

RAPPORT

2018

KUNNSKAPSOPPSUMMERING

Konsentrasjons-responskurver for lave konsentrasjoner av fint svevestøv

Anette Kocbach Bølling
Gunn Marit Aasvang
Bente Oftedal
Marit Låg
Magne Refsnes
Johan Øvrevik
Per Schwarze

Kunnskapsoppsummering

Konsentrasjons-responskurver for lave konsentrasjoner av fint svevestøv

Anette Kocbach Bølling

Gunn Marit Aasvang

Bente Oftedal

Marit Låg

Magne Refsnes

Johan Øvrevik

Per Schwarze

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for smittevern, miljø og helse
Avdeling for luft og støy
November 2018

Tittel:

Kunnskapsoppsummering
Konsentrasjons-responskurver for lave konsentrasjoner av svevestøv

Forfattere:

Anette Kocbach Bølling
Gunn Marit Aasvang
Bente Oftedal
Marit Låg
Magne Refsnes
Johan Øvrevik
Per Schwarze

Oppdragsgiver:

Samferdselsdepartementet

Publikasjonstype:

Rapport

Bestilling:

Rapporten kan lastes ned som pdf
på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

Grafisk designmal:

Per Kristian Svendsen

Grafisk design omslag:

Fete Typer

ISBN elektronisk utgave 978-82-8082-939-9

Sitering: Bølling AK, Aasvang GM, Oftedal B, Låg M, Refsnes M, Øvrevik J, Schwarze P. "Konsentrasjons-responskurver for lave konsentrasjoner av fint svevestøv". [Concentration-response curves for low concentrations of fine particulate matter] Rapport 2018. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2018.

Innhold

A.	Forord	5
B.	Hovedbudskap	6
C.	Sammendrag	8
D.	Key messages	12
E.	Executive summary	14
1	Bakgrunn	18
1.1	Svevestøvet i luftforurensning	18
1.2	Beregning av eksponering	18
1.3	Eksponering for svevestøv i Norge	21
1.4	Hvordan er lave svevestøvkonsentrasjoner definert i rapporten?	23
1.5	Svevestøv og helse	24
1.6	Konsentrasjons-responskurver	24
1.7	Hva er en terskelverdi og hvordan bestemmes den?	27
1.8	Hvordan bestemmes konsentrasjons-responskurver?	27
1.9	Betydningen av formen på konsentrasjons-responskurven	29
2	Oppdrag og avgrensning	31
3	Metode	32
4	Konsentrasjons-responskurver for langtidseksponering for PM_{2,5} og dødelighet	33
4.1	Internasjonale og nasjonale organisasjoner	33
4.2	Ekspertuttalelser	37
4.3	Enkeltstudier og multisenterstudier	38
4.4	Oppsummerende vurdering	44
5	Konsentrasjons-responskurver for andre eksponeringer og helsevirkninger	47
5.1	Internasjonale og nasjonale rapporter	47
5.2	Oppsummerende vurdering	49
6	Oppsummerende diskusjon og konklusjon	51
6.1	Hvilke kurver er best egnet til bruk i kvantitative helserisikovurderinger?	51
6.2	Viktige kunnskapshull for Norge	56
6.3	Betydningen av kurveegenskaper i kvantitative helserisikovurderinger	57
6.4	Kurver for bruk i norske helserisikovurderinger	59
6.5	Konklusjon	61
7	Referanseliste	63

VEDLEGG 1: Forkortelser	68
VEDLEGG 2: Definisjoner og ordforklaring	69
VEDLEGG 3: De viktigste nasjonale og internasjonale miljøer som arbeider med luftforurensning	73
VEDLEGG 4: Utfyllende informasjon om statistiske analyser	75
VEDLEGG 5: Beskrivelse av litteratursøk	76
VEDLEGG 6: Integrerte eksponerings-responskurver	77
VEDLEGG 7: Plotting av kurver basert på kurveform og risikoestimat oppgitt av de internasjonale og nasjonale miljøene	80
VEDLEGG 8: Utdypende beskrivelse av enkeltstudier	82
VEDLEGG 9: Utdypende beskrivelse av pågående nordiske studier	90

A. Forord

Sammenhengen mellom eksponering for ulike nivåer av luftforurensning og helsevirkninger i befolkningen kan beskrives med såkalte konsentrasjons-responskurver. Slike kurver beregnes på bakgrunn av studier som viser sammenhenger med helsevirkninger ved spesifikke eksponeringsnivåer, og kan benyttes til å forutsi eller beregne forekomst av helsevirkninger ved gitte luftforurensningsnivåer. Slike kurver har derfor stor betydning ved utarbeidelse av nye forslag til luftkvalitetskriterier, nasjonale mål og grenseverdier, eller beregninger av sykdomsbyrde.

En forutsetning for at slike kurvebaserte beregninger skal bli korrekte, er at formen på konsentrasjons-responskurvene i størst mulig grad reflekterer de reelle sammenhengene mellom eksponering og helsevirkning i befolkningen. Kurveberegningene er imidlertid hovedsakelig basert på studier utført i områder med relativt høy luftforurensning. Det betyr at kurven ofte ekstrapoleres for lave nivåer av luftforurensning, noe som innebærer økt usikkerhet. Hvis den antatte formen på kurven er feil, vil slike ekstrapoleringer kunne gi opphav til feilberegning av helsevirkninger.

Det internasjonale sykdomsbyrde-prosjektet «Global Burden of Disease» (GBD) har brukt data fra ulike undersøkelser for å modellere en kurve som fremstiller sammenhengen mellom eksponering for såkalt fint svevestøv ($PM_{2,5}$) og helsevirkninger. Andre grupper har foreslått andre variasjoner av kurver. Denne rapporten beskriver hva som ligger til grunn for kurvene og prøver å komme frem til hvilke kurver som passer best for norske forhold.

I dette prosjektet har en arbeidsgruppe ved Avdeling for luft og støy, Område smittevern, miljø og helse, på oppdrag fra Samferdselsdepartementet (SD) gjort en kunnskapsoppsummering om formen på konsentrasjons-responskurven for $PM_{2,5}$ ved langvarig eksponering for lave nivåer. Dette arbeidet ble gjennomført også på bakgrunn av ønsker fra Klima- og miljødepartementet (KLD)/Miljødirektoratet (MDir) og Helse- og omsorgsdepartementet (HOD).

I arbeidsgruppen deltok Anette Bølling (prosjektleder), Gunn Marit Aasvang, Bente Oftedal, Marit Låg, Magne Refsnes, Johan Øvreivik og Per Schwarze. Biblioteket bidro med innledende litteratursøk. For intern kvalitetskontroll av rapporten ved Folkehelseinstituttet gjorde Simon Øverland (Fagdirektør og leder for Senter for sykdomsbyrde), Shilpa Rao-Skirbekk (Avdeling for infeksjonsepidemiologi og modellering) og Unni Harsten (Avdeling for kommunikasjon) en kritisk gjennomgang, mens Ståle Navrud (Norges miljø- og biovitenskapelige universitet) stod for den eksterne kvalitetskontrollen.

B. Hovedbudskap

Luftforurensning er blant de miljøfaktorene som bidrar mest til sykdom og død, både i Norge og i resten av verden. Luftforurensning består av både svevestøv og gasser som kan bidra til uønskede helsevirkninger, avhengig av hvilke konsentrasjoner de finnes i. Sammenhengen mellom eksponering for svevestøv og forskjellige helsevirkninger, som for eksempel økt risiko for tidlig død, er godt dokumentert.

Gjennomføring av politiske tiltak baseres ofte på såkalte kvantitative helserisikovurderinger eller kost-nyttevurderinger. Disse involverer vanligvis bruk av konsentrasjons-responskurver som beskriver sammenhengen mellom eksponering for en luftforurensningskomponent og en spesifikk helsevirkning. Konsentrasjons-responskurver baseres på data fra befolkningsstudier.

Kurver med ulike former (både lineære og ikke-lineære) har blitt brukt til å beskrive sammenhengen mellom eksponering for svevestøv og ulike helsevirkninger, inkludert økt risiko for dødelighet. Formen til konsentrasjons-responskurven kan ha stor betydning for resultatet av de kvantitative vurderingene som danner grunnlag for politiske tiltak.

I noen kurver brukes en terskelverdi, altså en nedre grense for hvilke svevestøv-konsentrasjoner som fører til økt risiko for dødelighet, eller andre helsevirkninger. Dette kan tolkes som at det finnes en 'trygg' svevestøvkonsentrasjon. Noen ganger brukes også terskelverdier for å gjenspeile at det er stor usikkerhet forbundet med hvor stor helserisikoen egentlig er når man utsettes for de laveste konsentrasjonene. Dette skyldes at befolkningsstudiene ikke har data som er gode nok for disse lave konsentrasjonene. Denne typen terskelverdi kalles ofte teoretisk terskelverdi.

Kurvene som brukes i de kvantitative vurderingene er vanligvis basert på studier fra andre land og er gjerne gjennomført i områder med mye høyere konsentrasjoner av svevestøv enn det vi har i Norge. Metodene for beregning av svevestøvkonsentrasjoner har utviklet seg raskt i løpet av de siste 10-15 årene, og flere av de nyeste studiene inkluderer områder med lave konsentrasjoner som er mer relevante for Norge. En oppsummering av ny kunnskap om formen til konsentrasjons-responskurver for svevestøv og ulike helsevirkninger var derfor nødvendig. Denne rapporten legger hovedvekt på konsentrasjons-responsammenhengen mellom langvarig eksponering for fint svevestøv («particulate matter» < 2,5 μm ; $\text{PM}_{2,5}$) og dødelighet. Det konkluderes med at:

- Det er ikke mulig å påvise en nedre grense for den økte risiko for dødelighet forbundet med langvarig eksponering for fint svevestøv ($\text{PM}_{2,5}$)
- Siden det er stor usikkerhet forbundet med sammenhengene med dødelighet for de laveste svevestøvkonsentrasjonene, anbefaler vi at en teoretisk terskelverdi brukes i kurvene
- Det er fortsatt ikke enighet om formen på konsentrasjons-responskurvene for langvarig eksponering for fint svevestøv og økt risiko for dødelighet
- Det finnes ikke én konsentrasjons-responskurve som kan beskrive sammenhengen mellom svevestøvseksponering og dødelighet for alle befolkninger
- Det er derfor en fordel å bruke kurver fra samme land eller område når man skal gjøre beregninger som danner grunnlag for politiske tiltak

- Det finnes per dags dato ikke nordiske kurver som er gode nok, vi anbefaler derfor bruk av kurver fra:
 - det globale sykdomsbyrdeprosjektet, eller
 - en europeisk studie som inkluderer data fra Norge
- Det er behov for flere nordiske studier som beskriver sammenhengen mellom svevestøvseksponering og uønskede helsevirkninger for lave konsentrasjoner
- Det er behov for flere eksperimentelle studier som beskriver effekter ved lave svevestøvkonsentrasjoner

C. Sammendrag

Bakgrunn

Luftforurensning er blant de miljøfaktorene som i størst grad påvirker befolkningens helse, både i Norge og globalt. Ulike typer luftforurensning, som svevestøv og gasser, kan bidra til uønskede helsevirkninger i befolkningen hvis de finnes i høye nok konsentrasjoner.

Sammenhengen mellom eksponering for svevestøv og helse er godt dokumentert, særlig for lunge- og hjerte-karsykdom. I det globale sykdomsbyrdeprosjektet ble det beregnet at langvarig eksponering for såkalt fint svevestøv («particulate matter» < 2,5 µm; PM_{2,5}) bidro til ca 4,1 millioner for tidlige dødsfall globalt og ca 1100 dødsfall i Norge i 2016. Luftforurensning utgjør derfor et alvorlig helseproblem også i Norge.

