

Bilag 1.

SUU alm. del Spørgsmål 665 bilag

Flere epidemiologiske kohorteundersøgelser har vist sammenhæng mellem langtidsudsættelse for udeluftforurening og forekomst og dødelighed af hjerte-kar-sygdomme, hvor positiv sammenhæng mest konsistent er fundet for udeluftens indhold af partikler, især fine partikler (PM_{2,5}) dannet ved forbrænding af fossilt brændstof. De underliggende biologiske mekanismer er ikke klarlagt, men en mulig forklaring er, at kronisk udsættelse har betydning for udvikling og progression af åreforkalkning – en hypotese, der støttes af dyreforsøg.

I der følgende beskrives 6 epidemiologiske studier, der har undersøgt sammenhæng mellem langtidsudsættelse for luftforurening og åreforkalkning. Ud over disse 6 studier har Sundhedsstyrelsen kendskab til endnu et studie (7), men har endnu ikke modtaget en kopi af artiklen.

Künsli et al. (1) opstillede hypotesen, at langtidsudsættelse for partikler i udeluften op til 2,5 mikrometer i diameter (PM_{2,5}) kan bidrage til åreforkalkning medførende subkliniske anatomiske ændringer, der kan spille en rolle for sygelighed og død af hjerte-kar-sygdom senere i livet.

I en tværsnitsundersøgelse blev anvendt base line data fra 798 raske mænd og kvinder over 40 år fra Los Angeles, som deltog i kliniske forsøg med vitaminer, der blev udført på University of Southern California Atherosclerosis Research Unit.

Ultralydsbestemt måling af tykkelsen af de 2 inderste lag i halspulsåren (CIMT), et mål for subklinisk åreforkalkning, blev sammenholdt med estimeret langtidsudsættelse for fine partikler (PM_{2,5}) i udeluften på deltagernes hjemadresse. Koncentrationen af fine partikler befandt sig i intervallet 5,2 – 26,9 mikrogram/m³.

Undersøgelsen viste, at for hver øgning i koncentrationen af fine partikler på 10 mikrogram/m³ blev tykkelsen af de 2 inderste lag i halspulsåren øget med 4 %. Mere signifikante effekter sås hos kvinder > 60 år (14 %-19 %) og hos deltagere i behandling med kolesterolsænkende medicin (12 %-16 %).

Estimaterne for eksponering er baseret på data fra 2000, men hertil anfører forfatterne, at data er repræsentative for langtidseksponering, da koncentrationen af fine partikler kun er ændret lidt over de foregående 5-10 år. I data indgår ikke eksponeringer indendøre og i transportmidler.

I en tværsnitsundersøgelse anvendte Hoffmann et al (2) base line data på deltagere i German Heinz Nixdorf Recall Study, der er en prospektiv kohorteundersøgelse, som er påbegyndt i år 2000. Kohorten består af 4.814 mænd

05-07-2012
Sagsnummer:
2012062881

Axel Heides Gade 1
2300 København S
Tlf. 7222 7400
Fax 7222 7402

E-post sst@sst.dk
Web sst.dk

og kvinder i alderen 45-74 år fra 3 større byer (Essen Mülheim og Bochum) i Ruhrdistriktet.

Langtidseksponering for ($PM_{2.5}$) ved hjemadresserne (årsmiddelværdi $22,8 \pm 1,5$ mikrogram/ m^3) blev estimeret ud fra data fra år 2002. Endvidere blev afstandene mellem hjemadresse og større vej beregnet og anvendt som proxy for udsættelse for trafikforurening.

Der blev udført analyser på 4.494 deltagere for hvem der forelå målinger af CAC (Coronary Artery Calcification), udført med CT skanning, og information om alle risikofaktorer, hvorefter 298 deltagere med klinisk manifest koronarsygdom blev udelukket. For at udelukke misklassifikation i forbindelse med eksponeringsbestemmelse forårsaget af at tilbringe tid hjemmefra, f.eks. i form af fuldtidsarbejde, blev en undergruppe, der ikke havde arbejdet fuldtid i de sidste 5 år, analyseret særskilt.

