

Rapport nr 20/2014

Dos-respons samband för kortvarig ökning av NO₂

**Ebba Malmqvist
Håkan Tinnerberg
Avdelningen för Arbets- och miljömedicin
Lunds Universitet**

2014-11-13

Dos-respons samband för kortvarig ökning av NO₂.

Kort bakgrund

Tidigare kunskapsläge har varit att NO₂ endast är en markör för trafikrelaterade luftföroreningar, dvs utan någon hälsoeffekt i sig. Men resultat från nyare experimentella studier och mer detaljerade befolkningsstudier gör att WHO (WHO 2013) anser att NO₂ kan ha en effekt i sig. Vi har fått i uppdrag av Trafikverket att göra en uppdaterad kunskapssammanställning för att ta fram ett effektsamband för NO₂ per se.

Syfte

Syftet med uppdraget är att belysa vilken hälsopåverkan kortvarigt höga halter av NO₂ i sig självt har. Det specifika syftet är att bestämma en lämplig hälsoindikator för NO₂ som kan utgöra underlag för Trafikverkets rapport, samt skatta den relativa påverkan per en timmes exponering för NO₂ på aktuell hälsoindikator.

Metod

Val av hälsoindikator är baserat på av WHO (2013) bedömd tillräcklig evidens i kliniska och epidemiologiska studier. För att skatta den relativa påverkan för en timmes exponering av NO₂ på aktuell hälsoindikator har vi utgått från den senaste kunskapssammanställningen av Världshälsoorganisationen (WHO) (2013) och amerikanska naturvårdsverket (EPA, 2008). Kompletterande publikationer har identifierats i Pub Med. Urvalet av studier är baserat på i) att de står omnämnda som av särskild vikt i tidigare nämnda kunskapssammanställningar, ii) att de har publicerats senare men har bedömts av särskild vikt på grund av sofistikerade exponeringsmått, iii) att de har publicerats senare men är en bredare meta-analys över kunskapsområdet. Studier med otillräcklig dataredovisning kunde inte inkluderas. Urvalet av studier är inte att betrakta som en systematisk meta-analys utan som en vägledning av de effekter som skulle kunna uppstå vid olika halter av NO₂. Vid beräkningen gör man ett antagande att relationen mellan exponering och utfall är linjär. NO₂-halter redovisade i ppb har räknats om till µg/m³ med den förenklade skalan 1:2.

I studierna Delfino et al. (2006) och Barck et al. (2005) har vi gjort egna beräkningar på den procentuella ökningen av biomarkör baserat på tillgång till data. I studien av Delfino et al. (2006) har vi använt samma metod, procentuell förändring i biomarkör från barnens medianvärde, som de gjorde i sin senare studie (Delfino et al. 2013). I studien av Barck et al. (2005) har den procentuella förändringen räknats från nollexponeringen.

Resultat

Val av hälsomarkör

Kvävedioxid (NO₂) irriterar luftvägarna med effekter i både de övre luftvägarna, trachea och bronker, och i de små lungblåsorna, alveolerna (WHO 2013). Utredningen av WHO baseras huvudsakligen på det amerikanska naturvårdsverkets utredning av kvävedioxidernas effekter från 2008 (EPA 2008) där de fastslår att det finns tillräcklig bevisbörda för ett kausalt samband mellan kortvarig exponering av förhöjda halter av kvävedioxider och luftvägssjukdomar. Bedömningen baseras på kliniska studier som har visat att kvävedioxider kan trigga biomarkörer för inflammation och irritation på luftvägarna hos astmatiker vid halter på 200-600 µg/m³ och hos friska individer vid halter på 2000-4000 µg/m³. Vidare har epidemiologiska och panelstudier sett luftvägseffekter hos barn och ökat antal sjukhusinläggningar för luftvägsbesvär (främst astma) med ökade kvävedioxidhalter. Effekterna kvarstår efter att man justerat för andra luftföroreningar. Vi har därför valt luftvägsbesvär som hälsoindikator. I kommande stycken presenteras resultat för kvävedioxidens påverkan på luftvägsrelaterade biomarkörer och symtom.