Konsentrasjons-responskurver for luftforurensning baseres på data fra befolkningsstudier. Før en slik kurve kan lages er det imidlertid nødvendig at årsakssammenhengene er godt dokumentert i forskjellige typer befolkningsstudier, men de bør også understøttes av kliniske studier og studier i dyremodeller. Kurver med ulike former (både lineære og ikke-lineære) har blitt brukt til å beskrive sammenhengen mellom eksponering for svevestøv og ulike helsevirkninger, inkludert økt risiko for dødelighet.

I konsentrasjons-responskurver brukes ofte relativ risiko for å beskrive hvordan svevestøvseksponering påvirker en uønsket helsevirkning. Et risikoestimat uttrykkes ofte som en økning i risiko for en gitt økning i konsentrasjonen av svevestøv, f.eks. økning i risiko per 10 µg/m³ økning i PM_{2,5}. Det er viktig å merke seg at en økning i risiko gjelder for en befolkning og ikke på individnivå.

En terskelverdi kan tolkes som at det finnes en 'trygg' svevestøvkonsentrasjon. Noen ganger brukes også terskelverdier for å gjenspeile at det er stor usikkerhet forbundet med hvor stor helserisikoen egentlig er når man utsettes for de laveste konsentrasjonene. Dette skyldes at befolkningsstudiene ikke har data som er gode nok for disse lave konsentrasjonene. Denne typen terskelverdi kalles ofte teoretisk terskelverdi.

Gjennomføring av politiske tiltak baseres ofte på såkalte kvantitative helserisikovurderinger eller kost-nyttevurderinger. Konsentrasjons-responskurver brukes i denne typen beregninger, og formen til kurven kan ha stor betydning for resultatet av vurderingene som danner grunnlag for tiltak.

Kurvene som brukes i de kvantitative vurderingene er vanligvis basert på studier fra andre land og er gjerne gjennomført i områder med mye høyere konsentrasjoner av svevestøv enn i Norge. Metodene for beregning av svevestøvkonsentrasjoner har utviklet seg raskt i løpet av de siste 10-15 årene, og flere av de nyeste studiene inkluderer områder med lave konsentrasjoner som er mer relevante for Norge. En oppsummering av ny kunnskap om formen til konsentrasjons-responskurver for svevestøv og ulike helsevirkninger var derfor nødvendig.

Svevestøv deles ofte inn etter størrelsen i fint og grovt svevestøv.

Fint svevestøv («particulate matter» < 2,5 µm; PM_{2,5}) har diameter mindre enn 2,5 µm.

PM₁₀ er svevestøv med diameter mindre enn 10 µm.

Konsentrasjons-responskurver beskriver sammenhengen mellom eksponering for en type luftforurensning og en uønsket helsevirkning.

Relativ risiko beskriver hvor mye større sannsynlighet det er for sykdom eller død i én gruppe i forhold til en annen gruppe.

Målsetning og avgrensning

- Målsetningen for rapporten er å gi en kunnskapsoppsummering om formen på konsentrasjons-responskurver som beskriver sammenhengen mellom eksponering for svevestøv (PM_{2,5} og PM₁₀) og økt risiko for ulike helsevirkninger.
- For å avgrense rapporten fokuseres det hovedsakelig på konsentrasjons-responskurver for langtidseksponering for PM_{2,5} og total- og sykdomsspesifikk dødelighet.
- Videre gis en kortfattet vurdering av kurver for andre eksponeringer (f.eks. korttidseksponering for PM₁₀) og andre uønskede helsevirkninger (f.eks. sykehusinnleggelser).

Metoder og tilnærming

Kunnskapsoppsummeringen ble gjennomført med utgangspunkt i rapporter fra de største nasjonale og internasjonale miljøene, slik som Verdens helseorganisasjon og det globale sykdomsbyrde-prosjektet, fra de siste 10 årene. I tillegg ble det gjort litteratursøk for å finne enkeltstudier der det fokuseres på formen til konsentrasjons-responskurver for langtidseksponering for PM_{2,5} og total- og sykdomsspesifikk dødelighet.

I en global sammenheng ansees konsentrasjoner under 20 µg/m³ for årsgjennomsnitt av PM_{2,5} som relativt lave, mens for norske forhold vil konsentrasjoner under 8 µg/m³ regnes som lave. Det er imidlertid nødvendig å se på et større intervall av konsentrasjoner for å kunne si noe om konsentrasjons-responsammenhenger og formen på kurven. Vurderingene i rapporten gjøres derfor for konsentrasjoner under 20 µg/m³.

I kunnskapsoppsummeringen basert på rapporter og enkeltstudier ble informasjonen hovedsakelig innhentet fra tre ulike typer studier

- **Kohorter** er en type befolkningsstudier som følger en befolkning over lengre tid. Data fra én kohort kan benyttes til å komme frem til en konsentrasjons-responskurve ved hjelp av ulike statistiske metoder.
- **Meta-analyser** inkluderer data fra ulike studier der en samlet statistisk analyse er gjort ved å inkludere risikoestimer og tilhørende konfidensintervaller fra de enkelte kohortene. Det globale sykdomsbyrdeprosjektet bruker en spesiell form for meta-analyse som er basert på data fra flere ulike typer svevestøv. Kurver basert på denne analysen kalles integrerte eksponerings-respons (IER) kurver.
- **Ekspertvurderinger** involverer en gruppe eksperter med tverrfaglig bakgrunn som identifiseres etter forhåndsbestemte kriterier. Denne typen vurdering kan benyttes til å gjøre kvalitative eller kvantitative vurderinger.

I tillegg ble det i flere av rapportene benyttet en annen type kurver:

'Konstruerte' kurver er ikke direkte basert på en kohort eller meta-analyse, men er basert på informasjon fra ulike typer studier. Det gjøres da først en kunnskapsgjennomgang for å bestemme representativt kurveforløp og risikoestimat. Deretter konstrueres en kurve med ønsket forløp (lineær eller ikke-lineær, med eller uten terskel) basert på det valgte risikoestimatet.

Konsentrasjons-responskurvene ble vurdert med hensyn til **tre ulike aspekter**:

- Rapporteres det om en terskelverdi?
- Hvilken form har kurven, lineær eller ikke-lineær?
- Hvor stort er risikoestimatet for en økning i svevestøvkonsentrasjon på 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$?

Resultater

Det var i stor grad samsvar mellom vurderingene basert på rapporter, ekspertvurderinger og enkeltstudier, og punktene nedenfor gjenspeiler den samlede vurderingen av innhentet kunnskap.

Kurveformen

Det er fortsatt ikke enighet om formen på konsentrasjons-responskurvene for fint svevestøv ($\text{PM}_{2,5}$) og økt risiko for dødelighet. Videre finnes det ikke én konsentrasjons-responskurve som kan beskrive sammenhengen mellom svevestøvseksponering og dødelighet for alle befolkninger. En løsning på dette er å bruke kurver fra samme land eller område når man skal gjøre beregninger som danner grunnlag for politiske tiltak.

Terskelverdi

Basert på det nåværende kunnskapsgrunnlaget er det ikke mulig å påvise en nedre grense for den økte risikoen for dødelighet forbundet med langvarig eksponering for fint svevestøv ($\text{PM}_{2,5}$). Siden det er relativt stor usikkerhet i sammenhengene for de laveste konsentrasjonene, anbefaler vi likevel bruk av en teoretisk terskelverdi i konsentrasjons-responskurvene.

Risikoestimer

For langtidseksponering for fint svevestøv og dødelighet er det relativt stor variasjon når det gjelder størrelsen på risikoestimatene per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ økning i svevestøvseksponering som presenteres i de ulike kohortene. Risikoen for naturlig død (dvs. all død minus voldsom død, omtales ofte som total dødelighet) er ofte lavere enn for sykdomsspesifikk dødelighet ved eksponering for fint svevestøv. Videre er risikoestimatene for død som følge av hjerteinfarkt ofte høyest, deretter følger risikoestimatene for død som følge av lungekreft og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Det er vanskeligere å sammenlikne størrelsen på risikoestimatene fra rapportene, fordi disse i stor grad omtaler ulike typer dødelighet eller også bruker ikke-lineære kurver som ikke gir et fast risikoestimat per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Anbefaling

Siden det fortsatt er usikkerhet forbundet med sammenhengen mellom svevestøvseksponering og dødelighet for de laveste konsentrasjonene av $\text{PM}_{2,5}$, anbefaler vi bruk av en teoretisk terskelverdi basert på de laveste konsentrasjonene i befolkningen.

Det finnes per dags dato ikke norske kurver av tilstrekkelig kvalitet for å beskrive sammenhengen mellom svevestøvseksponering og ulike helsevirkninger. For langtidseksponering for $\text{PM}_{2,5}$ og dødelighet anbefales inntil videre bruk av:

- kurvene fra det globale sykdomsbyrdeprosjektet (de såkalte IER-kurvene) som oppdateres årlig, eller
- en konstruert kurve basert på risikoestimatet fra den europeiske studien ESCAPE, med studieperiode fra 1985 til 2007, som inkluderte data fra Norge.

For andre eksponeringer og helsevirkninger anbefaler de største internasjonale helseorganisasjonene ulike konsentrasjons-responskurver for en rekke eksponeringer og helsevirkninger. Egne vurderinger av hvorvidt dataene kurvene er basert på er gode nok for norske forhold er imidlertid ikke gjennomført, dette for å avgrense omfanget av rapporten.

Vurderingene i rapporten er gjort for nivåer under $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for årsgjennomsnitt av $\text{PM}_{2,5}$, og er gyldige for hele variasjonsbredden opp til $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Det er også verdt å merke seg at selv om $< 8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ regnes som lave konsentrasjoner for norske forhold, er det områder i Norge der årsgjennomsnittet for $\text{PM}_{2,5}$ er $10\text{-}15 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Vurderingene som er gjort er dermed relevante for de $\text{PM}_{2,5}$ konsentrasjonene som forekommer i Norge.

Videre studier

Det er behov for nye studier av nordiske befolkninger. Disse vil gi opphav til kurver eller risikoestimer som kan benyttes i fremtidige kvantitative helserisikovurderinger, slik at man bruker kurver som beskriver en liknende befolkning som den vurderingene gjøres for.

Det er behov for flere eksperimentelle studier som beskriver effekter ved lave svevestøv-konsentrasjoner, for å bekrefte sammenhengen mellom svevestøvseksponering og uønskede helsevirkninger også for de laveste konsentrasjonene.

Det er også behov for flere studier som sammenlikner ulike kurver i kvantitative vurderinger for å få økt kunnskap om hvordan ulike kurveegenskaper påvirker vurderingene.

D. Key messages

Air pollution is one of the environmental factors that contributes most to morbidity and mortality, both in Norway and in the rest of the world. Air pollution consists of particulate matter (PM) and gases that may contribute to adverse health effects depending on their concentrations. PM exposure is associated with various health effects, including increased risk of premature death.

Implementation of policy measures is often based on so-called quantitative health impact or cost-benefit assessments. These usually involve the use of concentration-response curves, which describe the relationship between exposure to an air pollution component and a specific health effect. Concentration-response curves are based on data from population studies.

Curves of various shapes (both linear and nonlinear) have been used to describe the relationship between exposure to PM and various health effects, including increased risk of mortality. The shape of the concentration-response curve can have a major impact on the outcome of the quantitative assessments that form the basis for policy measures.

Thresholds are included in some of these curves, reflecting a lower limit for PM concentrations associated with increased risk of mortality or other adverse health effects. This may be interpreted as existence of "harmless" or "safe" PM concentrations below the threshold. In some cases a threshold is included in the curve to reflect that the association between the lowest PM concentrations and a given adverse health effect is highly uncertain, due to limitations in the available data for such low concentrations. This type of threshold is often referred to as a theoretical threshold.

