ulik måleenhet/måleskala.

Vi kontaktet en av forfatterne (Lars Barregard, personlig meddelelse) for å få supplerende informasjon som var nødvendig for å kunne slå samme resultat i meta-analyse (16, 17).

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

For å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen, dvs. hvilken tillit vi har til resultatene (effektestimaterne) vi har funnet, har vi brukt «Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation» (GRADE) (18). Kvaliteten på dokumentasjonen kan nedgraderes som følge av:

- Risiko for systematiske feil/skjevheter («risk of bias»).

- Manglende samsvar (konsistens) av resultater mellom studiene.
- Redusert sammenliknbarhet og generaliserbarhet av resultatene (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er, sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av).
- Upresise resultater.
- Risiko for publiseringskjevheter.

Vurderingen gjøres for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene, og graderes som høy, middels, lav eller svært lav (Tabell 1).

Mens randomiserte kontrollerte studier har høy kvalitet som utgangspunkt, og kan nedgraderes, er lav kvalitet utgangspunktet for observasjonsstudier. Kvaliteten på dokumentasjonen for observasjonsstudier kan nedgraderes ytterligere, men kan også oppgraderes (gjelder om det foreligger sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, er stor/svært stor dose-responseeffekt, eller om konfunderende variabler ville ha redusert effekten).

Tabell 1. GRADE-kategorier for betydning av påliteligheten til effektestimater.

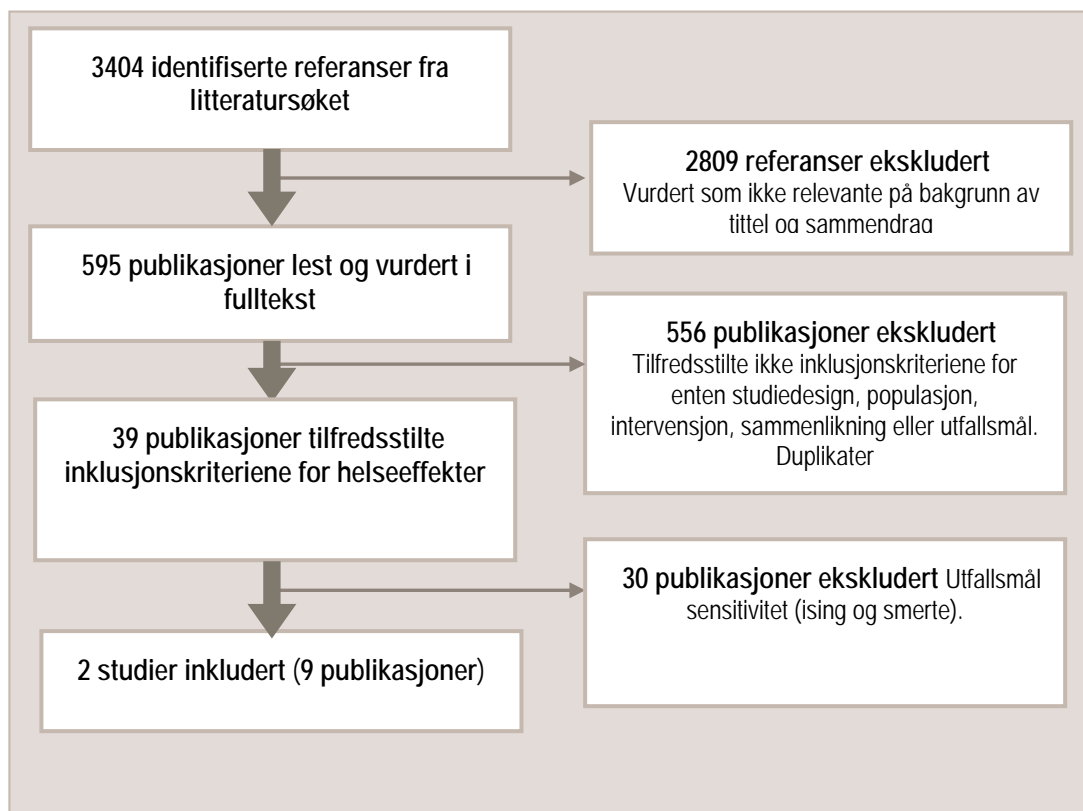
Gradering	Betydning	Symbol
Høy kvalitet	Vi har stor tillit til at effektestimateret ligger nær den sanne effekten.	⊕⊕⊕⊕
Middels kvalitet	Vi har middels tillit til effektestimateret: Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at det kan være forskjellig.	⊕⊕⊕⊖
Lav kvalitet	Vi har begrenset tillit til effektestimateret: Effektestimateret kan være vesentlig ulikt den sanne effekten.	⊕⊕⊖⊖
Svært lav kvalitet	Vi har svært liten tillit til at effektestimateret ligger nær den sanne effekten.	⊕⊖⊖⊖

Resultat

Resultat av litteratursøket

Vi fant 3404 referanser i det systematiske søket etter enkeltstudier. En stor andel av referansene var ikke relevante for vår problemstilling og ble derfor ikke innhentet og lest i fulltekst (Figur 1). Vi innhentet fulltekstversjon av 595 referanser. Trettini av disse oppfylte våre opprinnelige inklusjonskriterier, hvorav 30 omhandlet økt sensitivitet etter bruk av forskjellige typer fyllingsmaterialer, og inngår derfor ikke vår oppsummering (jf. kommentar under Inklusjonskriterier). Disse er beskrevet i vedlegg 5. De resterende ni artiklene rapporterer resultater fra to randomiserte studier av komposittmateriale sammenliknet med amalgam hos barn.

Resten av artiklene ble ekskludert da de ikke tilfredsstilte inklusjonskriteriene (se Vedlegg 3 for nærmere beskrivelse av disse studiene). Vi identifiserte ingen studier som omhandlet helseskadelig effekt hos voksne eller hos behandlere.



Figur 1. Flytskjema over utvelgelsen av studier for inklusjon.

Beskrivelse av inkluderte enkeltstudier

De to inkluderte studiene, var fordelt på fem publikasjoner fra en amerikansk studie (19-23) og fire fra en portugisisk studie (24-27), der begge var randomiserte kontrollerte studier (Tabell 2). Studiene er utført som et samarbeidsprosjekt i to land (28). Begge studiene omhandlet barn som fikk kariesbehandling.

Tabell 2. Oversikt over inkluderte publikasjoner om helseeffekter ved bruk av dentale kompositt-materialer: Oppsummeringen er basert på to studier, fordelt på ni publikasjoner.

Studie	Publikasjon	År	Land	Sammenlikning	Utfallsmål
The Casa Pisa Study (24-27)	DeRouen	2006	Portugal	Kompositt vs amalgam	Nevropsykologisk funksjon
	Lauterbach	2008			Nevrologisk funksjon
	Woods	2007			Nyrefunksjon og kvikksølv-nivå
	Woods	2008			Nyrefunksjon og kvikksølv-nivå, aldersrelaterte endringer
The New England Children's Amalgam Trial (19-23)	Barregard	2008	USA	Kompositt vs amalgam	Nyrefunksjon og kvikksølv-nivå
	Bellinger	2006			Nevropsykologisk funksjon
	Bellinger	2008			Psykososial funksjon
	Maserejian	2012			Fysisk utvikling
	Maserejian	2014			Immunforsvar

Deltakerne

De inkluderte studiene omfatter i alt 1 041 barn i alderen 6–12 år, hvorav 515 (49,5 %) gutter og 526 (50,5 %) jenter. Ved inklusjon hadde barna i den amerikanske studien gjennomsnittlig 9,5 hull i tennene (varierende fra 2 – 39), mens de portugisiske barna hadde gjennomsnittlig 15,6 hull (varierende fra 0 – 53), som ble behandlet. I oppfølgingstiden ble gjennomsnittlig ca. ett nytt hull behandlet pr. år for hver deltaker.

Tiltakene

Standard kompositt (Z100, 3M ESPE, St.Paul, MN, USA) ble benyttet i begge studiene til behandling av karies i permanente jeksler. I den amerikanske studien ble det i tillegg benyttet polyacidmodifisert kompositt (kompomer; Dyract, Dentsply Caulk,

Milford, DE, USA) til fyllinger i melketenner og flytende kompositt til forsegling av sprekker og fordypninger (Ultraseal XT, Ultradent, South Jordan, UT, USA).

Sammenlikningene

I begge studiene ble kompositt sammenliknet med amalgamfyllinger (Dispersalloy; Dentsply Caulk, Milford, DE). Kompositt ble imidlertid brukt ved behandling av karies i fortennene. En viss andel av gruppen som er randomisert til amalgam, har derfor også mottatt komposittbehandling.

Effektmålene

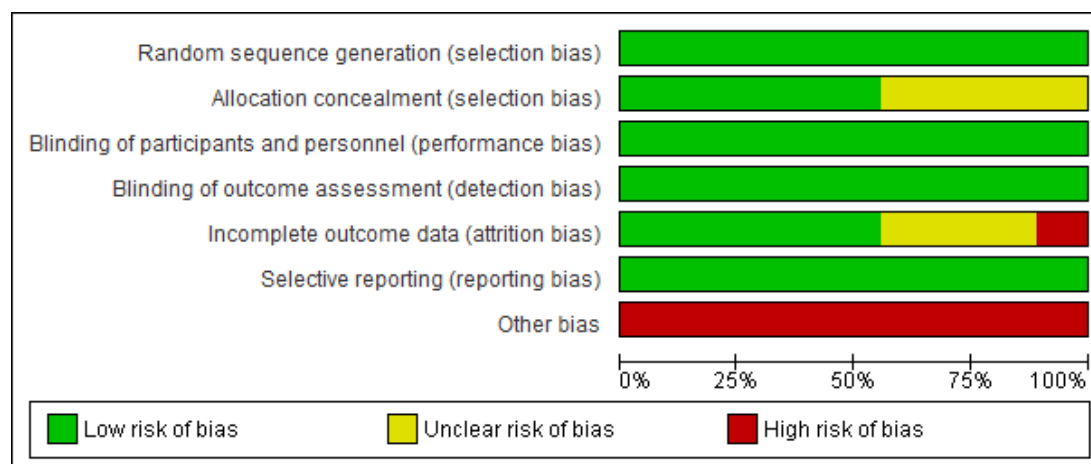
Studiene undersøkte følgende utfall som vi mente var relevante for vår problemstilling: Nyrefunksjon, nevrologisk funksjon, nevropsykologisk funksjon, psykososial funksjon og fysisk utvikling.

Oppfølgingsperioder

Etter første gangs behandling ble deltakerne fulgt opp hvert år i henholdsvis fem og syv år. Vi har stort sett valgt å oppgi resultater etter lengste rapporterte oppfølgings-tid.

Vurdering av risiko for systematiske feil

Risikoen for systematiske feil («risk of bias») i hver av de inkluderte primærstudiene har vi vurdert til å være lav (Figur 2, Vedlegg 4). En svakhet ved de inkluderte studiene er imidlertid at det uavhengig av hvilken gruppe barna var randomisert til, ble benyttet kompositt ved behandling av karies i fortennene. En relativt stor andel av dem som var randomisert til amalgam (ca 40 %) fikk også komposittfyllinger i fortenner. Vi har oppsummert risiko for systematisk feil på tvers av studier, for enkeltstudiene og for utfallsmålene under.



Figur 2. Vurdering av risiko for systematiske feil på tvers av studier. Grønn farge indikerer lav risiko, gul uklar risiko og rød høy grad av risiko for systematiske feil.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Barregard 2008	+	+	+	+	+	+	-
Bellinger 2006	+	+	+	+	+	+	-
Bellinger 2008	+	+	+	+	+	+	-
DeRouen 2006	+	?	+	+	+	+	-
Lauterbach 2008	+	?	+	+	?	+	-
Maserejian 2012	+	+	+	+	+	+	-
Maserejian 2014	+	+	+	+	-	+	-
Woods 2007	+	?	+	+	?	+	-
Woods 2008	+	?	+	+	?	+	-

Figur 3. Vurdering av risiko for systematiske feil for enkelt studier. Grønn farge indikerer lav risiko, gul uklar risiko og rød høy grad av risiko for systematiske feil.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Albumin 1	+	+	+	+	+	+	-
Albumin 2	+	?	+	+	?	+	-
Immunforsvar	+	+	+	+	-	+	-
Kroppshøyde	+	+	+	+	+	+	-
Kvikksølvnivå	+	?	+	+	+	+	-
Nevrologisk funksjon	+	?	+	+	?	+	-
Nevropsykologisk funksjon	+	+	+	+	+	+	-
Psykososial status	+	+	+	+	+	+	-

Figur 4. Vurdering av risiko for systematiske feil for utfallsmål. Grønn farge indikerer lav risiko, gul uklar risiko og rød høy grad av risiko for systematiske feil.

Kvaliteten på dokumentasjonen

Kvaliteten for hver av sammenligningene av (kompositt og amalgam) er vurdert ved hjelp av GRADE. Gradeprofiler viser graden av tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi vurderte den for nyrefunksjon, nevrologisk funksjon, nevropsykologisk funksjon, psykososial funksjon og fysisk utvikling ved oppfølging i fem år (sju år). Det publiseres fortsatt fra studiene.

Dokumentasjonsgrunnlaget ble av oss bedømt til å være hovedsakelig av moderat kvalitet, noe som betyr at vi mener effektestimater sannsynligvis ligger nær den sanne effekten, men at det også er en mulighet for at de kan være forskjellige. Studiene har forskjellige utfallsmål bortsett fra ett utfallsmål som er albumin, ellers er det for alle andre helseutfallsmål kun gitt resultater fra én studie. Vi har oppsummert

primære utfallsmål, resultater og kvalitetsvurdering i tabell 3. I fotnoter under tabellene har vi lagt inn fotnoter som forklarer vurderingene som ligger til grunn for hvor stor tillit vi har til resultatene.

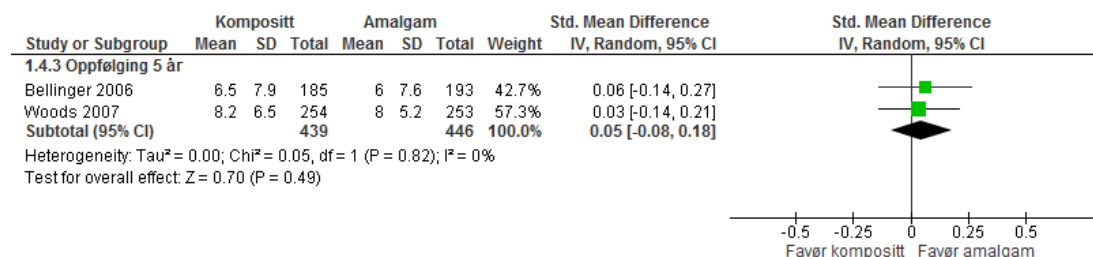
Helse-effekter av kompositt versus amalgam

Kvikksølv i urin og nyrefunksjonsmålinger

Vi har ikke slått sammen resultatene for kvikksølvmålingene for de to studiene på grunn av ulike målinger ved oppfølging og mangelfulle data i den ene studien. I den amerikanske studien ble kvikksølvnivået i urin målt til 0,6 µg/g (IQR 0,5-0,9 µg/g); korrigert for kreatinin i gruppen som fikk kompositt og 0,9 µg/g (IQR 0,5-1,3 µg/g) i gruppen som fikk amalgam, etter fem år. I den portugisiske studien var de tilsvarende verdiene hhv. 1,3 µg/g (komposittgruppen) og 2,8 µg/g (amalgamgruppen). Vi har også tall fra sju års oppfølging fra den portugisiske studien og kvikksølvverdiene var da 1,6 µg/g i komposittgruppen og 2,4 µg/g i amalgamgruppen ($p < 0,01$).

Vi kontaktet en av forfatterne av den amerikanske studien for å få supplerende informasjon som var nødvendig for å kunne slå samme resultatene for albumin i en meta-analyse. Etter fem år hadde de amerikanske barna en albuminkonsentrasjon i urin på 6,5 mg/g kreatinin (SD 7.9) i komposittgruppen, mens nivået blant barna i amalgamgruppen var 6,0 mg/g kreatinin (SD 7.6). I den portugisiske studien var tilsvarende resultater for albuminkonsentrasjon i urin på 8,2 mg/g kreatinin SD (6.5) i komposittgruppen, mens nivået blant barna i amalgamgruppen var 8,0 mg/g kreatinin (SD 5.2).

Som vi kan se av resultatene i figur 5 ble det ikke påvist noen sikre forskjeller mellom barna som fikk komposittfyllinger og de som fikk amalgam når det gjelder utskillelse av albumin i urinen. Flere resultater for nyrefunksjonsmarkører er å finne i Vedlegg 2 (karakteristika av inkluderte publikasjoner).



Figur 5. Forest plot av kompositt versus amalgam - albumin etter 5 år

Nevrologisk funksjon

Den portugisiske studien har rapportert utfall på nevrologisk funksjon etter sju år. Det var ingen tydelige forskjeller mellom gruppene. Det ble målt en gjennomsnittlig nerveledningshastighet i tibialisnerven på 50,2 m/s (SD 5,1 m/s) i komposittgrup-

pen og 50,8 m/s (SD 5,1 m/s) i amalgamgruppen. Det ble heller ikke påvist sikre forskjeller i Neurological Severity Score, med en skåre på 0,6 (SD 0,9) i gruppen som fikk kompositt og 0,5 (SD 0,8) i gruppen som fikk amalgam. For flere utfallsmål, se Vedlegg 2. Dokumentasjonsgrunnlaget her er av moderat kvalitet.