Biomarkörer

I EPAs utvärdering av kliniska studier (2008) observerades en ökad benägenhet för personer med mild astma att få luftvägsreaktioner vid stimuli efter kortvarig (oftast 30 min) exponering för NO₂ (oftast 500 µg/m³) jämfört med vanlig luft och stimuli (Barck et al. 2002; 2005, Strand et al. 1997; 1998). Resultaten var dock inte konsistenta. Vid experimentella exponeringar i en biltunnel observerades en ökad risk för bronkial luftvägsreaktion mot allergener efter vistelse i tunneln. Vid högre NO₂-halter (mer än 300 µg/m³) ökade luftvägsreaktionerna (Svartengren et al. 2000).

Vi har valt ut två kliniska studier med upprepad NO₂-exponering där det observerades tydliga samband för luftvägsreaktioner med (Barck et al. 2005) eller utan allergen-stimuli (Ezratty et al. 2014). Dessa studier indikerar att upprepad exponering kan trigga en inflammation eller att den biologiska reaktionen är fördröjd. Vi har valt ut dessa på grund av deras upprepade exponeringssituation (liknande hur vi exponeras i pendling och trafik), liknande utfallsmått och tydliga resultatredovisning. I tabell 1 är den procentuella förändringen av eosinofiler i sputum i jämförelse med baseline (Ezratty et al. 2014) och omräknad procentuell förändring i ECP i sputum från oexponerat till exponerat redovisade (Barck et al. 2005).

Till skillnad från ovan nämnda studier (Barck et al. 2005; Ezratty et al. 2014) där man studerat ren NO₂-exponering i en exponeringskammare, så har man i nedan nämnda studier studerat effekter i trafikmiljö där individerna exponeras för en mix av olika luftföroreningar. I de flesta studierna har man dock statistiskt justerat för andra uppmätta samtida luftföroreningar såsom partiklar. Slutsatsen i EPA (2008) var att effektestimaten för dygnsmedelvärden och högsta timvärde var snarlika vilket gör att studier med dygnsmedelvärden och 8hr värden också kan användas. Vi har inkluderat fyra studier där man studerat inflammationsmarkörer i luftvägarna. I den första studien (Zhang et al. 2009) har individerna med astma fått promenera i olika miljöer i London under två timmar och man har mätt deras personliga exponering och biomarkörer för inflammation eller reaktion i luftvägarna, Interleukin-8 (IL-8) och bronkiell reaktivitet (PC₂₀). I två andra studier har man studerat astmatiska skolbarns exponering för NO₂ och kväveoxid i utandningsluft, också en inflammationsmarkör för luftvägarna (Delfino et al. 2009;2013). I den fjärde studien (Zhang et al. 2013) använde man sig av de drastiska luftföroreningsminskningar som skedde under OS 2008 i Peking jämfört med perioden innan och efter och med kväveoxid i utandningsluft som effektmarkör.

Tabell 1, Redovisning av studiepopulation, biomarkör och resultat med procentuell förändring (se metod) av biomarkör med 95 % konfidensintervall (KI) per NO₂ ökning och omräknat till per 10 µg/m³ NO₂-ökning. Biomarkörerna mäter inflammation i luftvägarna antingen genom inflammationsmarkörer (ECP; Eosinofil, IL-8) i sputum (slem) eller som förändring i utandningsluften (fysiskt; PC₂₀ eller kemiskt; mer kväveoxid).