The concentration-response curves used in quantitative health impact assessments are often based on studies from other countries. These studies are usually conducted in areas with much higher concentrations of PM than in Norway. The methods for calculating ambient PM concentrations have evolved rapidly over the last 10-15 years, and several recent studies include low concentrations with relevance for Norwegian conditions. A knowledge review regarding the shape of concentration-response curves for PM exposure and various health effects was therefore necessary. This report focuses on the concentration-response associations between long-term exposure to fine PM (diameter $<2.5 \mu\text{m}$; $\text{PM}_{2.5}$) and mortality. The conclusions reached were:

- A lower limit for the increased risk of mortality associated with long-term exposure to fine PM ($\text{PM}_{2.5}$) could not be identified
- Since the associations between the lowest PM concentrations and mortality are highly uncertain, we recommend the application of a theoretical threshold in concentration-response curves
- There is still no consensus regarding the shape of the concentration-response curves for prolonged exposure to fine particulate matter and increased risk of mortality
- A single common concentration-response curve cannot describe the relationship between particulate matter exposure and mortality for all populations
- It may be advantageous to apply curves from the same country or region when the health impact assessments form a basis for policy measures

- There are currently no published Norwegian or Nordic curves of sufficient quality, thus two types of curves based on populations in other countries are recommended:
 - The integrated exposure-response (IER) curves used by the Global Burden of Disease (GBD) project, or
 - A curve based on a European study that includes data from Norway (ESCAPE)
- It is necessary to conduct studies in Norway or Nordic countries to obtain concentration-response curves based on similar populations and PM exposures as those considered in the health impact assessments
- Further experimental studies assessing the effects of low concentrations of PM are also required

E. Executive summary

Background

Air pollution is one of the environmental factors that contributes most to morbidity and mortality, both in Norway and in the rest of the world. Different types of air pollution, including particulate matter (PM) and various gases, can contribute to adverse health effects in the exposed population if they are present in sufficiently high concentrations.

The association between PM exposure and adverse health effects is well documented, particularly for pulmonary and cardiovascular disease. In the global burden of disease (GBD) project, long-term exposure to fine PM (diameter $<2.5 \mu\text{m}$; $\text{PM}_{2.5}$) was estimated to contribute to approximately 4.1 million premature deaths globally and about 1100 deaths in Norway in 2016. Thus, air pollution poses a serious health problem also in Norway.

Concentration-response curves for air pollution are generally based on data from population studies. However, these data should be supported by clinical trials and studies in animal models. Curves of various shapes (both linear and nonlinear) have been used to describe the relationship between PM exposure and various health outcomes, including increased risk of mortality.

Concentration-response curves often use relative risk to describe how PM exposure affects an adverse health effect. A risk estimate is often expressed as increased risk for a defined increment of PM concentration, e.g. increased relative risk per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increment of $\text{PM}_{2.5}$. It is important to note that an increased risk applies to a population level and not to an individual.

A threshold in a concentration-response curve may be interpreted as the existence of "harmless" or "safe" PM concentrations below the threshold. In some cases a threshold is included in the curve to reflect that the association between the lowest PM concentrations and a given adverse health effect is highly uncertain, due to limitations in the available data for such low concentrations. This type of threshold is often referred to as a theoretical threshold.

Implementation of policy measures is often based on so-called quantitative health impact or cost-benefit assessments. Concentration-response curves are used in these types of calculations, and the shape of the curve can have a major impact on the results of the quantitative assessments that form the basis for policy measures.

The curves used in the quantitative assessments are usually based on studies from other countries, and are usually conducted in areas with much higher PM concentrations than in Norway. The methods for calculating ambient PM concentrations have evolved rapidly over the last 10-15 years, and several recent studies include low concentrations

Particulate matter (PM) is often separated based on its size, into fine and coarse PM.

Fine particulate matter ($< 2,5 \mu\text{m}$; $\text{PM}_{2,5}$) has diameters smaller than $2,5 \mu\text{m}$.

PM_{10} refers to particles with diameters smaller than $10 \mu\text{m}$.

Concentration response curves describe the association between air pollution exposures and adverse health effects.

Relative risk is the increased probability of disease or mortality in one population relative to another population.

Application of a **threshold** in a concentration response curve reflects a lower limit for PM concentrations associated with increased risk of adverse health effects.

with relevance to Norwegian conditions. A knowledge review regarding the shape of concentration-response curves for PM exposure and various health effects was therefore necessary.

Objectives and scope

- The objective of this report is to provide a knowledge summary regarding the shape of concentration-response curves describing the relationship between exposure to particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀) and increased risk of various health effects.
- To limit the scope of the report, concentration-response curves for long-term exposure to PM_{2.5} and total and disease-specific mortality were chosen as the main focus areas.
- In addition, a brief assessment of curves for other exposures (e.g. short-term PM₁₀) and other adverse health effects (e.g. hospitalizations) are provided.

Methods

Reports from the largest national and international organizations, such as the World Health Organization and the GBD project, from the last 10 years, served as a basis for this knowledge review. In addition, literature searches were conducted to identify individual studies reporting on the shape of concentration-response curves for long-term exposure to PM_{2.5} and total and disease-specific mortality.

In a global context, annual PM_{2.5} concentrations below 20 µg/m³ may be considered as relatively low, while concentrations below 8 µg/m³ may be considered as low concentrations for Norwegian conditions. In order to consider the shape of concentration-response curves it is necessary to extend the range above 8 µg/m³. Therefore, the current evaluation is completed for concentrations up to 20 µg/m³.

The information regarding concentration-response curves for long-term exposure to PM_{2.5} was mainly obtained from three different types of studies:

- **Cohort studies** are a specific type of population studies that follow a population for a prolonged period of time. The resulting data may be used to derive a concentration-response curve by means of various statistical methods.
- **Meta-analyses** use a statistical approach to combine the results from multiple studies, thus their results are based on data and risk estimates from several individual cohort studies. The GBD project applies a particular type of meta-analysis that includes data for different types of particulate matter. The curves based on this analysis are called integrated exposure response (IER) curves.
- **Expert reviews** are conducted by a group of experts recruited to an interdisciplinary panel, based on predetermined criteria. This type of assessment may result in either qualitative or quantitative assessments.

In addition, several of the international reports use a different type of curves based on information from the literature:

'Constructed' curves are not necessarily based on a single cohort or meta-analysis, but are derived from data in a range of studies. First, a knowledge review is performed to identify

representative curve shapes and risk estimates. Then, a curve of desired shape is constructed (linear or nonlinear, with or without threshold) based on a chosen risk estimate.

The identified concentration-response curves were evaluated with regard to three aspects:

- Does the curve contain a threshold?
- What is the shape of the curve; linear or non-linear?
- What was the risk estimate corresponding to a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $\text{PM}_{2.5}$ concentration?

Results

The assessments regarding the concentration-response curves based on reports, expert assessments and individual studies were generally coherent, and the points below reflect the overall assessment of acquired knowledge.

The curve shape

There is currently no consensus in the scientific community regarding the shape of the concentration-response curves for fine PM ($\text{PM}_{2.5}$) and increased risk of mortality. Moreover, it is not likely that a single concentration-response curve would describe the relationship between exposure and mortality for all populations. Application of curves from the same country or region in quantitative health impact assessments could be a feasible strategy to meet this challenge.

Presence of a threshold

Based on the current knowledge review, identification of a lower limit for long-term exposure to fine PM ($\text{PM}_{2.5}$) associated with increased risk of mortality, i.e. a "harmless" or "safe" PM concentration, was not possible. However, due to the high uncertainty associated with the lowest PM concentrations, we do recommend inclusion of a theoretical threshold value in concentration-response curves.

Risk estimates

The risk estimates reported in the different cohorts for 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for long-term $\text{PM}_{2.5}$ exposure and mortality vary considerably. For exposure to fine PM, the risk of natural death (i.e. all death minus accidental death, often referred to as total mortality) is often lower than the risk of disease-specific mortality. Furthermore, the risk estimates for death due to heart attack are generally highest, followed by the estimates for death due to lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It is more challenging to compare the risk estimates applied in the reports from the international organizations, since, to a large extent, they refer to different types of mortality or use nonlinear curves that do not provide a single risk estimate for 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increments.

Recommendation

Since the associations between the lowest PM concentrations and various health risks are highly uncertain, we recommend application of a theoretical threshold in concentration-response curves.

There are currently no published Norwegian curves of sufficient quality to describe the relationship between PM_{2.5} exposure and mortality. For now, the following curves are recommended for use in Norwegian health impact assessments:

- the non-linear, so-called IER curves from the GBD project, or
- a constructed curve based on the risk estimate of the European study ESCAPE (study period 1985-2007), which includes data from Norway.

With regard to other exposure measures and health outcomes, the international health organizations recommend a selection of concentration-response curves for a variety of exposure measures and health outcomes. In order to limit the scope of the report, these curves are presented, but not evaluated.

The conclusions summarized above were based on studies including annual PM_{2.5} levels below 20 µg/m³ and are valid for the entire concentration range, up to 20 µg/m³. Although concentrations < 8 µg/m³ are considered to reflect low exposure levels in Norway, certain areas in Norway experience annual PM_{2.5} levels in the range of 10-15 µg/m³. Thus, the current assessments are highly relevant to the Norwegian annual PM_{2.5} exposure level.

Further studies

It is necessary to conduct studies in Norway or Nordic countries to obtain concentration-response curves based on similar populations and PM exposures as those considered in the health impact assessments.

Further experimental studies assessing the effects of low concentrations of PM are also required, to provide further support for the existence of a causal relationship between the lowest PM concentrations and adverse health effects.

To gain increased knowledge regarding the impact of the shape of the curve on the outcome of quantitative health impact assessments, studies comparing different types of concentration-response curves in the same quantitative assessment are required.

1 Bakgrunn

Luftforurensning er blant de viktigste miljøfaktorene som påvirker befolkningens helse (Landrigan m. fl., 2018). Luftforurensning består av både svevestøv og gasser. Avhengig av nivåer kan disse bidra til uønskede helsevirkninger i befolkningen. Mange luftforurensningskomponenter utløser de samme helsevirkningene og kan virke sammen. Sammenhengen mellom eksponering for svevestøv og helse er godt dokumentert (Låg m. fl., 2013).

Luftforurensning bidrar vesentlig til sykdom og død i et globalt perspektiv. For 2016 ble det beregnet at langvarig eksponering for svevestøv ($PM_{2,5}$) i uteluft ga ca. 4,1 millioner dødsfall i året, og var på 6. plass når det gjelder risikofaktorer til for tidlig død (IHME, 2017).

I Norge ble det beregnet at luftforurensning ($PM_{2,5}$) ga mellom 1100- og 1500 for tidlige dødsfall i 2016, beregnet av henholdsvis det globale sykdomsbyrdeprosjektet («Global Burden of Disease», GBD) i Norge og det europeiske miljøbyrået («European Environmental Agency», EEA), og var på 8. plass som årsaksfaktor (EEA, 2015; Knudsen m. fl., 2017). Mesteparten av dette er tilskrevet død av hjerte-kar- og luftveissykdommer, inklusiv lungekreft. Luftforurensning utgjør derfor også i Norge et alvorlig helseproblem.