Undersøgelsen viste, at sammenlignet med deltagere, der boede mere end 200 m fra en større vej, havde deltagere, der boede inden for 50, 51-100 og 101-200 m fra en større vej 63 %, 34 % og 8 % øget sandsynlighed for at have en høj CAC score (dvs. en CAC score over den alders- og kønsspecifikke 75 percentil). Endvidere, at en halvering af afstanden mellem hjemadresse og en større vej var associeret med en signifikant øgning af CAC på 7 %. Der var ikke statistisk signifikante sammenhænge mellem CAC og eksponering for $PM_{2.5}$, hvor associationen var stærkest for den gruppe, der ikke havde arbejdet fuldtid i de sidste 5 år før base line undersøgelsen.

Som begrænsninger i studiet peger forfatterne på manglen på adressehistorik (base line adresser er anvendt) samt at en mulig kilde til misklassifikation er anvendelse af afstandsmålinger, der ikke tager højde for eksponering fra flere veje, som proxy for udsættelse for trafikforurening. Analyserne er heller ikke justeret for eksponering for støj, da information herom ikke forelå ved base line undersøgelsen.

Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) er et amerikansk kohortestudie af subklinisk åreforkalkning blandt 4 etniske grupper (sorte, kinesere, latinamerikanere og hvide). Kohorten består af 6.814 mænd og kvinder i alderen 44-84 år, som var uden tegn på hjerte-kar-sygdom ved base line og blev rekrutteret fra 6 amerikanske byer i perioden juni 2000- august 2002.

I en tværnsnitsundersøgelse baseret på baseline data fra MESA sammenholdt [Roux et al.](#) (3) estimeret 20 års eksponering for partikler med 3 mål for subklinisk åreforkalkning (CAC, CIMT og det ankelbrakiale index ABI*) hos 5.172 amerikanske voksne uden tegn på hjerte-kar-sygdom.

*ABI beregnes ved at dividere det systoliske blodtryk målt ved anklen med det systoliske blodtryk målt på overarmen. Er ABI mindre end 1 er det tegn på forkalkning perifert i karsystemet.

Langtidseksponering for partikler (PM_{10} og $PM_{2,5}$) blev bestemt ud fra luftforureningsdata fra US Environmental Protection Agency koblet med adressehistorik rapporteret fra hver deltager, dvs. alle adresser, hvor deltagerne havde boet siden januar 1982.

Undersøgelsen viste kun svagt positive sammenhænge mellem CMIT og PM_{10} og $PM_{2,5}$, dvs. 1-3 % øgning per 21 mikrogram/ m^3 øgning i PM_{10} eller 12,5 mikrogram/ m^3 øgning i $PM_{2,5}$, men ingen sammenhæng med hverken CAC eller ABI.

Hvad angår eksponeringsmål anfører forfatterne, at eksponering ved hjemadressen kan være et mindre godt proxymål for personlig eksponering, som påvirkes af tid tilbragt indendøre og i transportmidler, samt af luftskifte mellem ude- og indeluften. Oplysninger om adressehistorik fra deltagerne fanger heller ikke forskelle i eksponeringer, som er resultatet af transport til arbejde og andre daglige aktiviteter.

Allen et al (4) undersøgte i en tværsnitsundersøgelse en gruppe på 1.147 deltagere uden hjerte-kar-sygdom i MESA Aortic Calcium Ancillary Study med henblik på sammenhæng mellem forkalkning i den abdominale del af aorta (den del af den store hovedpulsåre, der er beliggende under mellemgulvet), bestemt ved CT skanning som et mål for systemisk åreforkalkning, og henholdsvis estimeret udsættelse for bybaggrundsforurening med $PM_{2,5}$ og udsættelse for trafikgenereret forurening.

Langtidseksponering for $PM_{2,5}$ blev estimeret på basis af gennemsnitlige koncentrationer i en 2-årig periode fra oktober 2000 til september 2002, idet det antages, at koncentrationerne i denne periode er repræsentative for langtidseksponering. Estimerer for individuel udsættelse for $PM_{2,5}$ (interval $10,9 \pm 0,1$ og $22,8 \pm 0,9$ mikrogram/ m^3). varierede mellem byerne, men der var meget lille variation inden for den enkelte by. I undersøgelsen blev deltagerne anset for at være udsat for trafikforurening, hvis de boede inden for 100 m fra en motorvej eller inden for 50 m fra en større vej.