Studie	Antal individer (ålder)	Biomarkör	Exponerings tid	% -el förändring (95 % KI) per NO ₂ ökning	% -el förändring per 10µg/m ³ NO ₂
Barck et al. 2005	18 vuxna m. astma (23-48)	ECP i Sputum	3*15 min kammare	86 (inget redovisat KI) per 500µg/m ³	3.7
Ezratty et al. 2014	19 vuxna m. astma (20-69)	Eosinofil i sputum (mg)	3*30 min kammare	57 (18, 109) per 1200µg/m ³	0.5 (0.2, 0.9)
Zhang et al. 2009	60 vuxna m. astma (18-55)	IL-8 i sputum	2hr personburet	10.9 (2.63, 19.3) per 10µg/m ³	11. (2.6, 19)
	30 vuxna (18-55) allvarligare astma	IL-8 i sputum	2hr personburet	18.1 (4.85, 31.4) per 10µg/m ³	18 (4.0, 31)
	60 vuxna m. astma (18-55)	PC ₂₀	2hr personburet	-8.68 (-17.9, 0.52) per 10µg/m ³	-8.7 (-18, 0.5)
Delfino et al. 2009	45 barn m. astma (9-18)	Kväveoxid i utandningsluft	24 hr personburet	8.96 (2.36, 15.5) per 34µg/m ³	1.9 (0.7-4.6)
Delfino et al. 2013	45 barn m. astma (9-18)	Kväveoxid i utandningsluft	24 hr mätstation	5.17 (1.70, 8.75) per 23 µg/m ³	2.3 (0.7-3.8)
Zhang et al. 2013	125 friska vuxna (22-29)	Kväveoxid i utandningsluft	24 hr uppmätt nära bostad/arbete	34.4 (inget redovisat KI) per 37 µg/m ³	9.3

Luftvägssymtom

När det gäller luftvägssymtom har vi inkluderat en omfattande metaanalys och två kompletterande studier. I metaanalysen ingick 24 panelstudier (Weinmayr et al. 2010) med en sammanlagd 3 % ökad risk per 10 µg/m³ NO₂ för barns astmasymtom (dygnsmedelvärden mellan 8-77µg/m³). I metaanalysen justerades inte för andra luftföroreningar och effekterna var oftast fördröjda. Vi valde de kompletterande studierna eftersom de justerade för andra luftföroreningar. En av dem är en mexikansk studie där man såg att risken för daglig upprepad exponering för av en timmes förhöjda NO₂-värden ökade risken för astmasymtom med 2 % per 10µg/m³ NO₂ efter att man justerat för ozon och partiklar (PM_{2.5}) (Escamilla-Nunez et al.

2008). Hos friska barn var motsvarande risk för hosta 4 % (Escamilla-Nunez et al. 2008), även här var effekten fördröjd. I den andra studien, med 861 astmatiska barn som justerat för andra luftföroreningar gav en ökad risk för astmasymtom på natten med 6 % för varje ökning av $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (O'Connor 2008).

Tabell 2, Redovisning av studiepopulation, symtom, exponeringstid och ökad risk för symtom med 95 % Konfidensintervall (KI) per NO_2 ökning och omräknat till per $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 -ökning.

Studie	Antal individer (ålder)	Symtom	Tid	Justerat för andra luftföroreningar	Risk (95 % KI) per NO_2 ökning	Risk (95 % KI) per $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2
Weinm ayr 2010	Ca 4500 barn (5-19) med astma	Astmasymtom	24hr	Nej	1.03 (1.00, 1.06) per $10\mu\text{g}/\text{m}^3$	1.03 (1.00, 1.06)
Escamilla-Nunez 2008	147 barn (6-14) med astma	Hosta	1 hr max 4dgr	Ja	1.11 (1.03, 1.20) per $49\mu\text{g}/\text{m}^3$	1.02 (1.01, 1.04)
	50 friska barn (6-14)	Hosta	1hr max 2dgr	Ja	1.22 (1.03, 1.45) per $57\mu\text{g}/\text{m}^3$	1.04 (1.01, 1.07)
O'Connor 2008	861 barn (5-12) med astma/allergi	Astmasymtom på natten	24hr 5dgr	Ja	1.29 (1.00, 1.68) per $41\mu\text{g}/\text{m}^3$	1.06 (1.00, 1.13)