I Norge har vi luftkvalitetskriterier og grenseverdier som brukes for å beskytte befolkningen mot helseskader ved luftforurensning. *Luftkvalitetskriterier* er fastsatt av Folkehelseinstituttet og Miljødirektoratet, og tar bare hensyn til helse. Hvis kriteriene overholdes, vil mesteparten av befolkningen være beskyttet mot skadelige effekter av luftforurensning. *Grenseverdier* for ulike luftforurensningskomponenter er forankret i forurensningsforskriften. I fastsettelsen av disse er det tatt økonomiske og praktiske hensyn i tillegg til vurderingen av helsevirkninger.

1.1 Svevestøvet i luftforurensning

Svevestøv kan stamme fra mange ulike kilder. Veitrafikk bidrar mest til svevestøvnivåene de fleste steder, og da særlig i form av veistøv og eksos. I mange norske byer og tettsteder bidrar også vedfyring betydelig i vinterhalvåret. Noen steder er industrien en viktig kilde og bidrar til økte nivåer. I tillegg kan langtransportert svevestøv, f.eks. fra Storbritannia eller Sentral-Europa, spille en rolle for lokal forurensning i Norge.

Svevestøv, som også kalles partikler («particulate matter»; PM) varierer både i størrelse og sammensetning. De viktigste størrelsesgruppene er: partikler med aerodynamisk diameter under $10\ \mu\text{m}$ (PM_{10}), under $2,5\ \mu\text{m}$ ($PM_{2,5}$) og under $0,1\ \mu\text{m}$ ($PM_{0,1}$). Fraksjonen mellom $2,5$ og $10\ \mu\text{m}$ betegnes som grovfraksjonen ($PM_{10-2,5}$), $PM_{2,5}$ betegnes også som finfraksjonen og $PM_{0,1}$ som ultrafin fraksjon.

Forbrenningspartikler dominerer i fin- og ultrafin fraksjon, mens mekanisk genererte partikler som oftest dominerer i grovfraksjonen. Disse fraksjonene består av en kompleks blanding av en rekke forskjellige forbindelser, både organiske og uorganiske. Svarte karbonpartikler er en ofte brukt betegnelse på forbrenningspartikler (Låg m. fl., 2013).

1.2 Beregning av eksponering

For å undersøke sammenhenger mellom eksponering for svevestøv og ulike helsevirkninger i epidemiologiske studier, er det nødvendig å beregne deltageres svevestøveksponeringer. En mest mulig nøyaktig og riktig beskrivelse av eksponeringen er avgjørende for å gi en korrekt beskrivelse av eventuelle eksponerings-responssammenhenger (Nieuwenhuijsen og Brunekreef, 2008). Her henviser 'nøyaktig' til at eksponeringsestimatet har god oppløsning,

mens 'riktig' henviser til at det er samsvar mellom eksponeringsestimater og den faktiske svevestøvseksponeringen.

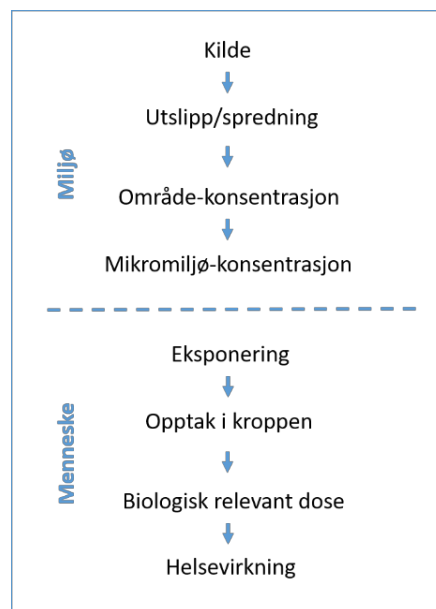
I forbindelse med svevestøv refererer eksponering til den konsentrasjonen av svevestøv en person puster inn. Forholdet mellom utslipp, konsentrasjoner og eksponering er illustrert i figur 1. Svevestøvet stammer fra en kilde (utslipp), det fordeles i luften rundt kilden og transporteres med luften (spredning). Denne transporten er avhengig av meteorologiske faktorer som vind, temperatur og luftfuktighet, i tillegg til topografi. Svevestøvkonsentrasjonene i et geografisk område er resultatet av utslipp fra mange kilder (område-konsentrasjoner), og innenfor områdene er det en rekke mikromiljø som igjen har ulike konsentrasjoner (mikromiljø-konsentrasjoner). Personlig eksponering beskrives best av mikromiljø-konsentrasjoner, og denne eksponeringen danner grunnlaget for opptaket av svevestøv i kroppen, som igjen kan føre til ulike helsevirkninger.

Svevestøvkonsentrasjonene, og dermed eksponeringen, varierer med både geografisk posisjon (rom) og tid, og i tillegg beveger mennesker seg rundt mellom ulike posisjoner i løpet av døgnet og utsettes da for ulike konsentrasjoner. Dette gjør det komplisert å estimere svevestøvseksponeringen.¹

Svevestøvseksponeringen til en befolkning bestemmes oftest ved hjelp av målinger eller modeller. Innenfor hver av disse metodene finnes det er rekke alternativer (Nieuwenhuijsen og Brunekreef, 2008), og kun de viktigste nevnes her.

1. Målinger

- a) Personlige målinger: denne typen målinger gjennomføres med personlige måleapparater og gir informasjon om mikromiljø-eksponeringer. Det er den metoden som gir eksponeringsberegninger som er nærmest den 'sanne' eksponeringen. Metoden er imidlertid kostbar og tidkrevende og kan bare gjennomføres for relativt små befolkninger. Den brukes ofte til å validere data fra ulike modeller.
- b) Områdemålinger: denne typen målinger baseres ofte på målestasjoner som gjennomfører rutinemålinger (f.eks. Schwartz m. fl. 2008), men studie-initierte målestasjoner kan også settes opp. Man antar da at alle i samme geografiske område vil eksponeres for samme svevestøvkonsentrasjon. Dette er et grovere eksponeringsmål som påvirkes av flere usikkerhetsfaktorer. Blant annet vil avstand fra målestasjonen og opphold i andre



Figur 1: Illustrasjon av sammenhengen mellom utslipp, konsentrasjoner og eksponering. Figuren er basert på figur 3.1. i Nieuwenhuijsen og Brunekreef 2008. Se tekst for forklaring.

¹ I denne rapporten omtaler vi konsentrasjons-responskurver, dette refererer til kurver som basert på ulike typer statistiske analyser beskriver sammenhengen mellom individers eksponering (basert på eksponeringsestimater i form av konsentrasjoner) og ulike helsevirkninger. Vanlig terminologi i vitenskapelig litteratur for disse kurvene er konsentrasjons-responskurver, istedenfor eksponerings-responskurver, antagelig fordi svevestøvkonsentrasjonene bare er et estimat på faktisk eksponering.

områder enn det spesifiserte geografiske området (f.eks. ved opphold på jobb eller skole) bidra til avvik fra den målte konsentrasjonen.

2. **Modeller** tar utgangspunkt i deltagerens adresse for å bestemme eksponeringen.

- a) Fysiske modeller: denne typen modeller bruker kunnskap om fysiske og kjemiske prosesser for å beregne eksponeringen. Et eksempel er en modell som kombinerer utslippsdata og meteorologiske data med kunnskap om spredningsprosesser i luft. Slike modeller refereres også til som spredningsmodeller, og er mye brukt i epidemiologiske studier (f.eks. Næss m. fl. 2007).
- b) Statistiske modeller: denne typen modeller bruker informasjon om det statistiske forholdet mellom ulike størrelser. Eksempler på statistiske modeller som brukes for å beskrive svevestøvseksponering er regresjons- eller Bayesianske modeller. Disse baserer seg ofte på målinger fra målestasjoner, arealdata (f.eks. trafikktellinger, type vei, industriell virksomhet, befolkningsdata, grøntområder) og satellittdata (f.eks. informasjon om lysspredning som varsler om forekomsten av ulike forurensningskomponenter i luften). Disse modellene beskriver det statistiske forholdet mellom disse dataene, og trenger ikke bruke kunnskap om fysiske og kjemiske prosesser. Geografiske informasjonssystemer (GIS) er en type kartleggingssystem som legger informasjon om ulike typer geografiske data i ulike lag oppå hverandre og kan dermed analysere data i et geografisk nettverk med statistiske metoder. Dette brukes svært ofte i statistisk modellering av eksponering for luftforurensning. En vanlig statistisk modell for å beregne eksponering er LUR (Land Use Regression) modeller (f.eks. Beelen m. fl. 2014), disse kombinerer arealdata og GIS med regresjonsanalyser, og inkluderer gjerne også andre typer data i modelleringen.

Når eksponeringen til hvert av individene i befolkningen er bestemt, presenteres ofte en eksponeringsfordeling. Fordelingen kan vises i et histogram som sier noe om hvor mange individer som er utsatt for de ulike svevestøvkonsentrasjonene (se eksempel i Figur 3). Eksponeringen for svevestøv presenteres gjerne som døgnmiddel (gjennomsnitt for 24 timer) eller årsmiddel (gjennomsnitt for 1 år), dette refereres også til som henholdsvis korttids- og langtidsseksponering.

Kvaliteten på eksponeringsfordelingene avhenger som nevnt både av oppløsningen til eksponeringsestimaten og hvor godt estimatene beskriver virkeligheten. Personlige målinger er helt klart den beste metoden, mens områdemålinger og de ulike modellene i varierende grad gjør områdemidlinger og avviker fra 'virkelig' eksponering. I tillegg er geografisk lokasjon til individene et viktig aspekt i eksponeringskarakteriseringen. Noen studier inkluderer bare adresse ved starten av en studie, mens andre har informasjon om flytting i løpet av studien eller også adressen til skolen eller arbeidsstedet. Kvaliteten på denne informasjonen påvirker også kvaliteten til eksponeringsfordelingene (Nieuwenhuijsen og Brunekreef, 2008). Dessuten beregnes eksponering for luftforurensning helst for uteluft, mens her i Norge oppholder de fleste seg mer inne enn utendørs, spesielt i vinterhalvåret.