Nevropsykologisk funksjon

Det ingen sikre forskjeller i intelligens, hukommelse, konsentrasjon eller visuomotorisk funksjon i den portugisiske studien. Gjennomsnittsskår på Comprehensive Test of Nonverbal Intelligence (CTONI) var 81 (SD 12) i begge grupper etter sju år. Endring i nevropsykologisk funksjon målt med General Memory Index (GMI) fra baseline til etter fem år var 8,1 (SD 0,7) i amalgamgruppen og 7,2 (SD 0,7) i komposittgruppen (Bellinger 2006).

Selvrapporterte «Adverse health events» var omtrent likt i begge grupper. For flere utfallsmål, se Vedlegg 2; (De Rouen 2006 og Bellinger 2006). Dokumentasjonsgrunnlaget er av moderat kvalitet.

Psykososial funksjon

I den portugisiske studien var det ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene etter fem år. I den amerikanske studien var gjennomsnittsskår på Child Behaviour Checklist (CBCL) 44,2 (SD 9,0) i gruppen som fikk kompositt, og 45,9 (SD 7,8) i gruppen som fikk amalgam. For flere utfallsmål, se Vedlegg 2; (Bellinger 2008). Dokumentasjonsgrunnlaget er av moderat kvalitet.

Fysisk utvikling

I den amerikanske studien registrerte de liten eller ingen forskjell mellom gruppene i kroppsvekst etter fem år. I gruppen som fikk kompositt var gjennomsnittlig fettprosent på 24,3 (SD 1,1), og til 24,4 (SD 1,1) i gruppen som fikk amalgam. Se Maserejian 2012 i vedlegg 2 for resultater av høydemålinger. Dokumentasjonsgrunnlaget er av moderat kvalitet.

Immunforsvar

I den amerikanske studien var det større endringer av B-celler blant barn (n =59) i komposittgruppen med mer bisGMA-baserte komposittfyllinger, sammenlignet med gruppen som fikk amalgam. Resultatene av disse analysene er imidlertid svært usikre, og denne usikkerheten er blant annet knyttet til om estimatene er gode mål for immunforsvar (Maserejian 2014). Dokumentasjonsgrunnlaget er av svært lav kvalitet.

Tabell 3. Helse-relaterte effekter ved bruk av tannkompositter hos barn

Populasjon: barn Setting: Tannhelsetjenesten Tiltak: Kompositt Sammenligning: Amalgam

Utfall	Forventet effekt * (95% CI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Quality of the evidence (GRADE)	Kommentarer
	Amalgam	Kompositt				
Nyrefunksjon: Albumin i urin (mg/albumin/g kreatinin).	Gjennomsnitt albumin var 6,0	Gjennomsnitt albumin var 6,5	-	885 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderat ¹	Lavere skåre indikerer bedre nyrefunksjon. 5 års oppfølgingstid
Kvikksølvutskillelse: µg Hg/gurin, korrigert for kreatinin	Gjennomsnitt kvikksølv var 2,4	Gjennomsnitt kvikksølv var 1,6	-	543 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderat ^{1,2}	7 års oppfølgingstid
Kvikksølvutskillelse: µg Hg/gurin, korrigert for kreatinin	Gjennomsnitt kvikksølv var 2,8	Gjennomsnitt kvikksølv var 1,3	-	507 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderat ^{1,2}	7 års oppfølgingstid
Nevrologisk funksjon: Nerveledningshastighet i tibialisnerven m/s	Gjennomsnitt i tibialisnerven var 50,8 (SD 5.1)	Gjennomsnitt i tibialisnerven var 50,2 (SD 5.1)	-	507 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderat ^{1,2}	Høyere skåre indikerer bedre nevrologisk funksjon på nerveledningshastighet i tibialisnerven. 7 års oppfølgingstid
Nevrologisk funksjon: Neurological Severity score (NSS). Skala: 0-18	Gjennomsnitt NSS var 0,5 (SD 0,8)	Gjennomsnitt NSS var 0,6 (SD 0,9)	-	507 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderat ^{1,2}	Høyere NSS nivå indikerer større problem med å håndtere oppgaver 13-18 alvorlig; 7-12, moderat; 1-6, mindre vansker. 7 års oppfølgingstid
Nevropsykologisk funksjon: General Memory Index	Gjennomsnitt GMI var 8,1 (SD 0.7)	Gjennomsnitt GMI var 7,2 (SD 0.7)	-	543 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderat ^{1,2}	Høyere general memory index indikerer et bedre nevrologisk funksjonsnivå. 5 års oppfølgingstid
Nevropsykologisk funksjon: Comprehensive Test of Non-verbal Intelligence (CTONI) IQ Score	Gjennomsnitt CTONI var 81 (SD 12)	Gjennomsnitt CTONI var 81 (SD 12)	-	507 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderat ^{1,2}	Høyere IQ (CTONI) indikerer bedre ikke-verbal intelligensskåre. 5 års oppfølgingstid
Psykososial funksjon: Child Behavior Checklist (CBCL)	Gjennomsnitt CBCL var 44,7 (SD 10,7)	Gjennomsnitt CBCL var 45 (SD 11,0)	-	385 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderat ^{1,2}	Høyere skåre indikerer økt alvorlighetsgrad i psykososial funksjonsnivå. 5 års oppfølgingstid

Tabell 3. Helserelevante effekter ved bruk av tannkompositter hos barn

Populasjon: barn Setting: Tannhelsetjenesten Tiltak: Kompositt Sammenligning: Amalgam

Utfall	Forventet effekt * (95% CI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Quality of the evidence (GRADE)	Kommentarer
	Amalgam	Kompositt				
Immunforsvar: B-cell: cluster of differentiation (CD) 69 + poke-weed mitogen (PWM)	Gjennomsnitt -2.1 CI (-3.8—0.4) % CD 69 + PWM	Gjennomsnitt 1.7 CI (0.6-.2.7) % CD 69 + PWM		59 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav ^{1,2,3}	B-cell aktivering er en indikasjon på økt nivå av celler i gruppen som fikk bisGMA-baserte kompositter. 5 års oppfølgingstid

*Risiko i tiltaksgruppen (95% Konfidens intervall) er basert på antatt risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekten av tiltaket.

1. Populasjonen har muligens et høyere antall fyllinger enn den normale populasjonen av barn i Norge. 40 % av barna i amalgamgruppen fikk komposittfyllinger i fortenner.
2. Kun en studie for de fleste utfall.
3. Utfallsmålene er dårlig egnet for å måle immunforsvar, handler mer om toksikologi. Høy risk of bias (frafall).

GRADE Working Group grades of evidence

Høy kvalitet: Vi har stor tillit til at effektestimaten ligger nær den sanne effekten.

Middels kvalitet: Vi har moderat tillit til at effektestimaten ligger nær den sanne effekten.

Lav kvalitet: Vi har begrenset tillit til effektestimaten. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimaten

Veldig lav kvalitet: Vi har svært liten tillit til effektestimaten. Det er sannsynlig at den sanne effekten er betydelig forskjellig fra effektestimaten.

Diskusjon

Hensikten med denne systematiske oversikten er å oppsummere forskning på skadelige helseeffekter for pasienter og behandlere ved bruk av forskjellige typer dentale komposittmaterialer, eller sammenliknet med andre fyllingsmaterialer som amalgam.

Funnene baserer seg på resultater fra to randomiserte studier, som sammenliknet effekt av komposittmaterialer med amalgam hos barn. Vi fant få direkte helserelaterte utfall på sammenligningen av forskjellige dentale komposittmaterialer med amalgam. De inkluderte studiene hadde surrogatmål for mulige helseeffekter (30). Ingen studier rapporterte helseutfall hos behandlere. En del studier hadde vurdert forskjellen mellom ulike komposittmaterialer og rapporterte sensitivitet (smerte og isning) med en median oppfølgingstid på tre år. Disse studiene er listet i vedlegg 5, men resultatene er ikke gjennomgått og oppsummert her. Denne avgrensingen ble gjort etter avtale med oppdragsgiver.

Effekt av tiltakene

De oppsummerte resultatene viser at det trolig spiller liten eller ingen rolle om barn får amalgam- eller komposittfyllinger for en rekke helserelaterte utfallsmål. Det gjelder blant annet kvikksølvnivå i urin, albuminnivå i urin og andre renale markører, nevrologisk- og nevropsykologisk funksjon, psykososial funksjon og fysisk utvikling.

Resultatene er basert på to randomiserte studier fra Portugal og USA. Studiene inkluderte mer enn 1000 barn og hadde en oppfølgingstid på fem og sju år. Disse barnepopulasjonene hadde betydelig flere tannfyllinger enn det som er vanlig blant norske barn i dag. Det er også verdt å bemerke at opptil 40 % av barna som ble randomisert til amalgamfyllinger fikk komposittfyllinger i fortennene sine.

For barn som fikk amalgamfyllinger ble det vist høyere forekomst av kvikksølv i urin både etter fem og sju år. Det er lite som tyder på at forekomsten av kvikksølv har påvirket andre helseutfall hos barna, noe som heller ikke andre studier på effekten av amalgamfyllinger har vist, riktignok på voksenpopulasjon (31). Amalgamfyllinger brukes ikke lenger i Norge. Allergier, som kan være forbundet med komposittfyllinger, ble ikke rapportert i de to studiene vi inkluderte.

Flere systematiske oversikter i Cochrane Library har identifisert forskningshull når det gjelder effekten av tannfyllingsmateriale både hos barn og voksne (32, 33). Amalgamfyllinger er vist å ha bedre holdbarhet enn komposittfyllinger (32-35). Forfatterne av en rapport fra Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) fra 2014 konkluderte om dagens metoder innen tannbehandling hos barn og unge at «vi vet ännu inte om de är effektiva, säkra eller vilken metod som är mest kostnadseffektiv»(34).

Det vitenskapelige grunnlaget på *holdbarhet* med hensyn til sammenligningen av kompositt versus amalgam er imidlertid omfattende (35-38). Det finnes tre systematiske oversikter som har vurdert holdbarheten på kompositt versus amalgam.

Det vitenskapelige grunnlaget

Vi fant to randomiserte kontrollerte studier, med lav risiko for systematiske feil, av helserelevante effekter ved bruk av dentale komposittmaterialer sammenliknet med amalgam. Deltakerne i begge studiene var barn. Vi fant ingen studier av effekten for behandlere. Vi vurderer dokumentasjonsgrunnlaget til å være av moderat kvalitet, som betyr at vi mener resultatene sannsynligvis ligger nær den sanne effekten, men at det også er en mulighet for at de kan være forskjellige.

Vi vurderer at overførbarheten til norske forhold er noe begrenset ettersom barna i studiene hadde betydelig flere fyllinger enn det som er vanlig hos norske barn i samme aldersgruppe, og vi er også usikre på om testene som er brukt i studiene er relevante for norsk praksis.

Styrker og svakheter

Styrker ved systematiske oversikter er at de er basert på systematiske litteratursøk i mange databaser med tydelige kriterier for utvelgelse av studier, vurdering av risiko for systematisk skjevhet, sammenstilling og gradering av resultater. Disse trinnene legger til rette for at alle relevante studier blir funnet og oppsummert på en systematisk og transparent måte og at usikkerheten knyttet til resultatene blir tydeliggjort. På tross av brede søk kan vi likevel ikke utelukke at vi ikke har funnet alle relevante studier.

Mulige behov for videre forskning

Vår gjennomgang av den internasjonale forskningslitteraturen reiser følgende problemstillinger; 1) hva er mulige helseskadelige effekter ved bruk av kompositter, 2) hva er rimelige langtidseffekter med hensyn til helsekonsekvenser ved bruken av

komposittmaterialer i tennene, og 3) hvilke andre typer helsekonsekvenser kan dokumenteres? I og med at det er langtidseffekter (longitudinelt) så er det også hensiktsmessig med forskningsdesign som kohortstudier hvor helseeffekter er utfallsmål. Vi identifiserte som sagt ikke langtidsstudier med helseutfall, bortsett fra sensitivitet (smerte og ising).

Konklusjon

Basert på to randomiserte kontrollerte studier kan vi ikke konkludere om risikoen for negative helseeffekter er forskjellig ved bruk av kompositt eller amalgam som tannfyllingsmateriale. Resultatene tyder ikke på at det er noen vesentlig forskjell, men dette er basert på målinger av markører for helseeffekter (surrogate utfallsmål) målt ved spørreskjema, urinprøve o.l., og ikke reelle mål på helse.

Referanser

1. Kunnskapssenteret. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2013.
2. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. Lancet 2007;369(9555):51-59.
3. Rasines Alcaraz MG, Veitz-Keenan A, Sahrman P, Schmidlin PR, Davis D, Iheozor-Ejiofor Z. Direct composite resin fillings versus amalgam fillings for permanent or adult posterior teeth. Cochrane Database Syst Rev 2014;3:Cd005620.
4. Kommunal- og moderniseringsdepartementet. KOSTRA. Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/kmd/tema/kommuneokonomi/kostra.html?id=1233>.
5. Ekornrud T. Tannhelsetenesta, 2012. Statistisk sentralbyrå. Tilgjengelig fra: <http://www.ssb.no/helse/statistikker/tannhelse/aar/2013-07-09#content>.
6. Folkehelseinstituttet. Fakta og helsestatistikk om tannhelse. Tilgjengelig fra: <http://www.fhi.no/artikler/?id=70818>.
7. Wahl MJ, Swift EJ, Jr. Critical appraisal: dental amalgam update-part I: clinical efficacy. J Esthet Restor Dent 2013;25(5):360-364.
8. Miljøverndepartementet. Forbyr kvikksølv i produkter. Miljøverndepartementet. Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/nb/dokumentarkiv/stoltenberg-ii/md/Nyheter-og-pressemeldinger/pressemeldinger/2007/forbyr-kvikksolv-i-produkter.html?id=495138>.
9. Ferracane JL. Resin composite--state of the art. Dent Mater 2011;27(1):29-38.
10. Kopperud HM. Hvor holdbare er komposittmaterialene? Tandläkartidningen 2005;97(13):66-68.
11. Dahl JE, Kopperud HM. Komposittfyllinger - suksess eller fiasko? Den Norske Tannlegeforenings Tidende 2008;118(1):40-41.
12. Hammerstrøm KT, Holte HH, Dalsbø TK, Vist GE, Steiro A, Lidal IB, et al. Kvikksølveksponering hos tannhelsepersonell. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2011.
13. Schedle A, Ortengren U, Eidler N, Gabauer M, Hensten A. Do adverse effects of dental materials exist? What are the consequences, and how can they be diagnosed and treated? Clin Oral Implants Res 2007;18 Suppl 3:232-256.

14. Goldberg M. In vitro and in vivo studies on the toxicity of dental resin components: a review. *Clin Oral Investig* 2008;12(1):1-8.
15. Demarco FF, Correa MB, Cenci MS, Moraes RR, Opdam NJ. Longevity of posterior composite restorations: not only a matter of materials. *Dent Mater* 2012;28(1):87-101.
16. Bland M. 'Estimating Mean and Standard Deviation from the Sample Size, Three Quartiles, Minimum, and Maximum. *International Journal of Statistics in Medical Research* 2015;4(1):57-64.
17. Higgins JPT GSe. 7.7.3.5 Medians and interquartile ranges. I: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. . www.cochrane-handbook.org.: The Cochrane Collaboration; 2011. s.
18. 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):383-394.
19. Barregard L, Trachtenberg F, McKinlay S. Renal effects of dental amalgam in children: The New England children's amalgam trial. *Environ Health Perspect* 2008;116(3):394-399.
20. Bellinger DC, Trachtenberg F, Barregard L, Tavares M, Cernichiari E, Daniel D, et al. Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: A randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2006;295(15):1775-1783.
21. Bellinger DC, Trachtenberg F, Zhang A, Tavares M, Daniel D, McKinlay S. Dental amalgam and psychosocial status: The New England Children's Amalgam Trial. *J Dent Res* 2008;87(5):470-474.
22. Maserejian NN, Trachtenberg FL, Hauser R, McKinlay S, Shrader P, Bellinger DC. Dental composite restorations and neuropsychological development in children: Treatment level analysis from a randomized clinical trial. *Neurotoxicology* 2012;33(5):1291-1297.
23. Maserejian NN, Shrader P, Trachtenberg FL, Hauser R, Bellinger DC, Tavares M. Dental sealants and flowable composite restorations and psychosocial, neuropsychological, and physical development in children. *Pediatr Dent* 2014;36(1):68-75.
24. DeRouen TA, Martin MD, Leroux BG, Townes BD, Woods JS, Leitao J, et al. Neurobehavioral effects of dental amalgam in children: A randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2006;295(15):1784-1792.
25. Lauterbach M, Martins IP, Castro-Caldas A, Bernardo M, Luis H, Amaral H, et al. Neurological outcomes in children with and without amalgam-related mercury exposure: seven years of longitudinal observations in a randomized trial.[Erratum appears in *J Am Dent Assoc*. 2008 Apr;139(4):404]. *J Am Dent Assoc* 2008;139(2):138-145.