Undersøgelsen viste en ikke signifikant øget risiko på 6 % for forkalkning af aorta ved en øgning i $PM_{2,5}$ eksponering på 10 mikrogram/ m^3 . Risikoen var højere blandt deltagere, der havde boet lang tid nær en $PM_{2,5}$ målestation (11 %) og blandt deltagere, der ikke for nyligt havde arbejdet uden for hjemmet (10 %). Der var ingen sammenhæng mellem hjemadresse og nærhed til større vej og forekomst og grad af forkalkning i aorta.

Som en begrænsning i analysen anfører forfatterne, at eksponeringsbestemmelsen for $PM_{2,5}$ hviler på den antagelse, at en gennemsnitlig $PM_{2,5}$ koncentration gennem 2 år er repræsentativ for langtidseksponering. Der peges også på, at det er en tværsnitsundersøgelse, der primært hviler på eksponeringsforskelle mellem byer og at der, trods kontrol for potentielle konfoundere, kan være tale om andre faktorer, der varierer regionalt.

Bauer et al (5) anvendte i et tværsnitsstudie baseline data på 3.380 deltagere i den tidligere beskrevne German Heinz Nixdorf Recall Study og sammenlignede estimerer for langtidseksponering for $PM_{2,5}$ og PM_{10} på hjemadres

sen med målinger af CIMT. Afstanden mellem hjem og den nærmeste større vej blev anvendt som proxy for udsættelse for trafikforurening.

Daglig eksponering for $PM_{2,5}$ og PM_{10} på hjemadressen gennem det sidste år inden baseline undersøgelsen blev beregnet for hver enkelt adresse. For $PM_{2,5}$ var intervallet 13,4-22,4 mikrogram/ m^3 og for PM_{10} 15,9-29,4 mikrogram/ m^3 .

Undersøgelsen viste en positiv sammenhæng mellem udsættelse for $PM_{2,5}$ og CIMT. Effekten af en stigning i $PM_{2,5}$ på 4,2 mikrogram/ m^3 var en 4,3 % stigning i CIMT. Associationen for $PM_{2,5}$ var stærkere end for PM_{10} . For nærhed til trafikeret vej sås kun en svag sammenhæng.

Forfatterne anfører, at den største begrænsning i studiet er mangel på progressionsdata for CIMT, hvilket data fra fremtidige follow-up studier vil rette op på. Eksponering for støj er der ikke taget højde for i undersøgelsen.

De hidtil beskrevne studier har alle været tværsnitstudier, men der foreligger et enkelt longitudinelt studie, der har set på progression af åreforkalkning.

Künsli et al (6) anvendte data fra 5 eksisterende dobbelt-blindt randomiserede kliniske undersøgelser i Los Angeles området. I alle forsøg var der målt CIMT ved base line før randomisering til behandling og derefter hver 6 måned. Undersøgelsespopulationen bestod af 1503 personer.

Langtidseksponering for $PM_{2,5}$ i udeluft ved hjemadressen blev estimeret ud fra niveauer i år 2000 (interval for årsmiddelværdi $20,12 \pm 2,82$ til $21,87 \pm 1,1$ mikrogram/ m^3). Afstand mellem hjemadresse og motorvej på under 100 m og under 50 m fra en større vej blev anvendt som proxy for trafikforurening.

Middelværdien for den årlige progression i CIMT var 2,04, men CIMT aftog hos en del af deltagerne, hvilket ifølge forfatterne er normalt i longitudinelle studier af få års varighed. Den aktuelle varighed af de kliniske forsøg fremgår ikke eksplicit af artiklen.

Resultaterne viste en ikke signifikant årlig øgning i progressionsraten på 2,53 mikrometer per 10 mikrogram/ m^3 stigning i $PM_{2,5}$, og en signifikant øgning på 5,46 mikrometer for de få deltagere, der boede inden for 100 m fra en motorvej. Lav indkomst og kort uddannelse medførte yderligere øgning.