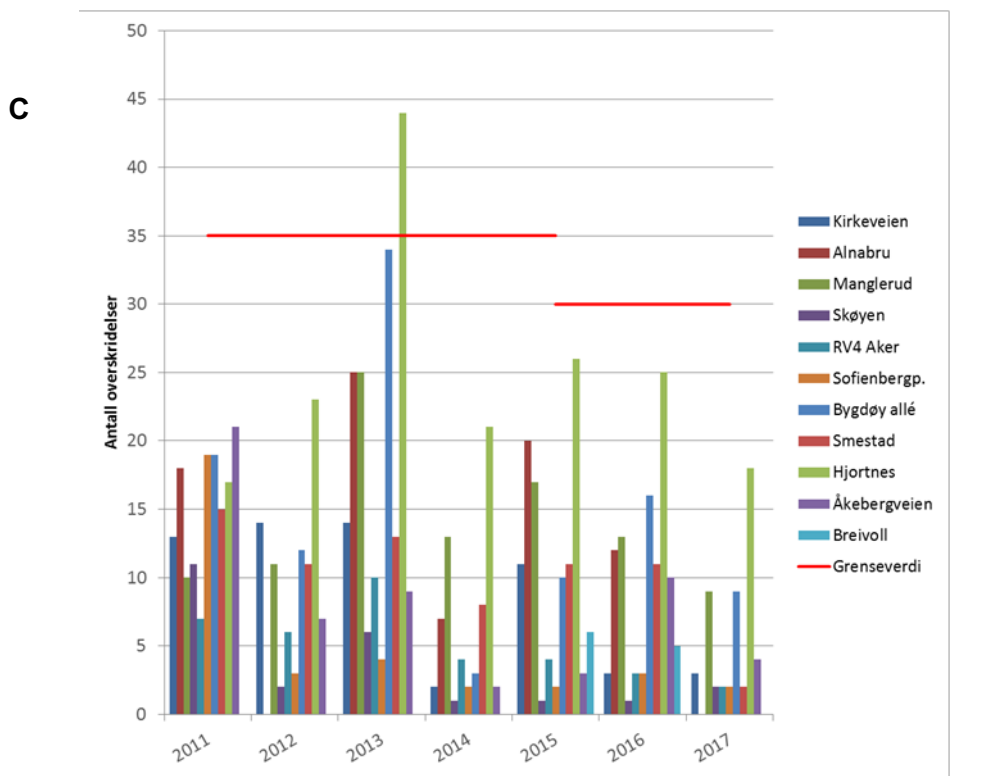
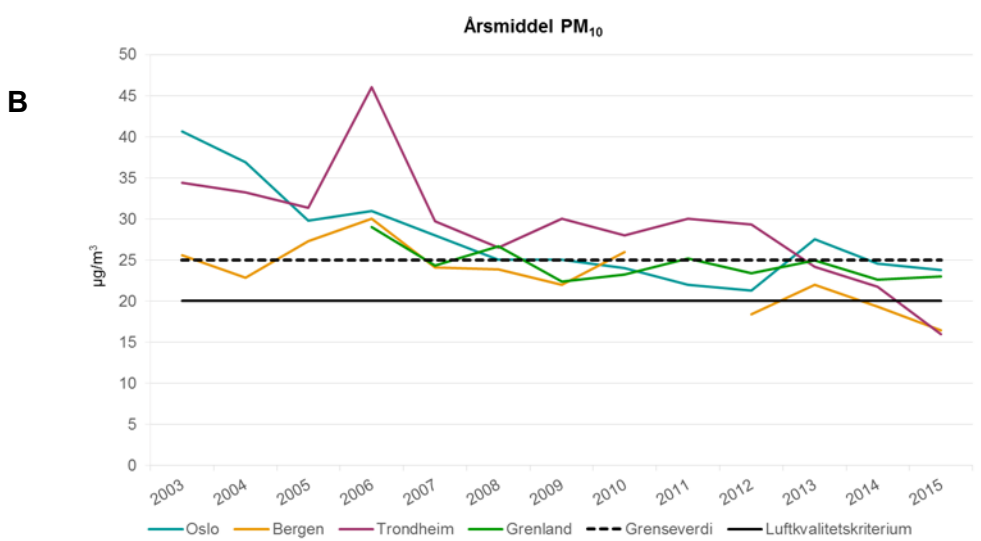
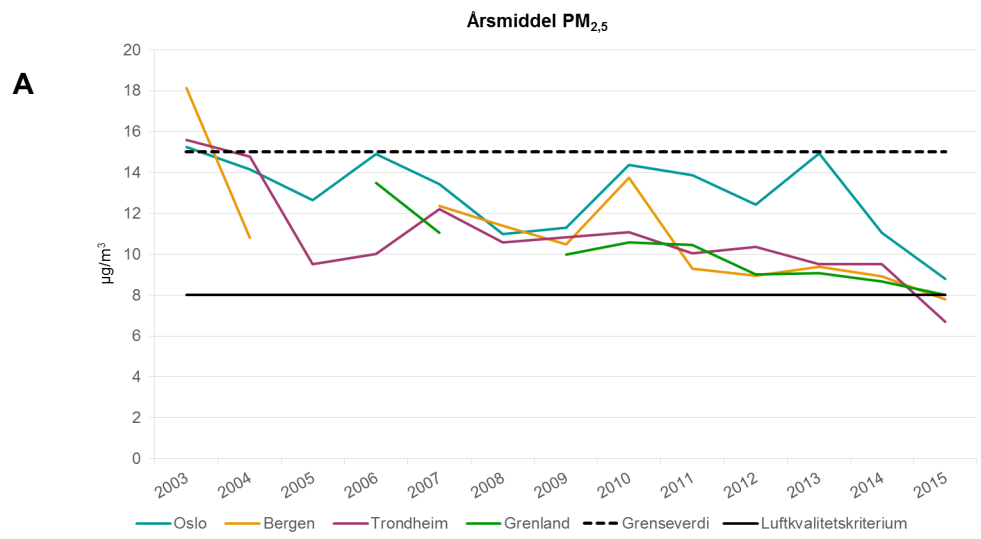
1.3 Eksponering for svevestøv i Norge

Langtidseksponering for svevestøv beskrives vanligvis ved hjelp av en årlig middelvei. Årsmiddelet for $PM_{2,5}$ i forskjellige norske byer har hatt en nedadgående trend de siste ti årene og lå i 2015 rundt 8-10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (se figur 2A). For PM_{10} har årsmidlene også gått noe ned de senere årene, og ligger nå på mellom 15 og 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ i de ulike byene (se figur 2B).

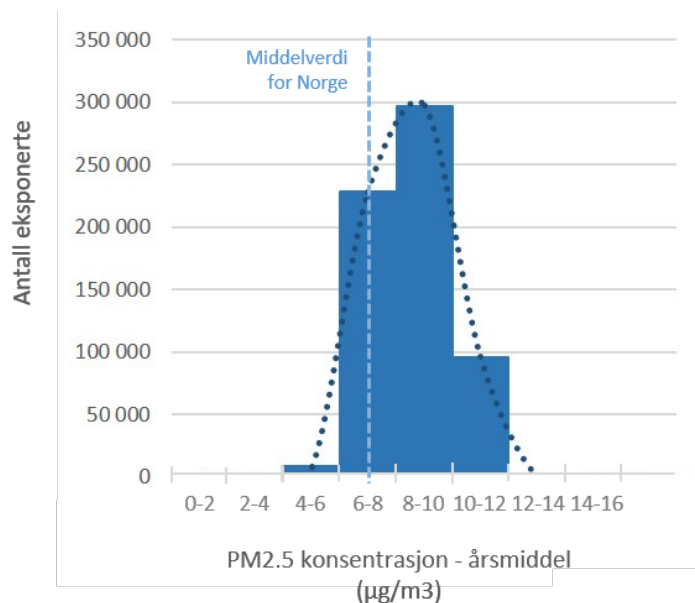
Korttidseksponering for $PM_{2,5}$ og PM_{10} beskrives ved hjelp av døgnmiddelveier. I episoder med økte nivåer over kort tid kan konsentrasjonene være betydelig høyere enn årsmiddelet, særlig i områder med mye trafikk eller vedfyring og spesielt på kalde dager med lite luftutskiftning. Slike episoder gjenspeiles i antall overskridelser av grenseverdier for PM_{10} (se figur 2C for ulike målestasjoner for Oslo).

Basert på en befolknings eksponeringsfordeling og årsmiddelveier kan det beregnes hvor stor andel av befolkningen som utsettes for ulike nivåer av svevestøv. En slik befolkningsvektet middelvei for årlig eksponering for $PM_{2,5}$ er beregnet av EEA til å være litt over 7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for Norge i 2015 og -16 (EEA, 2015, 2016). I figur 3 vises eksponeringsfordeling for årsmiddel av $PM_{2,5}$ for Oslos befolkning fra 2013 (Aasvang m. fl., 2016). Det er viktig å merke seg at den årlige gjennomsnittsverdien vil være betydelig lavere (2-4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) i områder med få svevestøvkilder. Slike områder vil være dominert av langtransportert forurensning som hovedsakelig stammer fra områder utenfor Norge. Da vil eksponeringsfordelingen være forskjøvet mot venstre i forhold til eksempelet for Oslo som er vist i figur 3.

Norge har et lavt nivå av $PM_{2,5}$ og PM_{10} sammenliknet med mange andre områder i verden, eksempelvis kan man finne nivåer som er 10 ganger høyere i enkelte storbyer i Asia. En nylig studie av 45 byer i Kina, viste et årlig gjennomsnitt for $PM_{2,5}$ på 46 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, mens den mest forurensede byen viste et årlig gjennomsnitt på ca 90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Yin m. fl., 2017).



Figur 2 (forrige side): Eksempler på årsmiddelverdier og kortvarige episoder for svevestøv i Norge. De to øverste grafene viser årsmiddelet av A) $PM_{2,5}$ og B) PM_{10} i Oslo, Bergen, Trondheim og Grenland i perioden 2003-2015. Årsmidlene er basert på målinger fra målestasjoner i de ulike byene. Figuren viser også grenseverdier (stiplet linje) og luftkvalitetskriterium (heltrukken svart linje). Kilde: Sentraldatabase for luftovervåkingsdata, Miljødirektoratet. Den nederste grafen viser (C) antall overskridelser av grenseverdien for døgnmiddel av PM_{10} i perioden 2007-2017. Det tillates maksimalt 30 døgn i løpet av et kalenderår der den midlere døgnkonsentrasjonen overstiger $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Grenseverdien trådte i kraft i 2005 og ble skjerpet fra 1.1.2016. Kilde: Oslo kommune Bymiljøetaten (www.luftkvalitet.info).



Figur 3: Eksponeringsfordeling for $PM_{2,5}$ i befolkningen i Oslo. Figuren er basert på tall fra NILU fra en fysisk eksponeringsmodell (Aasvang m. fl., 2016). Den stiplede vertikale linjen i figuren viser den befolknings-vektede middelverdien for Norge på litt over $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (EEA, 2016).

1.4 Hvordan er lave svevestøvkonsentrasjoner definert i rapporten?

Luftkvalitetskriteriene for svevestøv gjenspeiler som tidligere nevnt nivåer hvor de aller fleste i befolkningen er beskyttet mot skadelige helsevirkninger. I Norge er luftkvalitetskriteriet for årsmiddel av $PM_{2,5}$ på $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$, mens tilsvarende verdi for PM_{10} er $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Låg m. fl., 2013). Til sammenlikning er de juridisk bindende grenseverdiene for årsmiddel av $PM_{2,5}$ og PM_{10} i Norge på henholdsvis 15 og $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Lovdata).

Konsentrasjoner under $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $PM_{2,5}$ regnes som lave i Norge, mens i en global sammenheng ansees konsentrasjoner under $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ som relativt lave. Det er imidlertid nødvendig å se på et større intervall av konsentrasjoner enn opp til $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for å kunne si noe om konsentrasjons-responsammenhenger og formen på kurven. I tillegg er det få studier som beskriver konsentrasjons-responskurver for konsentrasjoner under $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Basert på disse vurderingene har arbeidsgruppen valgt at rapporten hovedsakelig skal fokusere på årsmiddelkonsentrasjoner under $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for $PM_{2,5}$.

1.5 Svevestøv og helse

Helseeffekter av svevestøv er observert både i befolkningsstudier og i eksperimentelle studier. Eksponering for svevestøv kan både utløse og forverre sykdom, først og fremst i luftveiene og i hjerte- og karsystemet (Låg m. fl., 2013). Kunnskapen tyder på at korte opphold (timer/døgn) i forurenset luft kan forverre eksisterende hjerte- og lungesykdommer, mens langvarig eksponering (måned/år) også kan bidra til utvikling av sykdom.

Både utvikling og forverring av sykdom kan føre til for tidlig død. Dette er best dokumentert for naturlig død (total død minus voldsom død), men det er også vist en sammenheng mellom eksponering for svevestøv ($PM_{2,5}$) og årsaks-spesifikke dødsfall, slik som hjertekar- og luftveisdødelighet (IHME, 2017; Låg m. fl., 2013). Eksperimentelle studier med frivillige og forsøk med dyr og cellekulturer understøtter at svevestøvet kan utløse helsevirkninger og gir en biologisk plausibel forklaring på effekter som observeres i befolkningsstudier (Låg m. fl., 2013).