26. Woods JS, Martin MD, Leroux BG, DeRouen TA, Leitão JG, Bernardo MF, et al. The contribution of dental amalgam to urinary mercury excretion in children. *Environ Health Perspect* 2007;115(10):1527-1531.
27. Woods JS, Martin MD, Leroux BG, DeRouen TA, Bernardo MF, Luis HS, et al. Biomarkers of kidney integrity in children and adolescents with dental amalgam mercury exposure: Findings from the Casa Pia children's amalgam trial. *Environ Res* 2008;108(3):393-399.
28. DeRouen TA, Leroux BG, Martin MD, Townes BD, Woods JS, Leitão J, et al. Issues in design and analysis of a randomized clinical trial to assess the safety of dental amalgam restorations in children. *Control Clin Trials* 2002;23(3):301-320.
29. Maserejian NN, Trachtenberg FL, Hauser R, McKinlay S, Shrader P, Tavares M, et al. Dental composite restorations and psychosocial function in children. *Pediatrics* 2012;130(2):e328-e338.
30. Ciani O, Buyse M, Garside R, Pavey T, Stein K, Sterne JA, et al. Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2013;346:f457.
31. 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. Oslo: Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten; 2006. (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 10 – 2006).
32. Rasines Alcaraz MG, Veitz-Keenan A, Sahrman P, Schmidlin PR, Davis D, Iheozor-Ejiofor Z. Direct composite resin fillings versus amalgam fillings for permanent or adult posterior teeth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(3):CD005620.
33. Yengopal V, Harneker SY, Patel N, Siegfried N. Dental fillings for the treatment of caries in the primary dentition. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):Cd004483.
34. En systematisk kartläggning och granskning av systematiska översikter inom barn- och ungdomstandvården – vad vet vi egentligen? Rapportnr 230. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2014-12-29. (Vit Rapport).
35. Astvaldsdottir A, Dagerhamn J, van Dijken JW, Naimi-Akbar A, Sandborgh-Englund G, Tranaeus S, et al. Longevity of posterior resin composite restorations in adults - A systematic review. *Journal of Dentistry* 2015;43(8):934-954.
36. Beck F, Lettner S, Graf A, Bitriol B, Dumitrescu N, Bauer P, et al. Survival of direct resin restorations in posterior teeth within a 19-year period (1996-2015): A meta-analysis of prospective studies. *Dental Materials* 2015;31(8):958-985.
37. Dhar V, Hsu KL, Coll JA, Ginsberg E, Ball BM, Chhibber S, et al. Evidence-based Update of Pediatric Dental Restorative Procedures: Dental Materials. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 2015;39(4):303-310.

38. Reis A, Dourado Loguercio A, Schroeder M, Luque-Martinez I, Masterson D, Cople Maia L. Does the adhesive strategy influence the post-operative sensitivity in adult patients with posterior resin composite restorations?: A systematic review and meta-analysis. *Dental Materials* 2015;31(9):1052-1067.
39. Maserejian NN, Hauser R, Tavares M, Trachtenberg FL, Shrader P, McKinlay S. Dental composites and amalgam and physical development in children. *J Dent Res* 2012;91(11):1019-1025.
40. Maserejian NN, Shrader P, Brown OA, Trachtenberg FL, Soncini J, Hauser R, et al. Dental sealants and composite restorations and longitudinal changes in immune function markers in children. *International journal of paediatric dentistry / the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children* 2014;24(3):215-225.

Vedlegg

Vedlegg 1 - Søkestrategi

Søkedato: 11-12. juni 2014

Søkeresultat: 3807 etter dublettkontroll

Database	Antall treff før dublettkontroll
AMED (Ovid)	9
CINAHL (EBSCO)	10
Cochrane Central Register of Controlled Trials	1404
Embase (Ovid) 1974 to 2014 June 10	1080
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	2511
Science Direct	58
SveMed+	58
TOXLINE (National Library of Medicine)	297

Ansvarlig for søket: Elisabet Hafstad

AMED (Ovid)

- 1 (crown* or implant* or prosthesis*).tw. (4372)
- 2 ((endodontic or root canal) adj3 (restor* or reconstruct* or rehabilitat* or repair* or seal* or treatment* or therapy or procedure* or retreatment* or technique*).tw. (11)
- 3 ((dental or dentin or dentition or tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine* or class I or class II or class III or class IV or class V or class VI or fissure*) adj3 (restor* or reconstruct* or rehabilitat* or repair* or seal* or treatment* or therapy or procedure* or retreatment* or technique*).tw. (154)
- 4 ((dental or tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine* or class I or class II or class III or class IV or class V or class VI or fissure*) adj3 (filling* or veneer* or laminate* or inlay* or onlay*).tw. (21)

- 5 (caries or carious or dental cavit* or cariosa or pulpitis or ((dental or dentin or enamel or tooth or teeth) adj3 (decay or demineral*))).tw. (84)
- 6 or/1-5 (4608)
- 7 (compomer* or ormocer* or siloran* or nanocomposite* or nano-composite* or nanoparticle* or nano-particle* or hybrid-composite* or ma?rofill or mi?rofill or nanofill or ((synthetic or concise or conclude or composite or nanohybrid* or glass-ionomer* or glassionomer* or polyalkenoate) adj3 (resin* or filling* or bonding* or cement* or adhesive* or seal*))).tw. (30)
- 8 ("bisphenol a-glycidyl methacrylate" or bis-gma*).tw. (0)
- 10 or/7-8 (30)
- 10 6 and 9 (9)

CINAHL (Ebsco)

- S1 MH "Dental Caries" or MH "Root Canal Filling Materials" or MH "Dental Restoration, Temporary" or MH "Dental Restoration, Permanent+" 6,970
- S2 TI((dental or dentin or dentition or tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine* or class-I or class-II or class-III or class-IV or class-V or class-VI or fissure*) N3 (restor* or reconstruct* or rehabilitation or repair* or seal* or treatment* or therapy or procedure* or retreatment* or technique*))OR AB ((dental or dentin or dentition or tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine* or class-I or class-II or class-III or class-IV or class-V or class-VI or fissure*) N3 (restor* or reconstruct* or rehabilitat* or repair* or seal* or treatment* or therapy or procedure* or retreatment* or technique*)) 4,603
- S3 TI ((endodontic or root W0 canal) N3 (restor* or reconstruct* or rehabilitat* or repair* or seal* or treatment* or therapy or procedure* or retreatment* or technique*))OR AB ((endodontic or root W0 canal) N3 (restor* or reconstruct* or rehabilitat* or repair* or seal* or treatment* or therapy or procedure* or retreatment* or technique*)) 663
- S4 TI ((caries or carious or dental W0 cavity or dental W0 cavities or cariosa)or((dental or dentin or enamel or tooth or teeth) N2 (decay or demineral*))) OR AB ((caries or carious or dental W0 cavity or dental W0 cavities or cariosa) or((dental or dentin or enamel or tooth or teeth) N2 (decay or demineral*))) 3,904
- S5 TI ((crown* or implant* or prosthes*)) OR AB ((crown* or implant* or prosthes*)) 29,140
- S6 TI ((dental or tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine* or class-I or class-II or class-III or class-IV or class-V or class-VI or fissure*) N3 (filling* or veneer* or laminate* or inlay* or onlay*)) OR AB ((dental or tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine* or class-I or class-II or class-III or class-IV or class-V or class-VI or fissure*) N3 (filling* or veneer* or laminate* or inlay* or onlay*)) 215
- S7 S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 38,860

S8 MH Composite Resins OR MH Nanoparticles 1,176

S9 TI(compomer* or ormocer* or siloran* or nanocomposite* or nano-composite* or nanoparticle* or nano-particle* or hybrid-composite* or ma?rofill or mi?rofill or nanofill or ((synthetic or concise or conclude or composite or nanohybrid* or glass-ionomer* or glassionomer* or polyalkenoate) N3 (resin* or filling* or bonding* or cement* or adhesive* or seal*))) OR AB (compomer* or ormocer* or siloran* or nanocomposite* or nano-composite* or nanoparticle* or nano-particle* or hybrid-composite* or ma?rofill or mi?rofill or nanofill or ((synthetic or concise or conclude or composite or nanohybrid* or glass-ionomer* or glassionomer* or polyalkenoate) N3 (resin* or filling* or bonding* or cement* or adhesive* or seal*))) 1,466

S10 TI (("bisphenol a-glycidyl methacrylate" or bis-gma*) OR AB (("bisphenol a-glycidyl methacrylate" or bis-gma*)) 13

S11 S8 OR S9 OR S10 2,047

S12 S7 AND S11 1,082

S13 TI ((placebo or control W0 group* or random* W0 allocat* or randomi?ed or quasi-random* or quasirandom* or ((single or double or triple) W0 (mask* or blind*)))) OR AB ((placebo or control W0 group* or random* W0 allocat* or randomi?ed or quasi-random* or quasirandom* or ((single or double or triple) W0 (mask* or blind*)))) 104,329

S14 TI (((cohort or prospective or longitudinal or follow-up or case-control or case-comparison or case-referent or case-compeer or case-base or controlled W0 clinical or multicenter or multi-center or multicentre or multi-centre) N3 (stud* or trial* or experiment* or design*))) OR AB (((cohort or prospective or longitudinal or follow-up or case-control or case-comparison or case-referent or case-compeer or case-base or controlled W0 clinical or multicenter or multi-center or multicentre or multi-centre) N3 (stud* or trial* or experiment* or design*))) 93,273

S15 S13 OR S14 178,329

S16 S12 AND S15 184

S17 TI ((in-vitro or invitro or "in vitro" or bovine or (extract* N10 (tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine*)))) OR AB ((in-vitro or invitro or "in vitro" or bovine or (extract* N10 (tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine*)))) 17,444

S18 S16 NOT S17 Limiters - Exclude MEDLINE records 10

Cochrane Central Register of Controlled Trials

#1 MeSH descriptor: [Dental Restoration, Permanent] explode all trees 1766

#2 MeSH descriptor: [Dental Restoration, Temporary] explode all trees 612

#3 MeSH descriptor: [Endodontics] explode all trees 1077

#4 MeSH descriptor: [Dental Caries] explode all trees and with qualifier(s): [Rehabilitation - RH, Therapy - TH] 334

#5 MeSH descriptor: [Pulpitis] this term only and with qualifier(s): [Rehabilitation - RH, Therapy - TH] 61

- #6 (crown* or implant* or prosthes*):ab,kw,ti 18926
- #7 ((dental or dentin or dentition or tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or class-I or class-II or class-III or class-IV or class-V or class-VI or fissure*) near/3 (restor* or reconstruct* or rehabilitation or repair* or seal* or treatment* or therapy or procedure* or retreatment* or technique*)):ab,kw,ti 5910
- #8 ((endodontic or root next canal) near/3 (restor* or reconstruct* or rehabilitation or repair* or seal* or treatment* or therapy or procedure* or retreatment* or technique*)):ab,kw,ti 772
- #9 ((dental or tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine* or class-I or class-II or class-III or class-IV or class-V or class-VI or fissure*) near/3 (filling* or veneer* or laminate* or inlay* or onlay*)):ab,kw,ti 298
- #10 (caries or carious or dental next cavity or dental next cavities or cariiosa or pulpitis or ((dental or dentin or enamel or tooth or teeth) near/3 (decay or demineral*)):ab,kw,ti 4258
- #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 26997
- #12 MeSH descriptor: [Composite Resins] explode all trees 1666
- #13 MeSH descriptor: [Glass Ionomer Cements] explode all trees 615
- #14 MeSH descriptor: [Silorane Resins] this term only 15
- #15 MeSH descriptor: [Nanoparticles] explode all trees 118
- #16 (compomer* or ormocer* or siloran* or nanocomposite* or nano-composite* or nanoparticle* or nano-particle* or hybrid-composite* or ma?rofill or mi?rofill or nanofill or ((synthetic or concise or conclude or composite or nanohybrid* or glass-ionomer* or glassionomer* or polyalkenoate) near/3 (resin* or filling* or bonding* or cement* or adhesive* or seal*)):ab,kw,ti 2692
- #17 ("bisphenol a-glycidyl methacrylate" or bis-gma*):ab,kw,ti 558
- #18 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 2840
- #19 #11 and #18 in Trials 2011
- #20 (in-vitro or invitro or "in vitro" or bovine or (extract* near/10 (tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine*)):ab,ti,kw 15881
- #21 #19 not #20 in Trials 1404

Embase (Ovid)

- 1 tooth filling/ or endodontics/ or pulpitis/ or dental caries/ (67551)
- 2 (crown* or implant* or prosthes*).tw. (421407)
- 3 ((endodontic or root canal) adj3 (restor* or reconstruct* or rehabilitat* or repair* or seal* or treatment* or therapy or procedure* or retreatment* or technique*)).tw. (7937)
- 4 ((dental or dentin or dentition or tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine* or class I or class II or class III or class IV

or class V or class VI or fissure*) adj3 (restor* or reconstruct* or rehabilitat* or repair* or seal* or treatment* or therapy or procedure* or retreatment* or technique*).tw. (38059)

5 ((dental or tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine* or class I or class II or class III or class IV or class V or class VI or fissure*) adj3 (filling* or veneer* or laminate* or inlay* or onlay*).tw. (2262)

6 (caries or carious or dental cavit* or cariosa or pulpitis or ((dental or dentin or enamel or tooth or teeth) adj3 (decay or demineral*))).tw. (35744)

7 or/1-6 (519219)

8 compomer/ or nanocomposite/ or nanoparticle/ or glass ionomer/ (66542)

9 (compomer* or ormocer* or siloran* or nanocomposite* or nano-composite* or nanoparticle* or nano-particle* or hybrid-composite* or ma?rofill or mi?rofill or nanofill or ((synthetic or concise or conclude or composite or nanohybrid* or glass-ionomer* or glassionomer* or polyalkenoate) adj3 (resin* or filling* or bonding* or cement* or adhesive* or seal*))).tw. (89306)

10 ("bisphenol a-glycidyl methacrylate" or bis-gma*).tw. (684)

11 or/8-10 (107407)

12 case control study/ or exp controlled clinical trial/ or double blind procedure/ or single blind procedure/ or triple blind procedure/ or cohort analysis/ or control group/ (791591)

13 (placebo or control group* or random* allocat* or randomi?ed or quasi-random* or quasirandom* or ((single or double or triple) adj (mask* or blind*))).tw. (951026)

14 ((cohort or prospective or longitudinal or follow-up or case-control or case-comparison or case-referent or case-compeer or case-base or controlled clinical or multicenter or multi-center or multicentre or multi-centre) adj3 (stud* or trial* or experiment* or design*).tw. (720039)

15 or/12-14 (1796324)

16 7 and 11 and 15 (1857)

17 (editorial or letter or note).pt. (1853542)

18 animal experiment/ or animal model/ or nonhuman/ or in vitro study/ (5296031)

19 (in-vitro or invitro or bovine or (extract* adj10 (tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine*))).tw. (1203306)

20 or/17-19 (7415273)

21 16 not 20 (1080)

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

1 exp dental restoration, permanent/ or exp dental restoration, temporary/ or exp endodontics/ or exp dental caries/ or pulpitis/ (90384)

2 (crown* or implant* or prosthes*).tw. (349469)

- 3 ((endodontic or root canal) adj3 (restor* or reconstruct* or rehabilitat* or repair* or seal* or treatment* or therapy or procedure* or retreatment* or technique*)).tw. (8629)
- 4 ((dental or dentin or dentition or tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine* or class I or class II or class III or class IV or class V or class VI or fissure*) adj3 (restor* or reconstruct* or rehabilitat* or repair* or seal* or treatment* or therapy or procedure* or retreatment* or technique*)).tw. (37640)
- 5 ((dental or tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine* or class I or class II or class III or class IV or class V or class VI or fissure*) adj3 (filling* or veneer* or laminate* or inlay* or onlay*)).tw. (2217)
- 6 (caries or carious or dental cavit* or cariosa or pulpitis or ((dental or dentin or enamel or tooth or teeth) adj3 (decay or demineral*))).tw. (36845)
- 7 or/1-6 (460743)
- 8 exp composite resins/ or exp glass ionomer cements/ or silorane resins/ or exp nanoparticles/ (78291)
- 9 (compomer* or ormocer* or siloran* or nanocomposite* or nano-composite* or nanoparticle* or nano-particle* or hybrid-composite* or ma?rofill or mi?rofill or nanofill or ((synthetic or concise or conclude or composite or nanohybrid* or glass-ionomer* or glassionomer* or polyalkenoate) adj3 (resin* or filling* or bonding* or cement* or adhesive* or seal*))).tw. (88535)
- 10 ("bisphenol a-glycidyl methacrylate" or bis-gma*).tw. (700)
- 11 or/8-10 (121663)
- 12 controlled clinical trial/ or multicenter study/ or exp randomized controlled trial/ or control groups/ or double-blind method/ or random allocation/ or single-blind method/ or case-control studies/ or cohort studies/ or exp longitudinal studies/ use pmoz (1627398)
- 13 (placebo or control group* or random* allocat* or randomi?ed or quasi-random* or quasirandom* or ((single or double or triple) adj (mask* or blind*))).tw. (730224)
- 14 ((cohort or prospective or longitudinal or follow-up or case-control or case-comparison or case-referent or case-compeer or case-base or controlled clinical or multicenter or multi-center or multicentre or multi-centre) adj3 (stud* or trial* or experiment* or design*)).tw. (563165)
- 15 or/12-14 (2127493)
- 16 in vitro/ or book reviews/ or comment/ or editorial/ or exp ephemera/ or patents/ (1714266)
- 17 animals/ not humans/ (3859424)
- 18 (bovine* or (extract* adj10 (tooth or teeth or molar* or premolar* or bicuspid* or cuspid* or incisor* or canine*))).tw. (184291)
- 19 (in-vitro or invitro).tw. (901359)
- 20 or/16-19 (5862606)
- 21 (7 and 11 and 15) not 20 (2511)