Resultat och diskussion

Kvävedioxiderna i sig kan göra skada vid nivåer som kan uppkomma vid mycket trafik såsom i tunnlar (EPA 2008; WHO 2013), mest bevisbörda finns det för effekter på luftvägarna. Vi har gjort ett urval av studier på kvävedioxidernas effekter på luftvägarna. När det gäller studierna på biomarkörer för inflammation i luftvägarna valde vi ut två studier med liknande mått på hur inflammationsmarkörerna ökar efter upprepad exponering av ren NO_2 i exponeringskammare (Barck et al. 2005; Ezratty et al. 2014). Vidare valde vi alla tillgängliga studier där man mätt inflammationsmarkörer efter vistelse i trafikmiljö där det fanns bra exponeringsmått på NO_2 . När det gäller studierna på luftvägsbesvär valde vi den enda tillgängliga metaanalysen som sammanfattar hur NO_2 påverkar barns risk för ökande luftvägsbesvär. Vi kompletterade med två studier som hade exponeringsmått av särskilt intresse och som justerat för andra luftföroreningar.

När det gällde val av hälsomarkör så hade vi två val. Vi kunde välja studierna på inflammationsmarkörer vilka hade ett säkrare exponeringsmått, mätt på individen eller i

exponeringsrummet, men med mer svårtolkade och generaliserbara mått på inflammation. Dessutom hade dessa studier färre individer och individerna skilde sig mycket åt mellan studierna. Vi kunde också välja studierna med astmasymtom där hälsomåttet är liknande men med ett något grövre exponeringsmått, baserat på mätstationer. Vi valde att presentera båda men att välja det senare; luftvägsbesvär, mätt som astmasymtom eller hosta hos barn, eftersom hälsomarkören är lättare att kontextualisera och att det fanns mer data på barn vilket gjorde det lättare att generalisera resultaten.

Studier i exponeringskammare är bra på att ge ett effektsamband av bara kvävedioxid. I praktiken finns det dock begränsningar, av etiska skäl kan man endast studera friska individer (ofta unga vuxna) eller individer med mild form av astma. Man vet därför inte om man underskattar risken för känsligare grupper som barn eller individer med svårare astma. Effekterna av de kliniska studierna kan dock ge belägg för de effekter på astmasymtom som man observerat och stärker bevisbördan att NO₂ i sig kan ge effekter (EPA 2008).

Det oviktade sammanlagda värdet av en ökning av symtom för varje ökning av 10 µg/m³ av NO₂ är 4 %. Efter att ha viktat efter antal individer i varje studie är resultatet 3 % ökning av astmasymtom för varje ökning av 10 µg/m³ NO₂. Resultatet kvarstår med eller utan studien med friska barn. Estimatet stämmer med en metaanalys av 13 studier (EPA 2008) där en kortvarig ökning av 10 µg/m³ NO₂ gav en ökning av barns astmasymtom med 3 % (95 % KI 1, 6). Vi har studerat särskilt känsliga individer för luftvägsbesvär av kvävedioxider; astmatiker och barn (upp till 18 år) (EPA 2008). Resultaten är därför inte generaliserbara på hela befolkningen. Hälsomarkören är trots allt relativt vanlig då vart tionde barn i Stockholm får astmaliknande symtom minst en gång per år (Patel, 2008). Det är svårt att dra några slutsatser på effekter när det gäller friska barn, baserat på en studie men luftvägseffekterna verkar kvarstå fast med mildare symtom. Effekterna av kvävedioxider på luftvägarna är enligt EPA (2008) linjära och det finns inga bevis för ett tröskelvärde för effekt (EPA 2008). Effekterna kan vara fördröjda och ibland kan det krävas upprepad exponering för att effekterna ska uppstå (Barck et al. 2005; Ezratty et al. 2014; Weinmayr et al. 2010; Escamilla-Nunez 2008).