I de siste 25 årene har det blitt forsket mye på sammenhenger mellom langtids-eksponering for økte nivåer av svevestøv og dødelighet. Ulike typer befolkningsstudier har vært benyttet. Det er lagt mest vekt på å gjennomføre kohortstudier, som altså følger grupper av befolkningen over tid, og observerer forekomst av dødsfall i relasjon til nivåer av svevestøv. Det er særlig svevestøvfraksjonen $PM_{2,5}$ som har blitt assosiert med dødsfall. Mange studier har fokusert på episoder med ekstremt høye nivåer av svevestøv slik de forekom i Europa i store deler av forrige århundre, men også nye studier med lavere konsentrasjoner av svevestøv viser en sammenheng.

Både korttids- og langtidseksponeringer viser sammenheng med dødelighet, men risikoen for død er adskillig høyere ved langvarig eksponering enn ved kortvarig eksponering (Låg m. fl., 2013). Undersøkelsene om sammenhengene mellom svevestøv og helsevirkninger er gjennomført i mange deler av verden. Til tross for at nivåene og sammensetningen av svevestøv varierer betydelig, samt at det er store forskjeller i sosioøkonomi, genetik og eksponering for andre miljøfaktorer, er risikoestimatene fra de ulike studiene i samme størrelsesorden (Låg m. fl., 2013).

Som nevnt utgjør langvarig eksponering for $PM_{2,5}$ i uteluft et alvorlig helseproblem, og det globale sykdomsbyrdeprosjektet (GBD) estimerte at denne eksponeringen fører til mellom 1100 og 1500 for tidlige dødsfall i Norge ifølge analyser foretatt av GBD og EEA (EEA, 2015; Knudsen m. fl., 2017) og 4,1 millioner på verdensbasis (IHME, 2017).

Nyere forskning peker også mot at eksponering for $PM_{2,5}$ (og annen luftforurensning) kan føre til økt sykkelighet og/eller dødelighet av diabetes, fedme, effekter på sentralnervesystemet (autisme, ADHD, Alzheimer, Parkinson etc.) og endringer i fødselsutfall (reduert fødselsvekt, for tidlig fødsel etc.) (Landrigan m. fl., 2018; Myhre m. fl., 2018; Norman m. fl., 2013; Proietti m. fl., 2013). Sammenhengen mellom luftforurensning og disse negative helsevirkningene er imidlertid ikke fullstendig karakterisert, men ettersom ny forskning blir tilgjengelig forventes det at flere av disse negative helsevirkningene vil kunne inkluderes i kvantitative helserisikovurderinger (Landrigan m. fl., 2018).

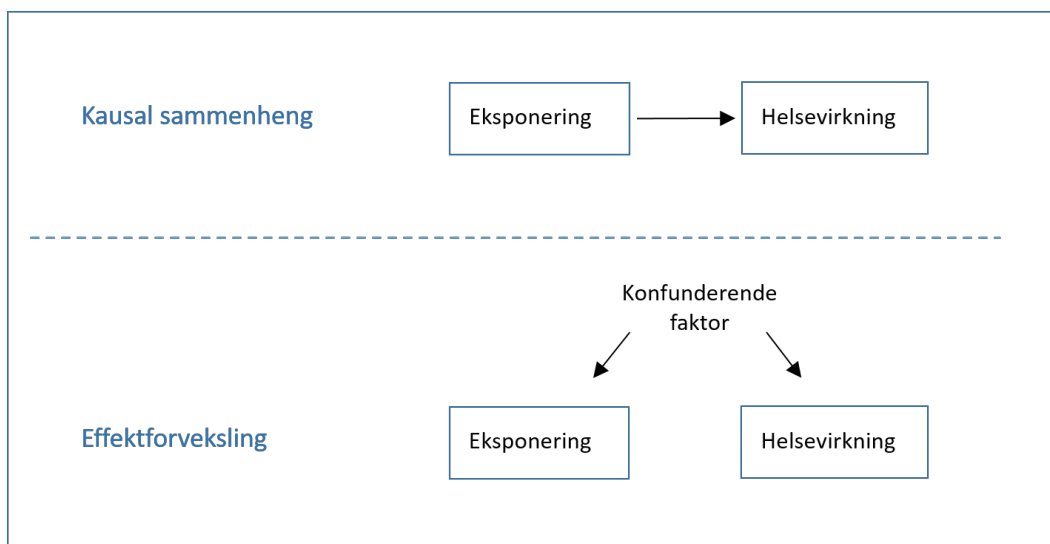
1.6 Konsentrasjons-responskurver

En konsentrasjons-responskurve er basert på resultater fra befolkningsstudier. Den beskriver sammenhengen mellom eksponering for en luftforurensningskomponent og en spesifikk helsevirkning ved bruk av f.eks. relativ risiko (RR) eller prosentvis økning i

dødsfall. RR beskriver hvor mye større sannsynlighet det er for sykdom eller død i én gruppe i forhold til en annen (WHO, 2016b). Dersom forekomsten av sykdom er 20 prosent i en gruppe som har vært utsatt for et giftstoff, mens den er 10 prosent i en tilsvarende gruppe som ikke har vært utsatt for giftstoffet, vil relativ risiko være $0,20/0,10$ altså 2,0.

Hasard ratio (HR) er omtrent det samme som RR, men benyttes gjerne når risikoen ikke er den samme over tid. Et risikoestimat uttrykkes ofte som en økning i risiko for en gitt økning i konsentrasjonen av en luftforurensningskomponent, f.eks. økning i risiko per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ økning i $\text{PM}_{2,5}$. Relativ risiko (RR) og hasard ratio (HR) er ganske like når det er snakk om en sjelden helsevirkning (forekomst $< 10\%$) og /eller størrelsen på risikoestimatene er små, og de brukes derfor ofte om hverandre. Det er viktig å merke seg at en økning i risikoestimat gjelder for en befolkning og ikke på individnivå (WHO, 2016b).

I helserisikovurderinger bør konsentrasjons-responskurver reflektere en kausal sammenheng mellom eksponeringen og helsevirkningen den beskriver, altså at det er en årsakssammenheng. Kohortstudier har tidsrammer som gjør det mulig å studere årsakssammenhenger; informasjonen om eksponering er samlet inn mens personene er friske og vurderingen av helsevirkningen gjøres på et senere tidspunkt uavhengig av eksponeringen (Benestad og Laake, 2004). Hvis det er gjort en form for systematisk feil er det likevel en fare for at en observert assosiasjon ikke representerer en årsakssammenheng mellom eksponering og helsevirkning. Et eksempel på dette kan være hvis en konfunderende (forstyrrende) faktor som f.eks. utdanning eller lønnsnivå påvirker både eksponeringen og helsevirkningen, slik at den observerte assosiasjonen egentlig skyldes den konfunderende faktoren (utdanning eller lønnsnivå) snarere enn eksponeringen i seg selv (figur 4). Dette kalles effektforveksling, konfundering eller spuriøs sammenheng.



Figur 4: Illustrasjon av effektforveksling. Hvis en konfunderende faktor påvirker både eksponeringen og helsevirkningen kan dette føre til konfundering eller effektforveksling. Figuren er adaptert fra (Institute of Medicine, 2008).

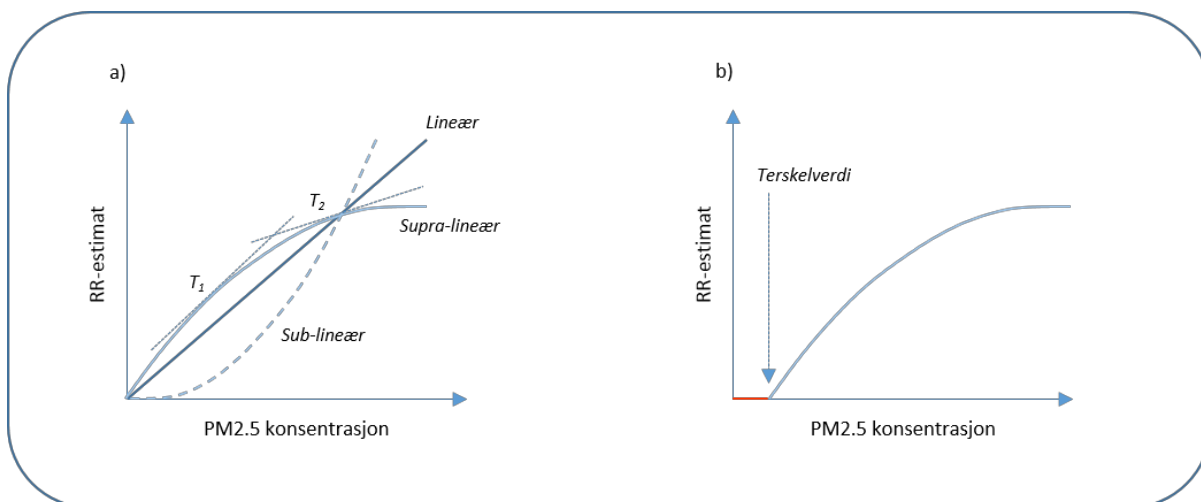
Det er mulig å korrigere for konfunderende faktorer i den statistiske analysen, en slik korrigering omtales vanligvis som en justert analyse, eller justerte RR og HR. Andre former for systematiske feil, som seleksjonsskjevhet og informasjonsskjevhet, er det

vanskeligere å korrigere for i de statistiske analysene (Benestad og Laake, 2004). På grunn av risikoen for å gjøre systematiske feil i befolkningsstudier er det nødvendig at informasjon fra eksperimentelle og kliniske studier også vurderes for å kunne konkludere om sammenhengen mellom eksponering og helsevirkning er kausal.

Konsentrasjons-responskurver basert på én befolkning kan ikke nødvendigvis benyttes til å forutsi eller estimere risiko i en annen befolkning. Årsaken til dette er at befolkningene ofte har store forskjeller i blant annet eksponeringsnivå, sammensetning av PM_{2,5}, helseprofiler og helsesystemer, og at alle disse faktorene kan påvirke konsentrasjons-responskurven (Anenberg m. fl., 2016; WHO, 2016b). Noen av disse forskjellene kan det korrigeres for i de statistiske analysene ved hjelp av konfunderende (forstyrrende) faktorer, i form av informasjon om f. eks. røyking og sosioøkonomiske faktorer for hver deltager og/eller på områdenivå. Andre faktorer er det vanskeligere å korrigere for, slik som f. eks. sammensetningen av PM_{2,5}.

Konsentrasjons-responskurver benyttes blant annet i helserisikovurderinger og kostnuttnevurderinger av ulike helsepolitiske tiltak, og formen på kurven har stor betydning for de kvantitative vurderingene (se kapittel 1.9). Konsentrasjons-responsammenhengen mellom langtidseksponering for PM_{2,5} og risiko for ulike typer dødelighet er en av de mest studerte sammenhengene innen miljø og helse (Fann m. fl., 2016). Formen på disse konsentrasjons-responsfunksjonene er omdiskutert, og både lineære og ikke-lineære sammenhenger mellom PM_{2,5}-eksponering og RR for ulike typer dødelighet har blitt beskrevet i litteraturen (Héroux m. fl., 2015; Nasari m. fl., 2016; Pope m. fl., 2015). I tråd med dette benyttes både lineære, supra-lineære (log-lineære) og sub-lineære funksjoner for å beskrive konsentrasjons-responskurver (figur 5a).

For en log-lineær kurve vil tangentene (T1 og T2; figur 5a) reflektere stigningstallet til kurven i et gitt punkt og dermed sammenhengen mellom RR og svevestøv-konsentrasjonen i tangeringspunktet. Jo lavere svevestøvkonsentrasjon, jo høyere vil stigningstallet eller RR-estimat per 1 µg/m³ økning i PM_{2,5} være. I motsetning vil stigningstallet være det samme for alle svevestøvkonsentrasjoner for en lineær kurve, altså er økningen i RR den samme per enhet økning i svevestøvkonsentrasjonen uavhengig av hvor høy svevestøvkonsentrasjonen er. Det er også verdt å merke seg at konsentrasjons-responskurver vanligvis er monotont stigende, det betyr at kurven ikke har partier som er horisontale eller synkende. Dette medfører at den helseskadelige effekten er større ved høye enn lave konsentrasjoner.