Science Direct (Elsevier)

((((dental restoration* or caries or dental cavities or pulpitis) AND (compomer* or ormocer* or siloran* or nanocomposite* or nano-composite* or nanoparticle* or nano-particle* or hybrid-composite* or ma?rofill or mi?rofill or nanofill) AND (placebo or control group* or random* allocat* or randomi?ed or quasi-random* or quasirandom* or cohort study or controlled clinical or case-control or follow-up study)) AND NOT (invitro or in-vitro)) 58 [All Sources(Medicine and Dentistry); All years]. 58

SveMed+

- 1 exp:"Dental Restoration, Permanent" 232
- 2 exp:"Dental Restoration, Temporary" 63
- 3 exp:"Endodontics" 118
- 4 exp:"Dental Caries" 418
- 5 noexp:"Pulpitis" 15
- 6 exp:"Composite Resins" 88
- 7 exp:"Glass Ionomer Cements" 21
- 8 noexp:"Silorane Resins" 0
- 9 exp:"Nanoparticles" 11
- 10 compomer* OR ormocer* OR siloran* OR nano?omposit* OR nano-?omposit* OR nanoparti* OR nano-parti* OR hybrid- ?omposit* OR ma?rofill OR mi?rofill OR nanofill OR "bisphenol a-glycidyl methacrylate" OR bis-gma* 16
- 11 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 699
- 12 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 109
- 13 11 AND 12 77
- 14 in-vitro OR invitro OR extrahera* OR extraktion* OR ekstrahera* OR ekstraksjon* 40518
- 15 13 NOT 14 58

TOXLINE

(((nanocomposite OR ormocers OR compomers OR siloranes OR composite resins OR nano (particles OR P010101000 [rn]) OR nanoparticles) AND (dental OR dentin OR dentition OR tooth OR teeth OR molar* OR premolar* OR bicuspid* OR cuspid* OR incisor* OR canine*))) NOT PubMed [org] NOT pubdart [org] 297

Vedlegg 2 - Karakteristika av inkluderte publikasjoner

Studie: Barregard, 2008 (19)

Risiko for systematiske feil («Risk of bias»; Lav, Uklar, Høy)

Lav risiko for systematiske feil

	<i>Studiedesign</i>	Randomisert kontrollert studie (RCT)
	<i>Setting</i>	Universitetsklinikker i Boston og Maine. "The New England Children's Amalgam Trial (NECAT)"
	<i>Land</i>	USA
	<i>Hensikt med studien</i>	Rapportere resultater på markører for mulige effekter av amalgam og kompositt på nyrefunksjon.
	<i>Inklusjonsperiode (startår-sluttår)</i>	2 år (1997-1999)
	<i>Oppfølgingsperiode</i>	5 år
	<i>Inklusjonskriterier</i>	6-10 år, flytende engelskspråklig, ingen tidligere eller nåværende amalgamfyllinger, to eller flere jeksler (posterior teeth) med karies på tyggeflaten, ikke diagnostisert med psykologiske, neurologiske, immunologiske eller renale tilstander.
Populasjon	<i>Totalt antall</i>	534 (komposittgruppe: n = 267; amalgamgruppe: n = 267)
	<i>Barn/voksne</i>	Barn
	<i>Alder (gj.snitt, std.avvik, min-max)</i>	7,9 år ± 1,4, (5,9 – 11,5) Komposittgruppe: 7,9 ± 1,4; Amalgamgruppe: 7,9 ± 1,3
	<i>Kjønn, n (%)</i>	Jenter: 287 (53,8); Gutter: 247 (46,2)
Tiltak	<i>Frafall ved oppfølging</i>	N = 85 (komposittgruppe: n = 43; amalgamgruppe: n = 42)
	Kompositt <i>Type komposittmateriale</i>	<u>I melketenner:</u> Kompomer; polyacidmodifisert kompositt (Dyract, Dentsply Caulk, Milford, DE, USA) Innhold: Polymerisable dimethacrylate og trimethacrylate resiner innholdende 72 % (vekt) strontium-fluorosilicate-glass. <u>I permanente tenner:</u> Standard kompositt (Z100, 3M ESPE, St.Paul, MN, USA) Innhold: Monomerer: Bisphenol-A-diglycidyl-etherdimethacrylate (bisGMA) og triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDMA), hver 5 % - 10 % vekt. Fyllstoff: Zirconia/silicia (85 % vekt). Partikkelstørrelse: 3,5 – 0,01 µm. <u>Til foregling av sprekker og fordypninger (sealing):</u> Flytende kompositt (Ultraseal XT, Ultradent, South Jordan, UT, USA). Innhold: BisGMA. <u>Til behandling av grunne, begynnende karies (preventiv resin restorations):</u> Flytende kompositt (Revolution, Kerr, Orange, CA, USA).
Komparator	Amalgam <i>Type amalgam</i>	<u>I melketenner og permanente tenner:</u> "Dispersalloy" (Dentsply Caulk, Milford, DE) <u>Til foregling av sprekker og fordypninger (sealing):</u> Flytende kompositt (Ultraseal XT, Ultradent, South Jordan, UT, USA). Innhold: BisGMA.

Til behandling av grunne, begynnende karies (preventiv resin restaurasjons): Flytende kompositt (Revolution, Kerr, Orange, CA, USA).

Utfallsmål		Kvikksølvnivå i urin og nyrefunksjonsmarkører.		
Resultater	Baseline	Antall dentale fyllinger	Kompositt (n = 267) 9,3 ± 6,2 (2-36)	Amalgam (n = 267) 9,8 ± 6,9 (2-39)
		Kvikksølvnivå i urin korrigert for kreatinin		
		Antall over deteksjonsnivå %	6,9	8,5
		U-Hg; µg/g kreatinin), median	1,37	1,47
		<i>Renale markører:</i>		
		γ-glutamyl transpeptidase (γ-GT; U/g kreatinin), median (range)	17,4 (2,0-62,0), n= 223	19,5 (2,1-66,0), n = 238)
		Albumin (mg/g kreatinin)	Ikke rapportert	Ikke rapportert
		Alpha-1-mikroglobulin (A1M; mg/g kreatinin)	Ikke rapportert	Ikke rapportert
		N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG; U/g kreatinin)	Ikke rapportert	Ikke rapportert
	Oppfølging 3 år	Antall dentale fyllinger	Gjennomsnittlig 1 ny fylling pr deltaker per år i begge grupper	
		Kvikksølvnivå i urin korrigert for kreatinin		
		U-Hg; µg/g kreatinin, median (IQR)	0,6 (0,5-0,8)*	0,8 (0,6-1,5)*
		<i>Renale markører:</i>		
		γ-GT (U/g kreatinin)	34,5 (0,9-247), n = 180	31,9 (1,1-100), n = 185
Albumin (mg/g kreatinin)		7,9 (< DL-208), n = 148	6,8 (< DL-773), n = 135	
A1M (mg/g kreatinin)		< DL (< DL-21), n = 148	< DL (<DL-29), n = 135	
NAG (U/g kreatinin)	1,4 (<DL-4,8), n = 148	1,4 (<DL-4,7), n = 135		
Oppfølging 5 år	Antall dentale fyllinger	Gjennomsnittlig 1 ny fylling pr deltaker per år i begge grupper		
	Kvikksølvnivå i urin korrigert for kreatinin			
	U-Hg; µg/g kreatinin, median (IQR)	0,6 (0,5-0,9)*	0,9 (0,5-1,3)*	
	<i>Renale markører:</i>			
	γ-GT (U/g kreatinin)	40,2 (2,6-143,0), n = 198	39,3 (3,6-125,0), n = 204	
	Albumin (mg/g kreatinin)	6,5 (<DL-687), n = 186	6,0 (<DL-771), n = 193	
	A1M (mg/g kreatinin)	<DL (<DL-29), n = 186	<DL (<DL-29), n = 193	
NAG (U/g kreatinin)	1,2 (<DL-7,8), n = 186	1,2 (<DL-3,7), n = 193		
Kommentarer	Uavhengig av hvilken gruppe man var randomisert til, ble kompositt som standard prosedyre benyttet for behandling av karies i fortennene (anterior teeth). Det bemerkes at en relativt stor andel (ca 40 %) av gruppen som er randomisert til amalgam, derfor også har mottatt kompositt og/eller kompomerbehandling. * Verdier avlest fra figur. DL: Detection Limit Forskjellene mellom gruppene i alle variablene var små, og statistisk ikke-signifikante (p >0,3).			

Risiko for systematiske feil («Risk of bias»; Lav, Uklar, Høy)

Lav risiko for systematiske feil

	<i>Studiedesign</i>	Randomisert kontrollert studie (RCT)
	<i>Setting</i>	Universitetsklinikker i Boston og Maine. "The New England Children's Amalgam Trial (NECAT)"
	<i>Land</i>	USA
	<i>Hensikt med studien</i>	Sammelikner nevropsykologisk funksjon og renalfunksjon hos barn med enten amalgam eller komposittfyllinger.
	<i>Inklusjonsperiode (startår-sluttår)</i>	2 år (1997-1999)
	<i>Oppfølgingsperiode</i>	5 år
	<i>Inklusjonskriterier</i>	6-10 år, flytende engelskspråklig, ingen tidligere eller nåværende amalgamfyllinger, to eller flere jeksler (posterior teeth) med karies på tyggeflaten, ikke diagnostisert med psykologiske, neurologiske, immunologiske eller renale tilstander.
Populasjon	<i>Totalt antall</i>	534 (komposittgruppe: n = 267; amalgamgruppe: n = 267)
	<i>Barn/voksne</i>	Barn
	<i>Alder (gj.snitt, std.avvik, min-max)</i>	7,9 år ± 1,4, (5,9 – 11,5) Komposittgruppe: 7,9 ± 1,4; Amalgamgruppe: 7,9 ± 1,3
	<i>Kjønn, n (%)</i>	Jenter: 287 (53,8); Gutter: 247 (46,2)
	<i>Frafall ved oppfølging</i>	N = 85 (komposittgruppe: n = 43; amalgamgruppe: n = 42)
Tiltak	Kompositt	
	<i>Type komposittmateriale</i>	<u>I melketenner:</u> Kompomer; polyacidmodifisert kompositt (Dyract, Dentsply Caulk, Milford, DE, USA) Innhold: Polymerisable dimethacrylate og trimethacrylate resiner innholdende 72 % (vekt) strontium-fluorosilicate-glass.
		<u>I permanente tenner:</u> Standard kompositt (Z100, 3M ESPE, St.Paul, MN, USA) Innhold: Monomerer: Bisphenol-A-diglycidyl-etherdimethacrylate (bisGMA) og triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDMA), hver 5 % - 10 % vekt. Fyllstoff: Zirconia/silicia (85 % vekt). Partikkelstørrelse: 3,5 – 0,01 µm.
		<u>Til foregling av sprekker og fordypninger (sealing):</u> Flytende kompositt (Ultraseal XT, Ultradent, South Jordan, UT, USA). Innhold: BisGMA.
		<u>Til behandling av grunne, begynnende karies (preventiv resin restorations):</u> Flytende kompositt (Revolution, Kerr, Orange, CA, USA).
Komparator	Amalgam	
	<i>Type amalgam</i>	<u>I melketenner og permanente tenner:</u> "Dispersalloy" (Dentsply Caulk, Milford, DE) <u>Til foregling av sprekker og fordypninger (sealing):</u> Flytende kompositt (Ultraseal XT, Ultradent, South Jordan, UT, USA). Innhold: BisGMA.
		<u>Til behandling av grunne, begynnende karies (preventiv resin restorations):</u> Flytende kompositt (Revolution, Kerr, Orange, CA, USA).

Utfallsmål	Nevropsykologisk funksjon:	Intelligens (<i>IQ</i>); Hukommelse; Visomotorisk;	Wechsler Intelligence Scale for Children-Third edition (WISC-III) General Memory Index Visual Motor Composite					
	Renalfunksjon:		Kreatinin-justert albumin og kvikksølvnivå i urin.					
Resultater			Komposit			Amalgam		
	Baseline		<i>Gj.snitt</i>	<i>SD (SE)</i>	<i>Antall</i>	<i>Gj.snitt</i>	<i>SD (SE)</i>	<i>Antall</i>
	WISC-III IQ		96,1	12,1	261	95,1	14,5	265
	General Memory Index		92,3		203	91,6		212
	Visual Motor Composite		100,4		203	100,1		211
	Oppfølging 5 år							
	WISC-III IQ		98,3		223	98,9		228
	<i>Gj.snittlig endring fra baseline</i>		2,1	(0,6)		3,1	(0,6)	
	General Memory Index		99,0		203	100,0		212
	<i>Gj.snittlig endring fra baseline</i>		7,2	(0,7)		8,1	(0,7)	
	Visual Motor Composite		104,5		203	104,7		211
	<i>Gj.snittlig endring fra baseline</i>		3,7	(0,8)		3,8	(0,8)	
	Kvikksølvnivå (U-Hg; µg/g kreatinin)		0,6	0,5		0,9	0,8	
	Albumin i urin (mg/g kreatinin)		23,7	(5,0)		32,8	(6,9)	183
	Kariesfyllinger (Ant. kumulert over 5 år)		15,8	9,9	224	14,6	9,6	225
Kommentarer	Uavhengig av hvilken gruppe man var randomisert til, ble kompositt som standard prosedyre benyttet for behandling av karies i fortennene (anterior teeth). Det bemerkes at en relativt stor andel (ca 40 %) av gruppen som er randomisert til amalgam, derfor også har mottatt kompositt og/eller kompomerbehandling.							
	Statistisk signifikant høyere kvikksølvnivå i amalgamgruppen etter 5 år, ellers ingen forskjeller mellom gruppene. Selvrappert «Adverse health events» var likt i begge grupper.							

Risiko for systematiske feil («Risk of bias»; Lav, Uklar, Høy)

Lav risiko for systematiske feil

	<i>Studiedesign</i>	Randomisert kontrollert studie (RCT)
	<i>Setting</i>	Universitetsklinikker i Boston og Maine. "The New England Children's Amalgam Trial (NECAT)"
	<i>Land</i>	USA
	<i>Hensikt med studien</i>	Å undersøke psykososiale utfall etter behandling med amalgam og kompositt.
	<i>Inklusjonsperiode (startår-sluttår)</i>	2 år (1997-1999)
	<i>Oppfølgingsperiode</i>	5 år
	<i>Inklusjonskriterier</i>	6-10 år, flytende engelskspråklig, ingen tidligere eller nåværende amalgamfyllinger, to eller flere jeksler (posterior teeth) med karies på tyggeflaten, ikke diagnostisert med psykologiske, nevrologiske, immunologiske eller renale tilstander.
Populasjon	<i>Totalt antall</i>	534 (komposittgruppe: n = 267; amalgamgruppe: n = 267)
	<i>Barn/voksne</i>	Barn
	<i>Alder (gj.snitt, std.avvik, min-max)</i>	7,9 år ± 1,4, (5,9 – 11,5) Komposittgruppe: 7,9 ± 1,4; Amalgamgruppe: 7,9 ± 1,3
	<i>Kjønn, n (%)</i>	Jenter: 287 (53,8); Gutter: 247 (46,2)
	<i>Frafall ved oppfølging</i>	N = 85 (komposittgruppe: n = 43; amalgamgruppe: n = 42)
Tiltak	Kompositt	
	<i>Type komposittmateriale</i>	<u>I melketenner:</u> Kompomer; polyacidmodifisert kompositt (Dyract, Dentsply Caulk, Milford, DE, USA) Innhold: Polymerisable dimethacrylate og trimethacrylate resiner innholdende 72 % (vekt) strontium-fluorosilicate-glass. <u>I permanente tenner:</u> Standard kompositt (Z100, 3M ESPE, St.Paul, MN, USA) Innhold: Monomerer: Bisphenol-A-diglycidyl-etherdimethacrylate (bisGMA) og triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDMA), hver 5 % - 10 % vekt. Fyllstoff: Zirconia/silicia (85 % vekt). Partikkelstørrelse: 3,5 – 0,01 µm. <u>Til foregling av sprekker og fordypninger (sealing):</u> Flytende kompositt (Ultraseal XT, Ultradent, South Jordan, UT, USA). Innhold: BisGMA. <u>Til behandling av grunne, begynnende karies (preventiv resin restorations):</u> Flytende kompositt (Revolution, Kerr, Orange, CA, USA).
Komparator	Amalgam	
	<i>Type amalgam</i>	<u>I melketenner og permanente tenner:</u> "Dispersalloy" (Dentsply Caulk, Milford, DE) <u>Til foregling av sprekker og fordypninger (sealing):</u> Flytende kompositt (Ultraseal XT, Ultradent, South Jordan, UT, USA). Innhold: BisGMA. <u>Til behandling av grunne, begynnende karies (preventiv resin restorations):</u> Flytende kompositt (Revolution, Kerr, Orange, CA, USA).