Tabell 3, Den procentuella ökningen av astmasymptom hos barn med varje ökning av 10, respektive, 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 . Resultaten redovisas som oviktat eller viktat (efter antalet individer i studien) och med konfidensintervallet (95 %) för den viktade skattningen uttryckt som lägsta respektive högsta skattade risken.

Procentuell ökning av astmasymtom	Mest troliga skattade risken (viktat)	Mest troliga skattade risken (oviktat)	Lägsta skattade risken (viktat)	Högsta skattade risken (viktat)
Ökning med $1\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.3	0.4	0.1	0.6
Ökning med $10\mu\text{g}/\text{m}^3$	3	4	1	6

Vi har huvudsakligen tagit med studier där man justerat för andra luftföroreningar för att få ett så korrekt estimat av NO_2 i sig. Detta underskattar troligen risken för NO_2 om man använder den som markör för alla förbränningsrelaterade luftföroreningar. Vilket är relevant då ingen i dagens trafikmiljö utsätts för bara NO_2 .

Det är svårt att säga något om hur endast en timmes exponering påverkar prevalensen då astmasymptomen ofta kommer på natten. Slutsatserna i både EPA (2008) och REVIHAAP (WHO, 2013) är dock att effektestimaten verkar bestå oberoende på om man studerat förhöjda timvärden eller dygnsmedelvärden. Detta påstående stärks av att biomarkörerna ökar efter mycket kortvarig exponering. En rimlig förklaring skulle kunna vara att den kortvarigt höga exponering vi kan utsättas för i vår dagliga pendling står för en stor del av vår dagliga exponering.

Slutsats

Det finns en ökad risk för luftvägsbesvär vid ökande halter av kvävedioxider. Sambandet förefaller vara linjärt. Det krävs ibland upprepade exponering för att effekten ska uppstå. Dessa slutsatser baseras på experimentella och panelstudier. Panelstudier av astmatiska barn visar på effekter på luftvägarna vid nivåer liknande sådana som kan uppstå i svenska trafikmiljöer. Det ska dock tilläggas att i trafikmiljö finns alltid en luftföroreningsmix av olika gaser och partiklar. Även om studierna har försökt att justera för andra komponenter av luftföroreningar så kan vi inte helt utesluta att andra komponenter står för hela eller delar av effekten. Experimentella studier på vuxna med mild astma stöder dock ett samband utav endast kvävedioxider, men endast vid mycket högre nivåer.

Referenser:

- Barck C, Sandstrom T, Lundahl J, Hallden G, Svartengren M, Strand V, et al. 2002. Ambient level of no₂ augments the inflammatory response to inhaled allergen in asthmatics. *Respiratory medicine* 96:907-917.
- Barck C, Lundahl J, Hallden G, Bylin G. 2005. Brief exposures to no₂ augment the allergic inflammation in asthmatics. *Environmental research* 97:58-66.
- Delfino RJ, Staimer N, Gillen D, Tjoa T, Sioutas C, Fung K, et al. 2006. Personal and ambient air pollution is associated with increased exhaled nitric oxide in children with asthma. *Environ Health Perspect* 114:1736-1743.
- Delfino RJ, Staimer N, Tjoa T, Gillen DL, Schauer JJ, Shafer MM. 2013. Airway inflammation and oxidative potential of air pollutant particles in a pediatric asthma panel. *Journal of exposure science & environmental epidemiology* 23:466-473.
- Escamilla-Nunez MC, Barraza-Villarreal A, Hernandez-Cadena L, Moreno-Macias H, Ramirez-Aguilar M, Sienra-Monge JJ, et al. 2008. Traffic-related air pollution and respiratory symptoms among asthmatic children, resident in Mexico City: The EVA cohort study. *Respiratory research* 9:74.
- EPA (2008). Integrated science assessment for oxides of nitrogen – health criteria (final report). Washington, DC, United States Environmental Protection Agency
- Ezratty V, Guillosoy G, Neukirch C, Dehoux M, Koscielny S, Bonay M, et al. 2014. Repeated nitrogen dioxide exposures and eosinophilic airway inflammation in asthmatics: A randomized crossover study. *Environ Health Perspect* 122:850-855.
- Kraft M, Eikmann T, Kappos A, Kunzli N, Rapp R, Schneider K, et al. 2005. The German view: Effects of nitrogen dioxide on human health—derivation of health-related short-term and long-term values. *International journal of hygiene and environmental health* 208:305-318.
- O'Connor GT, Neas L, Vaughn B, Kattan M, Mitchell H, Crain EF, et al. 2008. Acute respiratory health effects of air pollution on children with asthma in US inner cities. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 121:1133-1139.e1131.
- Patel SP, Jarvelin MR, Little MP. 2008. Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children. *Environmental health : a global access science source* 7:57.
- Strand V, Rak S, Svartengren M, Bylin G. 1997. Nitrogen dioxide exposure enhances asthmatic reaction to inhaled allergen in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 155:881-887.
- Strand V, Svartengren M, Rak S, Barck C, Bylin G. 1998. Repeated exposure to an ambient level of no₂ enhances asthmatic response to a nonsymptomatic allergen dose. *The European respiratory journal* 12:6-12.
- Svartengren M, Strand V, Bylin G, Jarup L, Pershagen G. 2000. Short-term exposure to air pollution in a road tunnel enhances the asthmatic response to allergen. *The European respiratory journal* 15:716-724.
- Weinmayr G, Romeo E, De Sario M, Weiland SK, Forastiere F. 2010. Short-term effects of pm₁₀ and no₂ on respiratory health among children with asthma or asthma-like symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 118:449-457.
- WHO. 2013. Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP project technical report Bonn:World Health Organization Europe.
- Zhang J, Zhu T, Kipen H, Wang G, Huang W, Rich D, et al. 2013. Cardiorespiratory biomarker responses in healthy young adults to drastic air quality changes surrounding the 2008 Beijing Olympics. *Res Rep Health Eff Inst*:5-174.
- Zhang JJ, McCreanor JE, Cullinan P, Chung KF, Ohman-Strickland P, Han IK, et al. 2009. Health effects of real-world exposure to diesel exhaust in persons with asthma. *Res Rep Health Eff Inst*:5-109.

Vi har fått i uppdrag av Trafikverket att göra en uppdaterad kunskapssammanställning för att ta fram ett effektsamband för NO₂ per se. Syftet med uppdraget är belysa vilken hälsopåverkan kortvarigt höga halter av NO₂ i sig självt har.

Kunskapsläget är att det finns en ökad risk för luftvägsbesvär vid ökande halter av kvävedioxider. Sambandet förefaller vara linjärt. Det krävs ibland upprepad exponering för att effekten ska uppstå. Dessa slutsatser baseras på experimentella och panelstudier. Panelstudier av astmatiska barn visar på effekter på luftvägarna vid nivåer liknande sådana som kan uppstå i svenska trafikmiljöer. Det ska dock tilläggas att i trafikmiljö finns alltid en luftföroreningsmix av olika gaser och partiklar. Även om studierna har försökt att justera för andra komponenter av luftföroreningar så kan vi inte helt utesluta att andra komponenter står för hela eller delar av effekten. Experimentella studier på vuxna med mild astma stöder dock ett samband utav endast kvävedioxider, men endast vid mycket högre nivåer.



LUNDS UNIVERSITET
Medicinska fakulteten

Avdelningen för Arbets- och miljömedicin
221 85 LUND
Tel 046-17 31 85
E-post amm@med.lu.se
Internet: www.ammlund.se