Som den væsentligste svaghed ved studiet anføres, at andelen af deltagere, der boede tæt på motorveje, kun var 1,6 %. Det vil sige, at den stærkeste association beroede på 23 deltagere. Derudover indgik der ikke mulige ændringer i forureningsniveau over tid, idet eksponeringsestimerne var baseret på år 2000, ligesom der heller ikke var taget højde for evt. adresseændringer i opfølgingsperioden. Der forelå heller ikke data for eksponering for støj. Endelig gøres der opmærksom på, at muligheden for interaktion mellem f.eks. lipidsænkende behandling og udeluftforurening kan være af betydning gennem mulig påvirkning af mekanismer, der er relevante for effekter af

luftforurening. Forfatterne konkluderer, at resultaterne indikerer en association mellem trafikrelateret forurening og progression af åreforkalkning hos mennesker, men bør reproducere i longitudinelle studier, der er specifikt designet til at evaluere hypotesen og undersøge endogene og eksogene faktoreres mulige interaktion med udeluftforurenings effekt på blodkar.

Ud over disse 6 studier har Sundhedsstyrelsen kendskab til endnu et studie (7), men har endnu ikke modtaget en kopi af artiklen. I forbindelse med litteraturgennemgangen er studiet set omtalt, hvor resultatet viste ingen association med ABI.

Konklusion:

Langtidsudsættelse for udeluftforurening antages at have betydning for udvikling og progression af åreforkalkning – en hypotese, der støttes af dyreforsøg. Indtil nu foreligger kun få epidemiologiske undersøgelser, der med undtagelse af en enkelt prospektiv undersøgelse alle er tværsnitsstudier. Der er begrænsninger ved denne type undersøgelser, hvorfor resultaterne bør vurderes med forsigtighed. Her skal blot peges på usikkerhed i eksponeringsbestemmelserne og at udsættelse for støj ikke indgår i analyserne.

Selvom tværsnitsstudierne set under et indikerer en mulig kausal atherogen rolle for trafikrelateret luftforurening, så kan de ikke belyse en mulig rolle for progression af åreforkalkning. Det forudsætter longitudinelle studier med gentagne undersøgelser af større populationer. Der foregår i øjeblikket et stort europæisk studie European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (www.escapeproject.eu) samt det store amerikanske studie Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (<http://www.mesa-nhlbi.org>), som formentlig vil bidrage til at øge vores viden om luftforureningsbetydning for progression af åreforkalkning.

Referencer:

1. Künzli N, Jerrett M, Mack WJ, Beckerman B, LaBree L, Gilliland F, Thomas D, Peters J, Hodis HN: Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Perspect* 2005;113: 201-6.
2. Hoffmann B, Moebus S, Möhlenkamp S, Stang A, Lehmann N, Dragano N, Schmermund A, Memmesheimer M, Mann K, Erbel R, Jöckel K-H. Residential exposure to traffic is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation* 2007; 116: 489-96.
3. Roux AVD, Auchincloss AH, Franklin TG, Raghunathan T, Barr RG, Kaufman J, Astor B, Keeler J. Long-term exposure to ambient particulate matter and prevalence of subclinical atherosclerosis in the multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2008;167:667-75.
4. Allen RW, Criqui MH, Roux AVD, Allison M, Shea S, Detrano R, Sheppard L, Wong ND, Stukovsky KH, Kaufman JD. Fine particulate matter air pollution, proximity to traffic, and aortic atherosclerosis. *Epidemiology* 2009; 20(2): 254-64.

5. Bauer M, Moebus S, Möhlenkamp S, Dragano N, Nonnemacher M, Fuchsluger M, Kessler C, Jacobs H, Memmesheimer M, Erbel R, Jöckel K-H, Hoffmann B. Urban particulate matter air pollution is associated with subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(22): 1803-8.
6. Künsli N, Jerrett M, Garcia-Esteban R, Basagana X, Beckermann B, Gilliland F, Medina M, Peters J, Hodis HN, Mack WJ. Ambient air pollution and the progression of atherosclerosis in adults. *Plus One* 2010;5(2): e9096.
7. Hoffmann B, [Moebus S](#), [Kröger K](#), [Stang A](#), [Möhlenkamp S](#), [Dragano N](#), [Schmermund A](#), [Memmesheimer M](#), [Erbel R](#), [Jöckel KH](#). Residential exposure to urban air pollution, ankle-brachial index, and peripheral arterial disease. *Epidemiology* 2009 ;20(2):280-8.