Utfallsmål

Psykososial status:

Child Behavior Checklist (CBCL), rapportert av foresatt
Behavior Assessment System for Children (BASC-SR),
selvrapportert

Resultater		Kompositt (n = 198)		Amalgam (n = 197)	
		<i>Gj.snitt</i>	<i>SD</i>	<i>Gj.snitt</i>	<i>SD</i>
Baseline					
CBCL	Kompetanse (høyere skåre bedre)	45,1	7,7	44,7	8,0
	«Internalizing» (lavere skåre bedre)	46,2	9,9	48,9	9,4
	«Externalizing» (lavere skåre bedre)	47,4	9,0	47,9	9,8
	«Total problem»	46,7	10,1	48,4	10,7
Oppfølging 5 år					
BASC-SR*	Kompetanse (høyere skåre bedre)	44,2	9,0	45,9	7,8
	«Internalizing» (lavere skåre bedre)	45,0	9,9	44,6	9,9
	«Externalizing» (lavere skåre bedre)	46,0	10,8	45,9	9,9*
	«Total problem»	45,0	11,0	44,7	10,7*
		<i>Gj.snitt</i>	<i>SE</i>	<i>Gj.snitt</i>	<i>SE</i>
	School Adjustment (lavere skåre bedre)	50,4	0,7	50,8	0,7
	Clinical Maladjustment (lavere bedre)	45,7	0,6	44,0	0,6
	Personal Adjustment (høyere bedre)	51,3	0,6	53,3	0,6**
	Emotional Sympt. Index (lavere bedre)	46,3	0,6	44,6	0,6**

Kommentarer

Uavhengig av hvilken gruppe man var randomisert til, ble kompositt som standard prosedyre benyttet for behandling av karies i fortennene (anterior teeth). Det bemerkes at en relativt stor andel (ca 40 %) av gruppen som er randomisert til amalgam, derfor også har mottatt kompositt og/eller kompomerbehandling.

*Statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i endring fra baseline (amalgam bedre enn kompositt).

** Statistisk signifikant forskjell mellom gruppene (amalgam bedre enn kompositt).

Risiko for systematiske feil (Risk of bias; Lav, Uklar, Høy)

Lav risiko for systematiske feil

	<i>Studiedesign</i>	Randomisert kontrollert studie (RCT)
	<i>Setting</i>	Universitetsklinikker i Boston og Maine. "The New England Children's Amalgam Trial (NECAT)"
	<i>Land</i>	USA
	<i>Hensikt med studien</i>	Å teste om dental behandling påvirker barns vekstutvikling.
	<i>Inklusjonsperiode (startår-sluttår)</i>	2 år (1997-1999)
	<i>Oppfølgingsperiode</i>	5 år
	<i>Inklusjonskriterier</i>	6-10 år, flytende engelskspråklig, ingen tidligere eller nåværende amalgamfyllinger, to eller flere jeksler (posterior teeth) med karies på tyggeflaten, ikke diagnostisert med psykologiske, nevrologiske, immunologiske eller renale tilstander.
Populasjon	<i>Totalt antall</i>	534 (komposittgruppe: n = 267; amalgamgruppe: n = 267)
	<i>Barn/voksne</i>	Barn
	<i>Alder (gj.snitt, std.avvik, min-max)</i>	7,9 år ± 1,4, (5,9 – 11,5) Komposittgruppe: 7,9 ± 1,4; Amalgamgruppe: 7,9 ± 1,3
	<i>Kjønn, n (%)</i>	Jenter: 287 (53,8); Gutter: 247 (46,2)
	<i>Frafall ved oppfølging</i>	N = 85 (komposittgruppe: n = 43; amalgamgruppe: n = 42)
Tiltak	<i>Kompositt</i>	
	<i>Type komposittmateriale</i>	<u>I melketenner:</u> Kompomer; polyacidmodifisert kompositt (Dyract, Dentsply Caulk, Milford, DE, USA) Innhold: Polymerisable dimethacrylate og trimethacrylate resiner innholdende 72 % (vekt) strontium-fluorosilicate-glass. <u>I permanente tenner:</u> Standard kompositt (Z100, 3M ESPE, St.Paul, MN, USA) Innhold: Monomerer: Bisphenol-A-diglycidyl-etherdimethacrylate (bisGMA) og triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDMA), hver 5 % - 10 % vekt. Fyllstoff: Zirconia/silicia (85 % vekt). Partikkelstørrelse: 3,5 – 0,01 µm. <u>Til foregling av sprekker og fordypninger (sealing):</u> Flytende kompositt (Ultraseal XT, Ultradent, South Jordan, UT, USA). Innhold: BisGMA. <u>Til behandling av grunne, begynnende karies (preventiv resin restorations):</u> Flytende kompositt (Revolution, Kerr, Orange, CA, USA).
Komparator	<i>Amalgam</i>	
	<i>Type amalgam</i>	<u>I melketenner og permanente tenner:</u> "Dispersalloy" (Dentsply Caulk, Milford, DE) <u>Til foregling av sprekker og fordypninger (sealing):</u> Flytende kompositt (Ultraseal XT, Ultradent, South Jordan, UT, USA). Innhold: BisGMA. <u>Til behandling av grunne, begynnende karies (preventiv resin restorations):</u> Flytende kompositt (Revolution, Kerr, Orange, CA, USA).
Utfallsmål	<i>Antropometriske data</i>	Kroppsmasseindeks og høyde

Resultater		Kompositt (n = 267)		Amalgam (n = 266)	
Baseline		<i>Gj.snitt</i>	<i>SD (SE)</i>	<i>Gj.snitt</i>	<i>SD (SE)</i>
	Kroppsmasseindeks (kg/m ²)	18,1	4,2	17,9	3,7
	Kroppshøyde (cm)	127,4	10,3	128,2	10,4
		Gutter	(0,7)	128,6	(0,7)
		Jenter	(0,6)	126,9	(0,6)
Oppfølging 5 år	Kroppshøyde (cm)	Gutter	(0,9)	161,8	(0,9)
		Jenter	(0,7)	158,1	(0,7)

Kommentarer Uavhengig av hvilken gruppe man var randomisert til, ble kompositt som standard prosedyre benyttet for behandling av karies i fortennene (anterior teeth). Det bemerkes at en relativt stor andel (ca 40 %) av gruppen som er randomisert til amalgam, derfor også har mottatt kompositt og/eller kompomerbehandling.

Ingen statistiske signifikante forskjeller mellom gruppene for hverken BMI eller vekst.

Studie: Maserejian, 2014 (40)

Risiko for systematiske feil (Risk of bias; Lav, Uklar, Høy) Lav risiko for systematiske feil

	<i>Studiedesign</i>	Randomisert kontrollert studie (RCT)
	<i>Setting</i>	Universitetsklinikker i Boston og Maine. "The New England Children's Amalgam Trial (NECAT)"
	<i>Land</i>	USA
	<i>Hensikt med studien</i>	Å teste om dental behandling påvirker barns immunforsvar
	<i>Inklusjonsperiode (startår-sluttår)</i>	2 år (1997-1999)
	<i>Oppfølgingsperiode</i>	5 år
	<i>Inklusjonskriterier</i>	6-10 år, flytende engelskspråklig, ingen tidligere eller nåværende amalgamfyllinger, to eller flere jeksler (posterior teeth) med karies på tyggeflaten, ikke diagnostisert med psykologiske, neurologiske, immunologiske eller renale tilstander.
Populasjon	<i>Totalt antall</i>	59 (komposittgruppe: n = 31; amalgamgruppe: n = 29)
	<i>Barn/voksne</i>	Barn
	<i>Alder (gj.snitt, std.avvik, min-max)</i>	Amalgam 8.1 (1.3). Kompositt 8.0 (1.4).
	<i>Kjønn, n (%)</i>	Komposittgruppe: Gutter: 11 (36.7) Jenter: 19 (63.3) Amalgamgruppe Gutter: 19 (65.5) Jenter 10 (34.5)
	<i>Baselinedata</i>	Multivariate modeller justerte for alder, blodnivå, astma, allergi og studiesetting. Videre kjønn fødselsvekt, og urin-/kvikksølv konsentrasjoner, men disse ble ikke inkluderte som kovariater, fordi de ikke var statistisk signifikante P = 0,20 men endret ikke estimater for kompositter.
Tiltak	Kompositt	
	<i>Type komposittmateriale</i>	<u>I melketenner:</u> Kompomer; polyacidmodifisert kompositt (Dyract, Dentsply Caulk, Milford, DE, USA) Innhold: Polymerisable dimethacrylate og trimethacrylate resiner innholdende 72 % (vekt) strontium-fluorosilicate-glass. <u>I permanente tenner:</u> Standard kompositt (Z100, 3M ESPE, St.Paul, MN, USA)

Innhold: Monomerer: Bisphenol-A-diglycidyl-etherdimethacrylate (bisGMA) og triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDMA), hver 5 % - 10 % vekt. Fyllstoff: Zirconia/silicia (85 % vekt). Partikkelstørrelse: 3,5 – 0,01 µm.

Til foregling av sprekker og fordypninger (sealing): Flytende kompositt (Ultraseal XT, Ultradent, South Jordan, UT, USA).
Innhold: BisGMA.

Til behandling av grunne, begynnende karies (preventiv resin restorations): Flytende kompositt (Revolution, Kerr, Orange, CA, USA).

I melketenner og permanente tenner: "Dispersalloy" (Dentsply Caulk, Milford, DE)

Til foregling av sprekker og fordypninger (sealing): Flytende kompositt (Ultraseal XT, Ultradent, South Jordan, UT, USA).
Innhold: BisGMA.

Til behandling av grunne, begynnende karies (preventiv resin restorations): Flytende kompositt (Revolution, Kerr, Orange, CA, USA).

Komparator Amalgam
Type amalgam

Utfallsmål Immunforsvar

B-celler og T-celler

Resultater

Kompositt (n = 29) Amalgam (n = 30)

Baseline

T-cell % CD69 + PHA
B-cell % CD69 + PWM

	<i>Gj.snitt</i>	<i>KI</i>	<i>Gj.snitt</i>	<i>KI</i>
T-cell % CD69 + PHA	82.2	16.0	83.9	9.5
B-cell % CD69 + PWM	71,5	14,9	75,6	13,9
Oppfølging 5 år				
T-cell % CD69 + PHA	0,5		-0,5	
B-cell % CD69 + PWM	1.7	(0.6,2.7)	-2,1	(-3.80,04)

Kommentarer

Uavhengig av hvilken gruppe man var randomisert til, ble kompositt som standard prosedyre benyttet for behandling av karies i fortennene (anterior teeth). Det bemerkes at en relativt stor andel (ca 40 %) av gruppen som er randomisert til amalgam, derfor også har mottatt kompositt og/eller kompomerebehandling.

Ingen statistiske signifikante forskjeller mellom gruppene for hverken BMI eller vekst.

Risiko for systematiske feil (Risk of bias; Lav, Uklar, Høy) **Lav risiko for systematiske feil**

	<i>Studiedesign</i>	Randomisert kontrollert studie (RCT)	
	<i>Setting</i>	Casa Pisa, skolesystem i Lisboa (7 skoler)	
	<i>Land</i>	Portugal	
	<i>Hensikt med studien</i>	Sammenlikne helseeffekter blant barn som har fått tannbehandling med enten kompositt eller amalgam..	
	<i>Inklusjonsperiode (startår-sluttår)</i>	? år (1997-?)	
	<i>Oppfølgingsperiode</i>	7 år	
	<i>Inklusjonskriterier</i>	8-10 år, karies i minst én permanent tann, ingen tidligere eller nåværende amalgamfyllinger, kvikksølvnivå i urin mindre enn 10 mikrogram/liter, blynivå i blod mindre enn 15 µg/dl, IQ større enn 67 og ikke diagnostisert med psykologiske, nevrologiske, immunologiske eller renale tilstander.	
Populasjon	<i>Totalt antall</i>	507 (komposittgruppe: n = 254; amalgamgruppe: n = 253)	
	<i>Barn/voksne</i>	Barn	
	<i>Alder (gj.snitt, std.avvik, min-max)</i>	10,2 år ± 0,95 (8,1 – 12,4) Komposittgruppe: 10,1 ± 0,9; Amalgamgruppe: 10,2 år ± 1,0	
	<i>Kjønn, n (%)</i>	Jenter: 228 (45); Gutter: 279 (55)	
	<i>Frafall ved 5-års oppfølging</i>	N = 57 (komposittgruppe: n = 26; amalgamgruppe: n = 31)	
	<i>Frafall ved 7-års oppfølging</i>	N = 159 (komposittgruppe: n = 78; amalgamgruppe: n = 81)	
Tiltak	Kompositt	<u>Ijeksler og fortenner</u> : Standard kompositt (Z100, 3M ESPE, St.Paul, MN, USA) Innhold: Monomerer: Bisphenol-A-diglycidyl-etherdimethacrylate (bisGMA) og triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDMA), hver 5 % - 10 % vekt. Fyllstoff: Zirconia/silicia (85 % vekt). Partikkelstørrelse: 3,5 – 0,01 µm.	
	<i>Type komposittmateriale</i>		
Komparator	Amalgam	<u>Ijeksler</u> : "Dispersalloy" (Dentsply Caulk, Milford, DE)	
	<i>Type amalgam</i>	<u>Fortenner</u> Standard kompositt (Z100, 3M ESPE, St.Paul, MN, USA)	
Utfallsmål	Nevropsykologisk funksjon:	Comprehensive Test of Nonverbal Intelligence (CTONI) og Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). Rey Auditory Verbal Learning and Visual Learning test (RAVLT) Stroop color-word test Finger Tapping	
	<i>Intelligens (IQ)</i>		
	<i>Hukommelse</i>		
	<i>Oppmerksomhet/konsentrasjon</i>		
	<i>Visuomotorisk funksjon</i>		
	Nerveledningshastighet	Posterior tibial og ulnar nervelednings-hastighet.	
	Renale markører	Kreatininjustert albuminkonsentrasjon i urin.	
	Kvikksølvnivå	Kreatininjustert kvikksølv i urin.	
Resultater	Baseline	Kompositt	Amalgam
		<i>Gj.snitt</i> <i>SD</i> <i>n</i>	<i>Gj.snitt</i> <i>SD</i> <i>n</i>
	Antall dentale fyllinger	15,9 10,2 254	15,6 9,0 249

	Kvikksølvnivå (µg/g)	1,9	1,8	254	1,8	2,0	253
	Albumin (mg/g; median, IQR)	(8,3)	(5,2-16,7)	254	(8,6)	(4,8-14,7)	253
	IQ (CONTI)	85	10	245	85	10	253
	RAVLT hukommelse	8,1	3,07		8,36	2,91	
	Stroop test	43,3	6,84		44,17	6,93	
	Finger tapping, dominant	36,29	6,05		36,66	6,17	
	Nerveledningshast, Tibial m/s	51,0	5,58		51,12	5,29	
	Nerveledningshast, Ulnar m/s	58,75	6,51		59,57	6,39	
Oppfølging 5 år							
	Kvikksølvnivå (µg/g)	1,3			2,8		
	Albumin (mg/g; median, IQR)	(8,2)	(5,1-14,3)		(8,0)	(5,4-12,5)	
Oppfølging 7 år							
	Kvikksølvnivå (µg/g)	1,6			2,4		
	Albumin (mg/g; median, IQR)	(6,8)	(4,4-13,7)		(6,5)	(4,3-13,7)	
	IQ (CONTI)	81	12		81	12	
	RAVLT hukommelse	9,73	2,79		9,65	2,86	
	Stroop test	46,99	9,71		48,42	9,41	
	Finger tapping, dominant	50,5	6,35		50,51	6,56	
	Nerveledningshast, Tibial m/s	50,15	5,09		50,78	5,07	
	Nerveledningshast, Ulnar m/s	57,58	6,52		59,26	6,41	

Kommentarer

Uavhengig av hvilken gruppe man var randomisert til, ble kompositt som standard prosedyre benyttet for behandling av karies i fortennene (anterior teeth). Det bemerkes at en andel av gruppen som er randomisert til amalgam, derfor også har mottatt kompositt og/eller kompomerbehandling.

Statistisk signifikant høyere kvikksølvnivå i amalgamgruppen gjennom hele studien, med unntak av baselinenivå. Ellers ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. «Adverse events» likt rapportert i begge grupper.