Figur 5: Eksempler på konsentrasjons-responskurver med og uten terskelverdi. a) Illustrasjon av ulike kurveformer. Lineære og supra-lineære (log-lineære) funksjoner er mest brukt for å beskrive sammenhengen mellom langtidseksposering for $PM_{2,5}$ og risiko for dødelighet i form av et RR eller HR-estimat. Noen ganger brukes også sub-lineære kurver (stiplet linje). b) Konsentrasjons-responskurve med terskel. En terskelverdi gjenspeiler at det finnes en nedre grense for $PM_{2,5}$ -konsentrasjoner som fører til økt risiko, matematisk tilsvarende dette at RR-estimatet er 1 under en bestemt $PM_{2,5}$ -verdi (indikert i figuren som en rød horisontal linje).

1.7 Hva er en terskelverdi og hvordan bestemmes den?

En terskelverdi gjenspeiler at det finnes en nedre grense for $PM_{2,5}$ -konsentrasjoner som fører til økt risiko for dødelighet, altså at det finnes en 'trygg' konsentrasjon av $PM_{2,5}$ (figur 5b). I noen matematiske modeller kan det også inkluderes en teoretisk nedre grense i modellen, altså en teoretisk terskelverdi. Dette reflekterer ikke nødvendigvis at det finnes en 'trygg' konsentrasjon av $PM_{2,5}$, men snarere at det er en nedre grense for hvor forskerne mener at det finnes sikre nok data som kan beskrive sammenhengen mellom eksponering og relativ risiko. En måte å tallfeste denne grensen på er å benytte laveste detekterte årsmiddel for $PM_{2,5}$ i en kohort eller 5-persentilen for eksponering for $PM_{2,5}$ i kohorten (Burnett m. fl., 2014; Cohen m. fl., 2017).

1.8 Hvordan bestemmes konsentrasjons-responskurver?

Vanligvis gjøre en systematisk kunnskapsoppsummering, som inkluderer en gjennomgang av forskningsresultater fra toksikologiske, kliniske og epidemiologiske studier, før ulike kvantitative metoder benyttes for å komme frem til en konsentrasjons-responskurve (Fann m. fl., 2016). For svevestøv og ulike helsevirkninger gjøres slike systematiske kunnskapsoppsummeringer jevnlig av de større helseorganisasjonene som f.eks. WHO og US EPA, men også av ulike forskningsmiljøer. De kvantitative metodene som benyttes for å bestemme konsentrasjons-responskurver for $PM_{2,5}$ og ulike helsevirkninger kan deles inn i fire hovedkategorier:

- **Enkeltkohorter.** Data fra enkeltkohorter kan benyttes til å tilpasse en konsentrasjons-responsfunksjon, dette kan gjøres på mange ulike måter. De fleste analysene av enkeltkohorter antar en lineær konsentrasjons-respons-sammenheng mellom PM -konsentrasjon og risikoestimat (RR eller HR) i de statistiske analysene. Det er imidlertid et økende antall studier som bruker ulike statistiske metoder til å teste formen til konsentrasjons-responskurven eller sammenlikner ulike former

for konsentrasjons-responsfunksjonen. Disse metodene er beskrevet i Vedlegg 4. Når det gjelder ikke-lineære kurver er det log-lineære kurver som er mest brukt, altså en lineær sammenheng mellom PM-konsentrasjon og logaritmen til RR (Burnett m. fl., 2014; Nasari m. fl., 2016). Nye og mer fleksible funksjoner er også foreslått. Disse kan ta mange ulike former, men har vanligvis krav om å være monotont stigende (dvs. at de øker med økende PM-konsentrasjoner) (Nasari m. fl., 2016). Ulempen ved å benytte data fra én enkeltkohort til å bestemme en konsentrasjons-responskurve er at usikkerheten i kurven kun reflekterer den statistiske usikkerheten i RR-estimatet (Fann m. fl., 2016).

- **Meta-analyser.** Data fra ulike studier/kohorter kan samles i en analyse ved å kombinere de estimerte sammenhengene for de ulike kohortene i en såkalt meta-analyse. Det finnes mange ulike metoder for gjennomføring av meta-analyser. Fordelen ved meta-analyser er at usikkerhet fra hver kohort kan kombineres med variasjonen mellom kohortene og gir et mer fullstendig bilde av usikkerheten. (Fann m. fl., 2016).
- **Integrerte eksponerings-responskurver.** Dette er en type meta-analyse som er basert på data fra flere ulike typer svevestøv. De fleste kohortene inkluderer kun PM_{2,5}-eksponeringsdata opp til 40 µg/m³ fordi de benytter data fra Vest-Europa eller USA. For å komme frem til en konsentrasjons-responskurve som inkluderer de høye PM_{2,5}-nivåene som finnes i andre deler av verden, som f.eks. forurensede byer i Asia der de årlige nivåene kan være opp mot 100 µg/m³, har man benyttet studier som beskriver effekter knyttet til eksponering for andre typer forbrenningspartikler. I disse analysene har man kommet frem til én konsentrasjons-responskurve basert på data fra utendørs luftforurensning, passiv og aktiv sigarettøyking og innendørs luftforurensning fra oppvarming og matlaging i utviklingsland. Dette kalles en integrert eksponerings-respons (IER) kurve (Burnett m. fl., 2014) (se mer utfyllende beskrivelse i Vedlegg 6). Det er denne typen kurve som benyttes i det globale sykdomsbyrdeprosjektet («Global Burden of Disease», GBD). Fordelen med en slik kurve er at den dekker alle konsentrasjonene av svevestøv som er målt, men det er en rekke forutsetninger og antagelser som er gjort i modellen som bidrar til betydelig usikkerhet i kurven.
- **Ekspertvurderinger.** En gruppe eksperter identifiseres etter forhåndsbestemte kriterier og inviteres til å delta i en ekspertvurdering. Det er en fordel om disse ekspertene har tverrfaglig bakgrunn. Ekspertvurderinger kan benyttes til kvantitative vurderinger, f.eks. for å få et mer fullstendig bilde på usikkerheten i et risikoestimat fordi usikkerhetsestimat basert på enkeltkohorter eller meta-analyser alltid vil reflektere den statistiske usikkerheten i de underliggende studiene. Ekspertvurderinger kan også benyttes til å gjøre kvalitative vurderinger som f.eks. formen på konsentrasjons-responskurver eller forekomsten av en terskelverdi (Fann m. fl., 2016).

² Integrerte eksponerings-respons (IER) kurver er et begrep som benyttes av GBD. Det gjøres derfor et unntak fra terminologien som benyttes i resten av rapporten, fra konsentrasjons-responskurver til eksponerings-responskurver, når IER kurvene omtales.

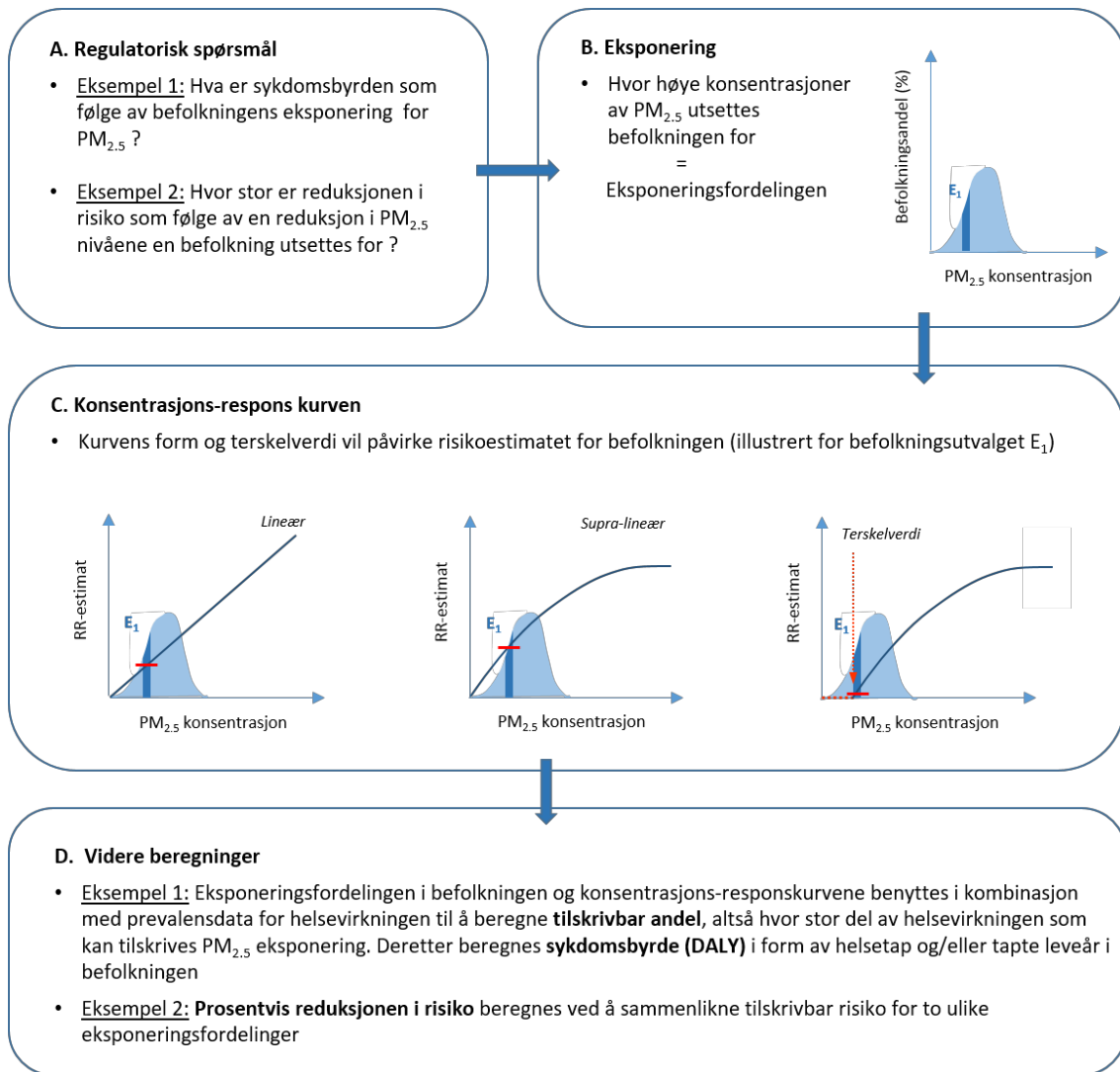
1.9 Betydningen av formen på konsentrasjons-responskurven

Formen på konsentrasjons-responskurven er viktig for vurderingen av verdien til ulike tiltak (Pope m. fl., 2015). Stigningstallet til konsentrasjons-responskurven er av betydning for 'kost-nytte'-effekten av et tiltak for en viss PM-konsentrasjon (figur 5a). Hvis stignings-tallet er høyt, vil en reduksjon av PM-konsentrasjonen på $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ føre til en større reduksjon i RR enn hvis stigningen på kurven er mindre bratt. For en supra-lineær konsentrasjons-responskurve kan dette føre til at man på befolkningsnivå får større effekt av å sette inn tiltak for å redusere eksponeringen i områder der det allerede er relativt ren luft, enn å sette inn tiltak der det er høy grad av forurensning (Nasari m. fl., 2016; Pope m. fl., 2015). Det er imidlertid viktig å merke seg at det ikke bare er formen på kurven som er viktig for å vurdere sykdomsbyrde eller effekt av tiltak, men også i hvilken grad befolkningen eksponeres for ulike nivåer av $\text{PM}_{2,5}$.