	<i>Studiedesign</i>	Randomisert kontrollert studie (RCT)
	<i>Setting</i>	Casa Pisa, skolesystem i Lisboa (7 skoler)
	<i>Land</i>	Portugal
	<i>Hensikt med studien</i>	Undersøke endringer i kvikksølvnivå i urin blant barn som har fått tannbehandling med enten kompositt eller amalgam..
	<i>Inklusjonsperiode (startår-sluttår)</i>	? år (1997-?)
	<i>Oppfølgingsperiode</i>	7 år
	<i>Inklusjonskriterier</i>	8-10 år, karies i minst én permanent tann, ingen tidligere eller nåværende amalgamfyllinger, kvikksølvnivå i urin mindre enn 10 mikrogram/liter, blynivå i blod mindre enn 15 µg/dl, IQ større enn 67 og ikke diagnostisert med psykologiske, nevrologiske, immunologiske eller renale tilstander.
Populasjon	<i>Totalt antall</i>	507 (komposittgruppe: n = 254; amalgamgruppe: n = 253)
	<i>Barn/voksne</i>	Barn
	<i>Alder (gj.snitt, std.avvik, min-max)</i>	10,2 år ± 0,95 (8,1 – 12,4) Komposittgruppe: 10,1 ± 0,9; Amalgamgruppe: 10,2 år ± 1,0
	<i>Kjønn, n (%)</i>	Jenter: 228 (45); Gutter: 279 (55)
	<i>Frafall ved 5-års oppfølging</i>	N = 57 (komposittgruppe: n = 26; amalgamgruppe: n = 31)
	<i>Frafall ved 7-års oppfølging</i>	N = 159 (komposittgruppe: n = 78; amalgamgruppe: n = 81)
Tiltak	Kompositt	
	<i>Type komposittmateriale</i>	<u>Ijeksler og fortenner</u> : Standard kompositt (Z100, 3M ESPE, St.Paul, MN, USA) Innhold: Monomerer: Bisphenol-A-diglycidyl-etherdimethacrylate (bisGMA) og triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDMA), hver 5 % - 10 % vekt. Fyllstoff: Zirconia/silicia (85 % vekt). Partikkelstørrelse: 3,5 – 0,01 µm.
Komparator	Amalgam	<u>Ijeksler</u> : "Dispersalloy" (Dentsply Caulk, Milford, DE)
	<i>Type amalgam</i>	<u>Fortenner</u> : Standard kompositt (Z100, 3M ESPE, St.Paul, MN, USA)
Utfallsmål	Renale markører Kvikksølvnivå	Kreatininjustert albuminkonsentrasjon i urin. Kreatininjustert kvikksølv i urin.
Resultater	Se DeRouen 2006	
Kommentarer	Uavhengig av hvilken gruppe man var randomisert til, ble kompositt som standard prosedyre benyttet for behandling av karies i fortennene (anterior teeth). Det bemerkes at en andel av gruppen som er randomisert til amalgam, derfor også har mottatt kompositt og/eller kompomerbehandling.	

Risiko for systematiske feil (Risk of bias; Lav, Uklar, Høy) Lav risiko for systematiske feil

	<i>Studiedesign</i>	Randomisert kontrollert studie (RCT)					
	<i>Setting</i>	Casa Pisa, skolesystem i Lisboa (7 skoler)					
	<i>Land</i>	Portugal					
	<i>Hensikt med studien</i>	Å undersøke nevrologiske utfallsmål blant barn som har fått tannbehandling med enten kompositt eller amalgam					
	<i>Inklusjonsperiode (startår-sluttår)</i>	? år (1997-?)					
	<i>Oppfølgingsperiode</i>	7 år					
	<i>Inklusjonskriterier</i>	8-10 år, karies i minst én permanent tann, ingen tidligere eller nåværende amalgamfyllinger, kvikksølvnivå i urin mindre enn 10 mikrogram/liter, blynivå i blod mindre enn 15 µg/dl, IQ større enn 67 og ikke diagnostisert med psykologiske, nevrologiske, immunologiske eller renale tilstander.					
Populasjon	<i>Totalt antall</i>	507 (komposittgruppe: n = 254; amalgamgruppe: n = 253)					
	<i>Barn/voksne</i>	Barn					
	<i>Alder (gj.snitt, std.avvik, min-max)</i>	10,2 år ± 0,95 (8,1 – 12,4) Komposittgruppe: 10,1 ± 0,9; Amalgamgruppe: 10,2 år ± 1,0					
	<i>Kjønn, n (%)</i>	Jenter: 228 (45); Gutter: 279 (55)					
	<i>Frafall ved 5-års oppfølging</i>	N = 57 (komposittgruppe: n = 26; amalgamgruppe: n = 31)					
	<i>Frafall ved 7-års oppfølging</i>	N = 159 (komposittgruppe: n = 78; amalgamgruppe: n = 81)					
Tiltak	Kompositt	<u>Ijeksler og fortenner</u> : Standard kompositt (Z100, 3M ESPE, St.Paul, MN, USA) Innhold: Monomerer: Bisphenol-A-diglycidyl-etherdimethacrylate (bisGMA) og triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDMA), hver 5 % - 10 % vekt. Fyllstoff: Zirconia/silicia (85 % vekt). Partikkelstørrelse: 3,5 – 0,01 µm.					
	<i>Type komposittmateriale</i>						
Komparator	Amalgam	<u>Ijeksler</u> : "Dispersalloy" (Dentsply Caulk, Milford, DE)					
	<i>Type amalgam</i>	<u>Fortenner</u> : Standard kompositt (Z100, 3M ESPE, St.Paul, MN, USA)					
Utfallsmål	Nevrologisk "hard signs" (NHS) Tremor Nevrologisk "soft signs"(NSS)	Klinisk nevrologisk undersøkelse, NSS Severity scores (0-18)					
Resultater		Kompositt (n = 78)	Amalgam (n = 81)				
	Baseline	<i>Gj.snitt</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>Gj.snitt</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>
	NSS Severity Score						
	Oppfølging 5 år	NSS Severity Score	1,16	1,59	200	0,99	1,52
Oppfølging 7 år	NSS Severity Score	0,57	0,94	142	0,46	0,81	136

Kommentarer

Uavhengig av hvilken gruppe man var randomisert til, ble kompositt som standard prosedyre benyttet for behandling av karies i fortennene (anterior teeth). Det bemerkes at en andel av gruppen som er randomisert til amalgam, derfor også har mottatt kompositt og/eller kompomerbehandling.

Ingen forskjeller mellom gruppene.

Risiko for systematiske feil (Risk of bias; Lav, Uklar, Høy)

Lav risiko for systematiske feil

	<i>Studiedesign</i>	Randomisert kontrollert studie (RCT)
	<i>Setting</i>	Casa Pisa, skolesystem i Lisboa (7 skoler)
	<i>Land</i>	Portugal
	<i>Hensikt med studien</i>	Undersøke aldersrelaterte endringer i kvikksølvnivå i urin blant barn som har fått tannbehandling med enten kompositt eller amalgam.
	<i>Inklusjonsperiode (startår-sluttår)</i>	? år (1997-?)
	<i>Oppfølgingsperiode</i>	7 år
	<i>Inklusjonskriterier</i>	8-10 år, karies i minst én permanent tann, ingen tidligere eller nåværende amalgamfyllinger, kvikksølvnivå i urin mindre enn 10 mikrogram/liter, blynivå i blod mindre enn 15 µg/dl, IQ større enn 67 og ikke diagnostisert med psykologiske, nevrologiske, immunologiske eller renale tilstander.
Populasjon	<i>Totalt antall</i>	507 (komposittgruppe: n = 254; amalgamgruppe: n = 253)
	<i>Barn/voksne</i>	Barn
	<i>Alder (gj.snitt, std.avvik, min-max)</i>	10,2 år ± 0,95 (8,1 – 12,4) Komposittgruppe: 10,1 ± 0,9; Amalgamgruppe: 10,2 år ± 1,0
	<i>Kjønn, n (%)</i>	Jenter: 228 (45); Gutter: 279 (55)
	<i>Frafall ved 5-års oppfølging</i>	N = 57 (komposittgruppe: n = 26; amalgamgruppe: n = 31)
	<i>Frafall ved 7-års oppfølging</i>	N = 159 (komposittgruppe: n = 78; amalgamgruppe: n = 81)
Tiltak	<i>Kompositt</i>	<u>I jeksler og fortenner:</u> Standard kompositt (Z100, 3M ESPE, St.Paul, MN, USA) Innhold: Monomerer: Bisphenol-A-diglycidyl-etherdimethacrylate (bisGMA) og triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDMA), hver 5 % - 10 % vekt. Fyllstoff: Zirconia/silicia (85 % vekt). Partikkelstørrelse: 3,5 – 0,01 µm.
	<i>Type komposittmateriale</i>	
Komparator	<i>Amalgam</i>	<u>I jeksler:</u> "Dispersalloy" (Dentsply Caulk, Milford, DE) <u>Fortenner:</u> Standard kompositt (Z100, 3M ESPE, St.Paul, MN, USA)
	<i>Type amalgam</i>	
Utfallsmål	<i>Renale markører</i>	Kreatininjustert albuminkonsentrasjon i urin.
	<i>Kvikksølvnivå</i>	Kreatininjustert kvikksølv i urin.

Resultater

Urinary concentrations of log-transformed creatinine-adjusted GST- α by age and treatment group or gender.

Age (yrs)	GST- α						GST- α					
	Amalgam Group			Composite Group			Males			Females		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
9	56	1.85	1.15	59	2.21	0.99	67	2.04	1.02	48	2.02	1.18
10	109	2.14	1.17	135	2.00	1.11	130	1.97	1.17	114	2.17	1.09
11	175	1.98	1.17	192	2.07	1.10	216	2.03	1.09	151	2.03	1.19
12	218	1.82	1.11	208	1.89	0.97	234	1.82	1.08	192	1.90	1.00
13	217	1.94	0.96	212	1.80	1.05	246	1.89	0.99	183	1.84	1.02
14	209	1.70	0.99	208	1.69	0.96	222	1.61	1.00	195	1.80	0.93
15	194	1.58	0.95	205	1.60	1.00	224	1.50	0.96	175	1.71	0.98
16	171	1.65	0.96	159	1.51	0.95	177	1.46	0.96	153	1.72	0.93
17	125	1.68	0.94	97	1.49	0.91	118	1.48	0.90	104	1.73	0.94
18	54	1.60	0.90	54	1.50	0.84	61	1.46	0.80	47	1.67	0.94

Urinary GST- α concentrations were calculated as $\mu\text{g/g}$ creatinine.

Kommentarer

Uavhengig av hvilken gruppe man var randomisert til, ble kompositt som standard prosedyre benyttet for behandling av karies i fortennene (anterior teeth). Det bemerkes at en andel av gruppen som er randomisert til amalgam, derfor også har mottatt kompositt og/eller kompomerbehandling.

Vedlegg 3 - Ekskluderte publikasjoner

Studie Førsteforfatter	År	P	I	C		O	S	Kommentar
				Ulike typer kompositt	Andre ma- terialer			
Ababnaeh	2011	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja	Nei	
Abdalla	1996	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	
Abdalla	1997	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	
Abdalla	1997	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	
Abdalla	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	
Aberg	1994	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Nei	
Aboush	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	
About	2001	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	
Adolphi	2007	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	
Akpata	2006	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Nei	
Akpata	2001	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Nei	
Alhadainy	1998	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	
Al-Khayatt	2013	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja	
Alves	2010	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	
Amin	2008	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Ja	
Andersson-Wenckert	2006	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja	
Andrade	2011	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	
Andrade	2011	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	
Andrade	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	
Andrade	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	
Anselm	2002	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	
Antonson	2012	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja	
Arhun	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	
Arnold	1981	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei	
Arrow	1995	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja	
Astvaldsdottir	2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	
Atieh	2008	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja	
Attin	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	
Attin	1998	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	
Attin	2000	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	
Aw	2004	Ja	Ja	ja	Nei	Ja	Ja	
Aw	2005	Ja	Ja	ja	Nei	Ja	Ja	
Aykor	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	
Baca	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	
Baghdadi	2005	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
Baracco	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	
Baratieri	2003	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	

Barcellos	2013	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Barja-Fidalgo	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Barnes	1995	Ja	Ja	Ja?	Ja	Ja	Nei
Barnes	1991	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	Nei
Banomyong	2011	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Banomyong	2013	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Barr-Agholme	1991	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Bartlett	2006	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja
Baseggio	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Beck	2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Beirut	2006	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Bekes	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Bellinger	2007	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Belluz	2005	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Bernardo	2007	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Bittencourt	2005	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Blanchard	2013	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei
Blatz	2013	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Boeckler	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Boeckler	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Borges	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Borgmeijer	1991	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Bottenberg	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Bottenberg	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Brackett	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Brackett	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Brackett	1999	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Brackett	2003	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Brackett	1999	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Brackett	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Brackett	2005	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Braun	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Brooks	1979	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Browning	1999	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Browning	2000	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Browning	1997	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja
Browning	1997	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja
Browning	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Browning	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Bryant	1994	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Burbridge	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Burbridge	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Burrow	2009	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja

Burrow	1999	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Burrow	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Burrow	2008	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Burrow	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Busato	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Büyükgüral	2008	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Böhm	1991	Ja	Ja	Ja	Nei	?	?
Candan	2014	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja
Casagrande	2013	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Casagrande	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Casagrande	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Cefaly	2007	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Cefaly	2006	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei
Celik	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Cenci	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Cenci	2008	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Cetin	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Cetin	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Cetin	2013	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Chen	2008	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei	Ja
Chen	2012	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Chen	2013	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Chinelatti	2004	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Cloyd	1997	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Collins	1998	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Corona	2005	*					
Crumpler	1988	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Cunningham	1990	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Dammaschke	2010	Ja	?				Nei
Daou	2009	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Daou	2008	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Daou	2009	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Daudt	2013	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja
Davis	1986	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
de Souza	2005	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Deliperi	2012	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja
Demarco	2007	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Demarco	2011	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Demir	2007	Ja	Ja	ja	Ja	Ja	Ja
Demirci	2008	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
Denner	2007	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Derkson	1982	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Derkson	1983	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei

Derkson	1984	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
DeRouen	2006	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Dhar	2012	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Dhar	2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Dietschi	1989	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Dietschi	1991	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Dietschi	1991	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Dijken	1994	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Dijken	1996	*					
Dijken	2010	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja
Dijken	1998	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Dijken	2011	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei
Dijken	1994	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Dijken	2003	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Nei
Dijken	2004	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Dijken	2005	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Dijken	2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Dijken van	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Dijken van	2013	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Donly	1999	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Donly	1999	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Donly	1999	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
dos Santos	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Dresch	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Duggal	2002	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Dukic	2010	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Dukic	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Dutta	2001	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Dülgergil	2005	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Efes	2006	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei
Efes	2006	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Efes	2013	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Erdemir	2014	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Ergucu	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Ermi	2002	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Ernst	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Ernst	2002	Ja	Ja	?	?	Nei	Nei
Ernst	2003	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei
Ernst	2001	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei
Ersin	2006	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Ertugrul	2010	*					
Espelid	1999	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Fagundes	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja

Fagundes	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Falster	2002	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja
Fasbinder	2005	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Federlin	1998	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Feigal	2003	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja
Fennis	2014	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja
Fokkinga	2007	Ja	Ja	Nei	?	Nei	Ja
Fokkinga	2008	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja
Folwaczny	2001	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Folwaczny	2000	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Folwaczny	2000	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Folwaczny	2001	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Forss	1998	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Forss	1994	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Franco	2006	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Frankenberger	2014	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Ja
Frankenberger	2008	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei
Frankenberger	2000	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei
Frankenberger	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Freilich	1992	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Freilich	1992	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Freilich	2002	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei
Fuks	2000	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Fuks	1982	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
Fukushima	1988	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei
Gaengler	2001	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei
Gallo	2005	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Gallo	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Gallo	2005	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
Gandini	1991	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
Ganesh	2006	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Ganss	1999	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Ja
Gaworski	1999	Ja	Nei	Nei	Ja	Nei	Ja
Geier	2011	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja
Geitel	2004	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Ja
Gemalmaz	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei
Ghavamnasiri	2012	Ja	Ja	ja	Nei	Ja	Ja
Ghiz	2009	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei	Ja
Ghiz	2009	*					
Gianordoli	2008	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
Gibson	1982	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Gladys	1995	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Ja
Godoy	2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja

Goncalves	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Gonçalves	2013	*					
Grande	2000	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Gray	1999	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Gresnigt	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Gresnigt	2013	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Grewal	2008	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei
Grogono	1990	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Gross	2001	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Ja
Gu	2012	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	?
Guler	2013	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Güngör	2004	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Haas	1992	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Nei
Han	2012	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	Nei
Hansen	1992	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Hemmings	2000	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Hennig	2004	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Hesse	2014	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja
Heymann	1991	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Heymann	1988	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Hickel	1989	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Hickey	2016	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Hilton	2004	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Hoglund	1992	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Holan	1996	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Horsted	1984	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Hoyer	1988	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Hse	1997	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Hubel	2003	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Hugo	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Hutcheson	2012	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Huth	2011	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Jafarzadeh	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Jensen	2002	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Jensen	1990	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Ji	2013	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Jiang	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Johnson	1992	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei
Jokstad	1994	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Jokstad	2004	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Jongsma	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Jordan	1993	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei
Joskow	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei

Kanter	1998	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Karaman	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Kargul	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Karlzén-Reuterving	1995	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Kaurani	2007	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei
Kaurich	1991	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Kavvadia	2004	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Kaytan	2005	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Keltjens	2000	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Kern	2012	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Kervanto-Seppälä	2008	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Kilpatrick	1996	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Kim	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Kingman	2012	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	Nei
Kinomoto	2004	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja
Knibbs	1992	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Knudsen	1983	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Koch	1997	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Kohler	2000	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Kopperud	2012	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei
Kotsanos	2004	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja
Koubi	2013	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Koubi	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Koyuturk	2013	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Kreulen	1993	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Kreulen	1994	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Krämer	2005	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Krämer	2011	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Krämer	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Krämer	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Krämer	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Krämer	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei
Krämer	2000	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Kubo	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Kuijs	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Kullmann	1985	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Lampa	2004	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Landuyt	2008	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Landuyt	2011	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Lange	2009	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Lawson	2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Leirskar	2003	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Letzel	1989	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja

Levy	1990	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Li	2000	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	?
Li	2011	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Li	1981	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Lidums	1993	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei
Lindberg	2003	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja
Lindberg	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Liu	2012	Ja	Ja	Nei	?	Nei	Ja
Liu	2014	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Loguercio	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	?
Loguercio	2003	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Loguercio	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Loguercio	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Loguercio	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Loguercio	2011	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Loguercio	2008	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Loguercio	2015	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Loher	1997	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei
Lopes	2002	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Lopes	2003	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Luca-Fraga	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Lucchesi	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Lund	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Lundin	1989	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Lundin	1999	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Mahmoud	2008	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei
Mahmoud	2012	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Maijer	1988	Ja	Nei	Nei	Ja	Nei	Nei
Mair	1995	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Maltz	2013	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Manhart	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Manhart	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Manhart	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Manhart	2001	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Manhart	2008	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Manhart	2000	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei
Manhart	2000	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Mannocci	2002	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Mannocci	2005	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Marks	2000	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Marks	1999	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Marks	1999	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Martin	2013	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja

Maserejian	2012	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Maserejian	2012	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Maserejian	2013	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	?
Maserejian	2014	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Maserejian	2014	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Maserejian	2014	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Matis	1996	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Matis	2004	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
McCoy	1998	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
McCracken	2013	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Meerbeek	1992	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Meerbeek	1993	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Meerbeek	1993	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Meerbeek	2005	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Meerbeek	2004	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Meerbeek	1996	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Meier	1979	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei
Meijering	1998	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Mejare	1990	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Mendonca	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Mertz-Fairhurst	1995	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Mertz-Fairhurst	1987	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Mertz-Fairhurst	1998	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Mertz-Fairhurst	1981	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Mertz-Fairhurst	1992	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Mertz-Fairhurst	1992	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Mertz-Fairhurst	1991	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Mertz-Fairhurst	1991	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Mills	1993	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Mjor	1993	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Monaco	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Monaco	2003	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei
Moncada	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Moosavi	2013	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Morphis	1998	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Mortazavi	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Moura	2004	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
Nazar	2013	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Nelson	1980	Ja	Ja	ja	Ja	Nei	Ja
Neo	1996	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Neo	1996	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Niu	2004	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Noack	1988	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei

Nogourani	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Nordbø	1998	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Norman	1990	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Närhi	2003	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Oba	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Oberländer	1999	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
Oberländer	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Ohlmann	2006	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Ohlmann	2007	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Oliveira	2008	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Onal	2005	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
O'Neal	1993	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei
Osborne	1990	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Nei
Osborne	1980	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Osborne	1990	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Ostlund	1992	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Overton	2012	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Ozgünaltay	2002	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Palaniappan	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Palaniappan	2011	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Palaniappan	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Palaniappan	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Pallesen	2003	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Pallesen	2004	*					
Pallesen	2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Pallesen	2015	Ja	Ja	JA	Ja	Nei	Ja
Paolantonio	2004	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Nei
Pardi	2005	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Pardi	2003	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Pascon	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Perdigao	2004	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Perdigao, M.	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Perry	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Persson, R.	2005	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei
Peumans, J.	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Pieper, G.	1991	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Pieper,	1989	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Platt and Wannfors	2004	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Polderman/ Frencken	2007	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Pollington and an Noort	2008	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Poon	2005	*					
Poon,	2005	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Popoff	2012	*					

Popoff,	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Poulsen	2001	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Poulsen	2006	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Poulsen	1979	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja
Powell	1991	*					
Powell,	1991	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Powell	1992	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Powell,	1995	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Prati	1988	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei
Prati	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Puppini-Rontani	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Qin and H. Liu	2005	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei
Qin,	2014	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Qvist	1980	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Qvist, L.	2004	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Raadal	1991	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Raadal	1996	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Rasmusson and Lundin	1995	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Rasmusson, B.	1998	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Reis	2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Reis and Loguercio	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Ren	2011	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Reusens, W.	1999	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Riethe	1975	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Roberts,	2008	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Roberts	1978	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Robinson	1988	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Rocha Gomes Torres,	2014	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Rock	1973	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Rock	1983	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Rock	1996	*					
Rock	1990	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Rock,	1996	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Rosa	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Rosenberg	2013	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Nei
Rowe	1989	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	?
Rucker	1990	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Sachdeo,	2004	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Sadeghi,	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Sakrana,	2004	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Saku,	2010	Nei	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei
Santiago,	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Santos	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja

Sartori	2013	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Sartori	2013	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Savenau	2010	Ja	Ja	ja	Ja		
Schattenberg	2008	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Scheibenbogen,	1998	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Nei
Scheibenbogen,	1997	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei
Scheibenbogen-	1999	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei
Schirrmeister	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Schirrmeister	2009	Ja	Ja	ja	Nei	Ja	Ja
Schlueter	2013	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Schmidt, L. L.	2011	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Schoch	1999	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei
Sensat	2002	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Shen	2012	Ja	Ja	ja	Ja	?	Ja
Shetty	2012	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Sheykholeslam	1977	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Ja
Shi,	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Sjogren	1995	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Ja
Sjögren	1998	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Ja
Sjögren	2004	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Ja
Skrinjaric	2008	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Smales	1975	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
Smales	1991	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Smales	1992	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei
Smales	2004	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Smales	2002	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei
Smales	1996	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
Smales	1999	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
Smales and Gerke	1992	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Smales and Hawthorne	1996	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei
Soderholm	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Soncini	2007	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Songpaisan	1995	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Songpaisan	1994	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Stangel	1990	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Staninec	2004	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Staninec	1998	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Starkey	1981	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Stefanski	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Stephen	1981	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
Stephen	1981	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
Stojanac	2013	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei
Storgård	2004	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja

Strober	2013	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Sturdevant	1988	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Subramaniam	2008	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Sundfeld	2007	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Sundfeld	2004	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Sundfeld	2012	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Svanberg	1990	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Nei
Swift	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Swift	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Swift	2008	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Tantbirojn	2006	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Taschner	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Thordrup	2006	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Thordrup	2006	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Thordrup	2002	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Thordrup,	1994	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei
Thordrup	2001	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Tobi	1999	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Torres	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Trachtenberg	2009	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Trachtenberg,	2014	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Tuncer	2014	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Turkun	2003	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Turner	2002	Nei	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei
Turner,	2008	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Tyas	1982	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Tyas	1991	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Tyas	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Tyas	2002	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Tyas	2002	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Tyas	1989	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Tyas	1992	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Tyas	1996	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Tyas	1993	*					
Türkün	2005	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Türkün and Aktener	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Türkün and Celik	2008	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Türkün,	2003	Ja	Ja	Ja	Nei	?	Nei
Ulusu	2012	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Unemori	2004	Ja	Ja	Ja	?	Ja	Nei
Unemori	2007	Ja	Ja	Ja	?	Ja	Nei
van Dijken	2001	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
van Dijken	1986	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei

van Dijken	2000	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Ja
van Dijken	2013	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Ja
van Dijken	2010	Ja	Ja	ja	Nei	Ja	Nei
van Dijken	2001	Ja	Ja	ja	Nei	Ja	Nei
van Dijken	2008	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
van Dijken	2015	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
van Dijken/ Pallesen	2010	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Vanoorbeek	2010	Ja	Ja	Nei	Ja	?	Ja
Verzijden	1994	Ja	Ja	ja	?	Nei	Ja
Vilkinis,	2000	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Visalli	2013	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Nei
Walls	1988	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Wassell,	2000	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja
Weerheijm	1999	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Weerheijm	1993	Ja	Ja	Nei	Ja	?	Nei
Wegehaupt	2009	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Welbury	2000	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja
Welbury,	1990	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Wilder	1999	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Wilder,	1991	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja
Wilkie,	1993	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	Nei
Willems	1993	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Willems,	1993	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Williams	1996	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Williams	1986	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Ja
Williams	1981	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei
Wilson	1995	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Winkler	1996	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
Wucher	2002	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Wählin	1997	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Yaman,	2014	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Yilmaz	2010	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja
Yip,	2003	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja
Zanata	2003	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Zhang	2014	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Ja
Zhou	2009	Ja	Ja	ja	Nei	Ja	Ja
Zimmer	2009	Ja	Ja	ja	Nei	Nei	Nei
Zulfikaroglu	2008	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Ja

*Mangler fulltekstartikkel av referansen.

Vedlegg 4 - Vurdering av risiko for systematisk feil/skjevhet

Study:	Barregard, 2008	Tittel:			Renal effects of dental amalgam in children: The New England children's amalgam trial
Type of bias	Description	Relevant domains in the 'Risk of bias' tool	Support for judgement	Review authors' judgement	
Selection bias	Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.	
			Quote: "Children were randomized to a study treatment group, stratified by geographic location (...) and number of teeth with caries (...)".	Low risk of bias	
		Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.	
			Quote: "Assignment was made via telephone using software and encrypted files by the Research Institutes personnel who were not involved in data collection" (see Bellinger 2006).	Low risk of bias	
Performance bias	Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.	Blinding of participants and personnel	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.	
			Quote: "Participants and dentist could not be blinded to treatment assignment". The review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding;	Low risk of bias	
Detection bias	Systematic differences between groups in how outcomes are determined.	Blinding of outcome assessment Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.	
			Quote: "A single masking procedure is used to ensure that all investigators and staff measuring outcomes are unaware of assigned trial arm".	Low risk of bias	
Attrition bias	Systematic differences between groups in withdrawals from a study.	Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.	
			Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups;	Low risk of bias	
Reporting bias	Systematic differences between reported and unreported findings.	Selective reporting	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.	
			Pre-specified outcomes reported	Low risk of bias	
Other bias		Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.	
			Potential source of bias related to the study design used: Anterior teeth were treated with compomer/composite as in standard practice, regardless of assigned treatment group for restorations. Thus, approximately 40% (?) of those in the amalgam group also were exposed to composite.	High risk of bias	
Summary assessment					
Risk of bias	Interpretation	Within a study	Across studies		
Low risk of bias.	Plausible bias unlikely to seriously alter the results.	Low risk of bias for all key domains.	Most information is from studies at low risk of bias.	Low risk of bias	
Moderat risk of bias.	Plausible bias that raises some doubt about the results.	Unclear risk of bias for one or more key domains.	Most information is from studies at low or unclear risk of bias.		
High risk of bias.	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	High risk of bias for one or more key domains.	The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of results.		

Study:	Bellinger, 2006			
		Tittel: Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: A randomized clinical trial		
Type of bias	Description	Relevant domains in the 'Risk of bias' tool	Support for judgement	Review authors' judgement
Selection bias	Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups. Quote: "Children were randomized to a study treatment group, stratified by geographic location (...) and number of teeth with caries (...)"	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence. Low risk of bias
		Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment. Quote: "Assignment was made via telephone using software and encrypted files by the Research Institutes personnel who were not involved in data collection".	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment. Low risk of bias
Performance bias	Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.	Blinding of participants and personnel	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective. Quote: "Participants and dentist could not be blinded to treatment assignment". The review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study. Low risk of bias
			Blinding of outcome assessment Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective. Quote: "All individuals who collected outcome data or analyzed specimens were blinded to children's treatment assignment".
Attrition bias	Systematic differences between groups in withdrawals from a study.	Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors. Intention-to-treat analyses. For primary outcome: Missing data handled by the method of last observation carried forward.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data. Low risk of bias
			Reporting bias	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found. Pre-specified outcomes reported
Other bias		Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry. Potential source of bias related to the study design used: Anterior teeth were treated with compomer/composite as in standard practice, regardless of assigned treatment group for restorations. Thus, approximately 40% (?) of those in the amalgam group also were exposed to composite.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table. High risk of bias
			Summary assessment	
Risk of bias	Interpretation	Within a study	Across studies	
Low risk of bias.	Plausible bias unlikely to seriously alter the results.	Low risk of bias for all key domains.	Most information is from studies at low risk of bias.	Low risk of bias
Moderate risk of bias.	Plausible bias that raises some doubt about the results.	Unclear risk of bias for one or more key domains.	Most information is from studies at low or unclear risk of bias.	
High risk of bias.	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	High risk of bias for one or more key domains.	The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of results.	

Study:	Bellinger, 2008				Tittel:	Dental amalgam and psychosocial status: The New England Children's Amalgam Trial			
Type of bias	Description	Relevant domains in the 'Risk of bias' tool	Support for judgement	Review authors' judgement					
Selection bias	Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups. Quote: "Children were randomized to a study treatment group, stratified by geographic location (...) and number of teeth with caries (...)"	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence. Low risk of bias					
		Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment. Quote: "Assignment was made via telephone using software and encrypted files by the Research Institutes personnel who were not involved in data collection" (see Bellinger 2006).	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment. Low risk of bias					
Performance bias	Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.	Blinding of participants and personnel	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective. Quote: "Participants and dentist could not be blinded to treatment assignment" (see Bellinger 2006). The review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study. Low risk of bias					
		Blinding of outcome assessment Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective. Quote: "All individuals who collected outcome data or analyzed specimens were blinded to children's treatment assignment" (see Bellinger 2006).	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors. Low risk of bias					
Attrition bias	Systematic differences between groups in withdrawals from a study.	Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors. Missing data due to drop-out or unable to collect complete data, balanced through the intervention groups.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data. Low risk of bias					
		Selective reporting	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found. Pre-specified outcomes reported	Reporting bias due to selective outcome reporting. Low risk of bias					
Other bias		Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry. Potential source of bias related to the study design used: Anterior teeth were treated with compomer/composite as in standard practice, regardless of assigned treatment group for restorations. Thus, approximately 40% (?) of those in the amalgam group also were exposed to composite.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table. High risk of bias					
		Summary assessment							
Risk of bias	Interpretation	Within a study	Across studies						
Low risk of bias.	Plausible bias unlikely to seriously alter the results.	Low risk of bias for all key domains.	Most information is from studies at low risk of bias.	Low risk of bias					
Moderat risk of bias.	Plausible bias that raises some doubt about the results.	Unclear risk of bias for one or more key domains.	Most information is from studies at low or unclear risk of bias.						
High risk of bias.	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	High risk of bias for one or more key domains.	The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of results.						

Study:	DeRouen, 2006		Tittel: Neurobehavioral effects of dental amalgam in children: A randomized clinical trial	
Type of bias	Description	Relevant domains in the 'Risk of bias' tool	Support for judgement	Review authors' judgement
Selection bias	Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups. Quote: "Participants were randomized using stratification by the 7 schools in the system".	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence. Low risk of bias
		Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment. No information provided about concealment. Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment. Unclear risk of bias
		Blinding of participants and personnel	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective. Quote: "Participants could not be blinded due to the different appearance of the 2 kinds of materials". The review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study. Low risk of bias
Detection bias	Systematic differences between groups in how outcomes are determined.	Blinding of outcome assessment Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective. Quote: The assessors "had no reason to examine the children intraorally and were instructed not to in order to maintain blinding (although adherence could not be guaranteed)".	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors. Low risk of bias
		Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors. The intent-to-treat principle was used for the analysis. The potential effect of missing data was evaluated at the completion of the study ... and last observation carried forward were used to estimate missing data.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data. Low risk of bias
Reporting bias	Systematic differences between reported and unreported findings.	Selective reporting	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found. Pre-specified outcomes reported	Reporting bias due to selective outcome reporting. Low risk of bias
		Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry. Potential source of bias related to the study design used: Anterior teeth were treated with composite regardless of assigned treatment group for restorations. Thus, those in the amalgam group could also be exposed to composite. No numbers provided.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table. High risk of bias
Summary assessment				
Risk of bias	Interpretation	Within a study	Across studies	
Low risk of bias.	Plausible bias unlikely to seriously alter the results.	Low risk of bias for all key domains.	Most information is from studies at low risk of bias.	Low risk of bias
Moderat risk of bias.	Plausible bias that raises some doubt about the results.	Unclear risk of bias for one or more key domains.	Most information is from studies at low or unclear risk of bias.	
High risk of bias.	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	High risk of bias for one or more key domains.	The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of results.	

Study:	Lauterbach, 2008	Tittel: Neurological outcomes in children with and without amalgam-related mercury exposure: seven years of longitudinal observations in a randomized trial.		
Type of bias	Description	Relevant domains in the 'Risk of bias' tool	Support for judgement	Review authors' judgement
Selection bias	Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
			Quote: "Participants were randomly assigned to receive either dental amalgam for posterior restorations (and resin-based composite restorations elsewhere) or resin-based composite restorations only".	Low risk of bias
		Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
			No information provided about concealment. Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.	Unclear risk of bias
Performance bias	Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.	Blinding of participants and personnel	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
			Quote: "Participants could not be blinded due to the different appearance of the 2 kinds of materials" (see DeRouen 2006). The review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding.	Low risk of bias
Detection bias	Systematic differences between groups in how outcomes are determined.	Blinding of outcome assessment Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
			Quote: The assessors "had no reason to examine the children intraorally and were instructed not to in order to maintain blinding (although adherence could not be guaranteed)" (see DeRouen 2006).	Low risk of bias
Attrition bias	Systematic differences between groups in withdrawals from a study.	Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.
			Attrition reported. Similar drop-out rates in both groups. Men, introduserer risiko for skjevheter	Unclear risk of bias
Reporting bias	Systematic differences between reported and unreported findings.	Selective reporting	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.
			Pre-specified outcomes reported	Low risk of bias
Other bias		Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.
			Potential source of bias related to the study design used. Anterior teeth were treated with composite regardless of assigned treatment group for restorations. Thus, those in the amalgam group could also be exposed to composite. No numbers provided.	High risk of bias
Summary assessment				
Risk of bias	Interpretation	Within a study	Across studies	
Low risk of bias.	Plausible bias unlikely to seriously alter the results.	Low risk of bias for all key domains.	Most information is from studies at low risk of bias.	Low risk of bias
Moderat risk of bias.	Plausible bias that raises some doubt about the results.	Unclear risk of bias for one or more key domains.	Most information is from studies at low or unclear risk of bias.	
High risk of bias.	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	High risk of bias for one or more key domains.	The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of results.	

Study:	Maserejian, 2012			
		Tittel: Dental composites and amalgam and physical development in children		
Type of bias	Description	Relevant domains in the 'Risk of bias' tool	Support for judgement	Review authors' judgement
Selection bias	Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups. Children were randomized to a study treatment group, stratified by geographic location (...) and number of teeth with caries (...).	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence. Low risk of bias
		Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment. Quote: "Assignment was made via telephone using software and encrypted files by the Research Institutes personnel who were not involved in data collection" (see Bellinger 2006).	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment. Low risk of bias
Performance bias	Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.	Blinding of participants and personnel	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective. Quote: "Participants and dentist could not be blinded to treatment assignment" (see Bellinger 2006). The review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study. Low risk of bias
		Blinding of outcome assessment Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective. Quote: "All individuals who collected outcome data or analyzed specimens were blinded to children's treatment assignment" (see Bellinger 2006).	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors. Low risk of bias
Attrition bias	Systematic differences between groups in withdrawals from a study.	Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors. Missing data. Intention-to-treat analyzes	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data. Low risk of bias
			Reporting bias	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found. Pre-specified outcomes reported
Other bias		Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry. Potential source of bias related to the study design used: Anterior teeth were treated with compomer/composite as in standard practice, regardless of assigned treatment group for restorations. Thus, approximately 40% (?) of those in the amalgam group also were exposed to composite.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table. High risk of bias
Summary assessment				
Risk of bias	Interpretation	Within a study	Across studies	
Low risk of bias.	Plausible bias unlikely to seriously alter the results.	Low risk of bias for all key domains.	Most information is from studies at low risk of bias.	Low risk of bias
Moderat risk of bias.	Plausible bias that raises some doubt about the results.	Unclear risk of bias for one or more key domains.	Most information is from studies at low or unclear risk of bias.	
High risk of bias.	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	High risk of bias for one or more key domains.	The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of results.	

Study:		Tittel: <i>Dental sealants and composite restorations and longitudinal changes in immune function markers in children</i>			
<i>Type of bias</i>	<i>Description</i>	<i>Relevant domains in the 'Risk of bias' tool</i>	<i>Support for judgement</i>	<i>Review authors' judgement</i>	
Selection bias	Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.	
			Children were randomized to a study treatment group, stratified by geographic location (...) and number of teeth with caries (...).	Low risk of bias	
		Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.	
			Quote: "Assignment was made via telephone using software and encrypted files by the Research Institutes personnel who were not involved in data collection" (see Bellinger 2006).	Low risk of bias	
Performance bias	Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.	Blinding of participants and personnel	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.	
			Quote: "Participants and dentist could not be blinded to treatment assignment" (see Bellinger 2006). The review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding;	Low risk of bias	
Detection bias	Systematic differences between groups in how outcomes are determined.	Blinding of outcome assessment Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.	
			Quote: "All individuals who collected outcome data or analyzed specimens were blinded to children's treatment assignment" (see Bellinger 2006).	Low risk of bias	
Attrition bias	Systematic differences between groups in withdrawals from a study.	Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.	
			Missing data. Intention-to-treat analyzes	Low risk of bias	
Reporting bias	Systematic differences between reported and unreported findings.	Selective reporting	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.	
			Pre-specified outcomes reported	High risk of bias	
Other bias		Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.	
			Potential source of bias related to the study design used: Anterior teeth were treated with compomer/composite as in standard practice, regardless of assigned treatment group for restorations.	High risk of bias	
Summary assesment					
Risk of bias	Interpretation	Within a study	Across studies		
Low risk of bias.	Plausible bias unlikely to seriously alter the results.	Low risk of bias for all key domains.	Most information is from studies at low risk of bias.		
Moderat risk of bias.	Plausible bias that raises some doubt about the results.	Unclear risk of bias for one or more key domains.	Most information is from studies at low or unclear risk of bias.	Unclear risk of bias	
High risk of bias.	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	High risk of bias for one or more key domains.	The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of results.		

Study:	Woods, 2007	Tittel: The contribution of dental amalgam to urinary mercury excretion in children		
Type of bias	Description	Relevant domains in the 'Risk of bias' tool	Support for judgement	Review authors' judgement
Selection bias	Systematic differences between baseline characteristics of the groups that are compared.	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups. Quote: "Participants were randomly assigned to receive either dental amalgam for posterior restorations (and resin-based composite restorations elsewhere) or resin-based composite restorations only" (see Lauterbach 2008).	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence. Low risk of bias
		Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment. No information provided about concealment. Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment. Unclear risk of bias
		Blinding of participants and personnel	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective. Quote: "Participants could not be blinded due to the different appearance of the 2 kinds of materials" (see DeRouen 2006). The review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study. Low risk of bias
Detection bias	Systematic differences between groups in how outcomes are determined.	Blinding of outcome assessment Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective. Quote: The assessors "had no reason to examine the children intraorally and were instructed not to in order to maintain blinding (although adherence could not be guaranteed)" (see DeRouen 2006).	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors. Low risk of bias
		Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors. No reasons for missing data provided. The authors, however, states: "The statistical analyses used all available data, and missing data on children who were not followed were ignored. The main study conclusions were not affected heavily by missing data, because the latter pertain to the initial 5 years of follow-up when missing was infrequent".	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data. Unclear risk of bias
Reporting bias	Systematic differences between reported and unreported findings.	Selective reporting	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found. Pre-specified outcomes reported	Reporting bias due to selective outcome reporting. Low risk of bias
		Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry. Potential source of bias related to the study design used: Anterior teeth were treated with composite regardless of assigned treatment group for restorations. Thus, those in the amalgam group could also be exposed to composite. No numbers provided.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table. High risk of bias
Summary assessment				
Risk of bias	Interpretation	Within a study	Across studies	
Low risk of bias.	Plausible bias unlikely to seriously alter the results.	Low risk of bias for all key domains.	Most information is from studies at low risk of bias.	Low risk of bias
Moderate risk of bias.	Plausible bias that raises some doubt about the results.	Unclear risk of bias for one or more key domains.	Most information is from studies at low or unclear risk of bias.	
High risk of bias.	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	High risk of bias for one or more key domains.	The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of results.	

Study:	Woods, 2008	Tittel: Biomarkers of kidney integrity in children and adolescents with dental amalgam mercury exposure: Findings from the Casa Pia children's amalgam trial		
Type of bias	Description	Relevant domains in the 'Risk of bias' tool	Support for judgement	Review authors' judgement
Selection bias	Systematic differences between groups in the care that is provided, or in exposure to factors other than the interventions of interest.	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups. Quote: "Participants were randomly assigned to receive either dental amalgam for posterior restorations (and resin-based composite restorations elsewhere) or resin-based composite restorations only" (see Lauterbach 2008).	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence. Low risk of bias
		Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment. No information provided about concealment. Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment. Unclear risk of bias
		Blinding of participants and personnel	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective. Quote: "Participants could not be blinded due to the different appearance of the 2 kinds of materials" (see DeRouen 2006). The review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study. Low risk of bias
Detection bias	Systematic differences between groups in how outcomes are determined.	Blinding of outcome assessment Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective. Quote: The assessors "had no reason to examine the children intraorally and were instructed not to in order to maintain blinding (although adherence could not be guaranteed)" (see DeRouen 2006).	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors. Low risk of bias
		Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors. Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk' (no reasons for missing data provided);	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data. Unclear risk of bias
Reporting bias	Systematic differences between reported and unreported findings.	Selective reporting	The study did not address this outcome. Pre-specified outcomes reported	Reporting bias due to selective outcome reporting. Low risk of bias
		Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry. Potential source of bias related to the study design used: Anterior teeth were treated with composite regardless of assigned treatment group for restorations. Thus, those in the amalgam group could also be exposed to composite. No numbers provided.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table. High risk of bias
Summary assessment				
Risk of bias	Interpretation	Within a study	Across studies	
Low risk of bias.	Plausible bias unlikely to seriously alter the results.	Low risk of bias for all key domains.	Most information is from studies at low risk of bias.	Low risk of bias
Moderate risk of bias.	Plausible bias that raises some doubt about the results.	Unclear risk of bias for one or more key domains.	Most information is from studies at low or unclear risk of bias.	
High risk of bias.	Plausible bias that seriously weakens confidence in the results.	High risk of bias for one or more key domains.	The proportion of information from studies at high risk of bias is sufficient to affect the interpretation of results.	



Vedlegg 5 - Ekskluderte studier av sensitivitet og helseutfall

Forfatter	År	Land	Oppfølgingstid	Sammenlikning	Utfallsmål – helsekonsekvenser
Baratieri	2003	Brazil	3 år	Mikrofillkompositt vs flowable kompositt	Sensitivitet (post operativt). 36 mnd.
Borgmmeijer	2008	Nederland	1 år	Kompositt vs kompositt vs amalgam	Sensitivitet (post operativt).12 mnd.
Denner	2007	Tyskland	2 år	Kompositt vs glassionomer	Sensitivitet (post operativt). 24 mnd.
Fasbinder	2008	USA	3 år	Kompositt vs porselen	Sensitivitet (post operativt). 36 mnd.
Ghavarina	2008	USA	1 år	Ulike kompositt-adhesiver, samme komposittfylling.	Sensitivitet (post operativt).12 mnd.
Koubi	2006	Frankrike	1 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt).12 mnd.
Mc Coy	2008	USA	3 år	Kompositt vs kompositt.	Sensitivitet (post operativt). 36 mnd. og smerte evaluering
Norman	2012	USA	5 år	Kompositt vs amalgam	Sensitivitet (post operativt). 5 år.
Ohlman	2006	Tyskland	1 år	Kompositt vs metall	Sensitivitet (post operativt) og karies og tannkjøtt.
Palaniappan	2009	Belgia	3 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt). 36 mnd.
Perdigo	2012	USA	1 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt).12 mnd.
Peumans	2007	Belgia	7 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt). 7 år.
Pollington	2008	England	3 år	Kompositt vs kompomer	Sensitivitet (post operativt). 36 mnd.
Popoff	2012	Brazil	1 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt).12 mnd.

Reis	2006	Brazil	2 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt). 24 mnd.
Roberts	2008	USA	7 år	Kompositt vs amalgam	Infeksjoner, kvikksølv-, og antibiotika resistente bakterienivå
Robinson	2008	England	3 år	Kompositt vs amalgam	Sensitivitet (post operativt). 36 mnd. og smerte
Rocha	2014	Brazil	2 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt). 24 mnd.
Rosa Rodolpho	2006	Brazil	17 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt). 17 år!
Sadeghi	2010	Iran	1,5 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt). 18 mnd.
Schirrmeister	2006	Tyskland	2 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt). 24 mnd.
Schirrmeister	2009	Tyskland	4 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt). 48 mnd.
Sturdevant	1988	USA	5 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt). 36 mnd.
Torres	2010	Brazil	3 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt). 36 mnd.
Trachtenberg	2014	USA	5 år	Kompositt vs amalgam	Infeksjoner, kvikksølv-, og antibiotika resistente bakterienivå
Türkün	2008	Tyrkia	2 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt). 24 mnd.
Vilkinis	2000	Danmark	2 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt). 24 mnd.
Welbury	2000	England	3,5 år	Kopmpomer vs GIC	Sensitivitet (post operativt).
Wucher	2002	Sør-Afrika	3 år	Kompositt vs kompomer	Sensitivitet (post operativt). 36 mnd.
Yaman	2014	Tyrkia	3 år	Kompositt vs kompositt	Sensitivitet (post operativt). 36 mnd.

United State Public Health Service (USPHS) kriterier (6, 12, 24, 36 måneder etter baseline). Smerte, karies og tannkjøtt, infeksjoner, kvikksølv-, og antibiotika resistente bakterienivå

Vedlegg 6 - Begrepsforklaringer

Begrep (engelsk/norsk)	Forklaring
Adhesive	Adhesjon Feste til, sette sammen flere komponenter
Amalgam	Amalgam En legering av bl.a. sølv/tinn som blandes med kvikk-sølv. Materiale som tidligere ble mye brukt i fyllinger
Anterior	Anterior Fremre tenner
Apical	Apikalt I retning av rotspissen
Approximal	Approksimalt Tannflatene mellom tennene
Bonding	Binding av for eksempel ulike materialer
Bridge	Bro Konstruksjon av flere kunstige tannkroner som erstatter pasientens egne tenner
Caries	Karies Hull i tennene
Cavity	Kavitet Karieskavitet - hull som dannes når karies bryter ned tannvevet
Cervical	Cervikalt I retning fra tennenes krone mot tannrotens begynnelse
Class I cavities	Klasse I kavitet Kaviteter i okklusalflatens fossae- og fissursystem, og i fissurer som går ut på facial- og lingualflater
Class II cavities	Klasse II kavitet Kaviteter på molarer og premolarers approximalflater
Class III cavities	Klasse III kavitet Kaviteter på fronttenners approximalflater hvor det incisale hjørnet er intakt
Class IV cavities	Klasse IV kavitet Kaviteter på fortenners approximale flater ved skadet incisalt hjørne
Class V cavities	Klasse V kavitet Kavitet i den gingivale tredjedel på faciale (labiale) og linguale (palatinale) flater
Composite	Kompositt Hvit tannfylling av plastmateriale
Crown	Krone Den delen av tannen som normalt synes i munnhulen og består av dentin og emalje. Brukes også for å beskrive erstatningen for en tapt tannkrone, f. eks gullkrone/por-selenskrone
Demineralization	Demineralisering Mineralsalter som forsvinner ut av tennenes hardvev ved kariesangrep
Dental	Dental Fra ordet dent (tann).
Dentin	Tannben En av tannens tre harde vevsbestanddeler. Dentin er utgått fra tannens tannmarg, pulpa.
Dentures	Kunstige tenner, proteser
Distal	Distalt Distalt på en tann er den bakre flaten i munnen
Enamel	Emalje
Endodontic	Endodonti Læren om rotfylling
Extracting	Ekstraksjon Å trekke ut, f. eks en tann.
Fissure	Fissur Sprekker, fordypninger på tannen. Vanligvis på tyggeflatene
Gingival	Gingiva Tannkjøtt
Gingivitis	Gingivitt Tannkjøttbetennelse
Glass ionomer	Glassionomer Hvitt fyllingsmaterial – basert på glasstenpartikler

In situ	In situ	Betyr <i>på stedet</i> (<i>in</i> = i, <i>situs</i> = beliggenhet).
In vitro	In vitro	Forsøk i et prøveglass utenfor en levende organisme
In vivo	In vivo	Om biologiske forsøk utført i en levende organisme
Incisors		Fortenner
Inlay	Innlegg	Tannrestaurering som et alternativ til tannfargede fyllinger i plast. Det benyttes til å reparere tenner som er frakturert eller skadet av et hull. Fyllingen er laget utenfor munnen
Lateral	Lateral	Til siden
Molar	Molar	De to bakerst jekslene i hver kjeve, pluss visdomstannen
Occlusal	Okklusalt	På tyggeflaten
Occlusion	Okklusjon	Hvordan tennene passer sammen når man biter sammen
Odontology	Odontologi	Læren om tennene, munnhulen og tilhørende vev og sykdommer
Orthodontics	Ortodonti	Tannregulering
Periodontitis	Periodontitt	Tannløsning, betennelse i tannkjøttet, tannben og vev som er tannens feste i benet
Posterior	Posterior	Retning bakover
Premolar	Premolar	De to jekslene som er foran molarene i hver kjeve
Pulp	Pulpa	Blodårer og nerver i midten av tannen
Pulpitis	Pulpitt	Betennelse i pulpavevet
Pulp capping		En teknikk brukt i restaurering av tenner for at pulpa ikke skal dø, etter at den enten er eksponert eller vært eksponert ved preparering av karieskavitet.
Root resorption	Rotfylling	Tannens pulpa fjernes og man fyller igjen tannen med rotfyllingsmateriale
Sealant	Dental tetting	Forsegling er en form for forebygging av karies i tenner, ved at plastisk material legges på jekslene bak i munnen
Third molar	Visdomstann	Tredje molar
Veneer	Finering	Svært tynt lag som festes til forsiden av tannen for å forbedre overflaten. Også kalt laminat
	Tannstein	Forkalkete bakteriebelegg (plakk)

www.fhi.no

Utgitt av Folkehelseinstituttet
November 2016
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no