Når en helserisikovurdering skal gjennomføres, er det mange ulike verktøy som kan benyttes. Før man starter på dette arbeidet må den tilgjengelige informasjonen vurderes, samt hvilke verktøy som er best egnet til å besvare spørsmålet man stiller (WHO, 2016b). Figur 6 er en forenklet skjematisk illustrasjon av to ulike spørsmål som ofte stilles i en helserisikovurdering der konsentrasjons-responskurver spiller en viktig rolle. Både i sykdomsbyrdeberegninger (Eksempel 1) og kost-nyttevurderinger (Eksempel 2) er det nødvendig med informasjon om eksponeringen befolkningen utsettes for, samt en konsentrasjons-responskurve som beskriver sammenhengen mellom eksponering og risiko for helsevirkningen.

Konsentrasjons-responskurver hentes vanligvis fra den vitenskapelige litteraturen, og figur 6c illustrerer hvordan ulike kurveformer og bruk av terskelverdi påvirker risiko-estimatene for ulike eksponeringsnivåer i befolkningen. Jo høyere skjæringspunkt mellom konsentrasjons-responskurven og det mørke feltet i eksponeringsfordelingen (E_1) er, jo høyere er RR-estimatet for dette eksponeringsnivået. Både kurveformen og tilstedeværelse av en terskelverdi har stor innflytelse på risikoestimatet for den utvalgte befolkningsgruppen (E_1).

Det finnes mange elektroniske verktøy som er offentlig tilgjengelige og kan benyttes for å gjøre en global eller regional helserisikovurdering (Anenberg m. fl., 2016; WHO, 2016b). I de fleste av disse verktøyene kan brukeren velge mellom noen ofte brukte konsentrasjons-responskurver, og i et utvalg av verktøyene kan brukeren også definere kurven selv. De vanligste forhåndsdefinerte kurvene for langtidseksponering for $\text{PM}_{2,5}$ og dødelighet stammer fra (i) den største amerikanske kohorten til American Cancer Society (ACS) CSP II med 1,2 millioner deltagere, (ii) de integrerte eksponerings-respons (IER) kurvene som utvikles og benyttes av Global burden of disease (GBD)-prosjektet og (iii) de lineære risikoestimatene til WHO som kun gjelder for europeiske eksponeringsnivåer (Anenberg m. fl., 2016).



Figur 6: Skjematisk illustrasjon av anvendelse av konsentrasjons-responskurver. Konsentrasjons-responskurver spiller en viktig rolle i helserisikovurderinger, her illustrert i form av to ofte stilte spørsmål (A). For å besvare spørsmålene er det nødvendig med informasjon om eksponeringen befolkningen utsettes for (B), samt en konsentrasjons-responskurve som beskriver sammenhengen mellom svevestøvkonsentrasjon og risiko for helsevirkningen (C). Konsentrasjons-responskurven kan ha mange ulike former, og kun tre mulige former vises som eksempler i denne illustrasjonen. Ulike kurveformer og bruk av terskelverdi vil påvirke risiko-estimatene for ulike eksponeringsnivåer i befolkningen; her illustrert ved å indikere gjennomsnittlig risikoestimat for et utvalg av befolkningen (E_1) ved hjelp av en rød horisontal linje for hvert av de tre kurveeksemplene. Jo høyere skjæringspunkt mellom konsentrasjons-responskurven og det mørke feltet i eksponeringsfordelingen (E_1) er, jo høyere er det gjennomsnittlige risikoestimatet for denne gruppen. Både kurveformen og tilstedeværelse av en terskelverdi har stor innflytelse på risikoestimatet for den utvalgte befolkningsgruppen (E_1). Ved å kombinere informasjonen fra eksponeringsfordelingen og konsentrasjons-responskurven med annen informasjon om befolkningen kan videre beregninger gjøres for å besvare spørsmålene stilt i helserisikovurderingen (D).

2 Oppdrag og avgrensning

Oppdraget fra Samferdselsdepartementet var å gi en kunnskapsoppsummering om formen på konsentrasjons-responskurver som beskriver sammenhengen mellom eksponering for svevestøv ($PM_{2,5}$ og PM_{10}) og økt risiko for ulike helsevirkninger.

For å avgrense oppdraget ble oppgaven delt i to:

1. Rapporten fokuserer først og fremst på å gi en vurdering av kunnskapen om formen til konsentrasjons-responskurver som beskriver sammenhengen mellom langtidseksponering for $PM_{2,5}$ og dødelighet (generell og sykdomsspesifikk), fordi disse kurvene er mest studert og diskutert i den vitenskapelige litteraturen.
2. En kortfattet vurdering av kunnskapen om formen på konsentrasjons-responskurver for andre eksponeringsmål (f.eks. korttidseksponering for PM_{10}) og andre helsevirkninger (f.eks. sykehusinnleggelseser for kardiovaskulære sykdommer eller forekomst av bronkitt hos barn).

Det foreligger svært mye litteratur som beskriver sammenhengen mellom svevestøvs-eksponering og ulike helsevirkninger, og omfattende kunnskaps-oppsummeringer gjøres jevnlig av Folkehelseinstituttet i forbindelse med oppdatering av luftkvalitetskriteriene. Tilsvarende kunnskapsoppsummeringer gjøres også av flere internasjonale miljøer (Vedlegg 3). Konsensus i disse kunnskapsoppsummeringene er at det er en kausal sammenheng mellom svevestøvseksponering og flere helsevirkninger. Dette gir grunnlag for gjennomføring av kvantitative helserisikovurderinger, som gjøres årlig av flere internasjonale helseorganisasjoner som f.eks. «Institute for Health Metrics and Evaluation» (IHME) som gjennomfører det globale sykdomsbyrdeprosjektet (GBD) (Vedlegg 3). I disse kvantitative helserisikovurderingene brukes konsentrasjons-responskurver i beregningene. For å avgrense oppgavene i punkt 1 og 2 ovenfor, ble det tatt utgangspunkt i rapporter fra disse miljøene de siste 10 årene. I tillegg ble det under punkt 1 gjort litteratursøk i PubMed for å identifisere enkeltstudier som belyste problemstillingen (se Vedlegg 5).

Rapporten er delt inn i to resultatdeler som oppsummerer kunnskap om kurver for langtidseksponering for $PM_{2,5}$ og dødelighet (kapittel 4) og en kort beskrivelse av kurver for andre eksponeringsmål og helsevirkninger (kapittel 5). Til slutt diskuteres den oppsummerte kunnskapen med tanke på begrensninger og anvendelse (kapittel 6).

3 Metode

Gjennomgang av kvantitative helserisikovurderinger og ekspertuttalelser fra de største internasjonale miljøene (Vedlegg 3) fra de siste 10 årene dannet grunnlaget for utformingen av rapporten og avgrensningen skissert i kapittel 2. For å besvare de to definerte oppgavene ble ulike metoder benyttet:

1. Vurderingen av kunnskapen om formen på konsentrasjons-responskurver for langtidseksponering for $PM_{2,5}$ og dødelighet (generell og sykdomsspesifikk) ble basert på
 - a) Rapporter fra de største nasjonale og internasjonale miljøene fra de siste 10 årene, samt vitenskapelige artikler som beskriver bakgrunnen for rapportene eller gir en mer kortfattet oppsummering av rapportene.
 - b) PubMed-søk som identifiserte enkeltstudier med vekt på formen til konsentrasjons-responskurver (se Vedlegg 5).
2. Den kortfattede vurderingen av kunnskapen om formen på konsentrasjons-responskurver for andre eksponeringsmål (f.eks. korttidseksponering for PM_{10}) og helsevirkninger (f.eks. sykehusinnleggelses for kardiovaskulære sykdommer eller forekomst av bronkitt hos barn) ble kun basert på rapportene fra de største nasjonale og internasjonale miljøene.

Vurderingene fokuserer på kurveegenskapene ved konsentrasjoner under $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (se kapittel 1.4 for begrunnelse), dette inkluderer kurveform, bruk av terskelverdi i de matematiske modellene og størrelsen på risikoestimatene.

4 Konsentrasjons-responskurver for langtidseksponering for PM_{2,5} og dødelighet

Informasjonen om konsentrasjons-responskurver for årlige PM_{2,5}-konsentrasjoner og dødelighet er oppsummert i tre delkapitler; rapporter fra nasjonale og internasjonale miljøer, ekspertuttalelser og enkeltstudier. Deretter gjøres en samlet vurdering av kurvene fra disse delkapitlene med hensyn til bruk av terskelverdi i de matematiske modellene, kurveform ved konsentrasjoner lavere enn 20 µg/m³ og størrelsen på risikoestimatene.

4.1 Internasjonale og nasjonale organisasjoner

Ved gjennomgangen av rapportene fra de største internasjonale organisasjonene kom det frem at flere av rapportene støtter seg på de største amerikanske kohortene snarere enn å benytte resultater fra meta-analyser (se detaljert beskrivelse av disse amerikanske kohortene i kapittel 4.3). For konsentrasjons-responskurver for PM_{2,5} og dødelighet ble kun én meta-analyse identifisert (Hoek m. fl., 2013), i tillegg til de integrerte eksponerings-respons (IER) kurvene fra det globale sykdomsbyrdeprosjektet (GBD) som er en meta-analyse som inkluderer andre PM-kilder som f.eks. passiv sigarettøyking (se kapittel 1.8 og Vedlegg 6).

Det er verdt å merke seg at bortsett fra IER-kurvene er alle kurvene som benyttes av de nasjonale og internasjonale organisasjonene 'konstruerte' og ikke hentet direkte fra en kohort eller en meta-analyse. Dette betyr at det først gjøres en kunnskapsgjennomgang for den eksponeringen og helsevirkningen som skal undersøkes for å bestemme representativ i) kurveform og ii) risikoestimat. Deretter konstrueres en kurve med ønsket forløp (lineær eller ikke-lineær, med eller uten terskel) basert på det valgte risikoestimatet (f.eks. (Hoek m. fl., 2013; Krewski m. fl., 2009)) (se eksempler på kurver i tabell 1 og figur 7). Vurderingen av kurvens forløp og valgt risikoestimat baseres ikke nødvendigvis på det samme utvalget av vitenskapelig litteratur. Videre kan risikoestimatet, som nevnt ovenfor, stamme fra enten enkeltkohorter eller meta-analyser.

Den nevnte meta-analysen (Hoek m. fl., 2013), ble anbefalt av WHO i et prosjekt som vurderte konsentrasjons-responskurver til bruk i kost-nytteanalyser (WHO, 2013a). For å beskrive sammenhengen mellom langtids PM_{2,5}-eksponering og økt risiko for naturlig død (alle dødsårsaker unntatt voldssom død) under europeiske forhold, anbefalte WHO å benytte en lineær konsentrasjons-responsammenheng uten terskelverdi basert på risikoestimatet fra meta-analysen til Hoek og medforfattere (tabell 1, figur 7a)

Under GBD-prosjektet gjennomføres det en årlig oppdatering av de integrerte konsentrasjons-responskurvene (IER). Dette gjøres ved å gjenta kurvetilpasningen etter at nye befolkningsundersøkelser er inkludert i datagrunnlaget. IER-kurvene er basert på en ikke-lineær modell. Den matematiske formelen ble laget slik at kurven skulle være monotont stigende, flate ut ved høye PM_{2,5}-verdier, og i tillegg kunne gjenspeile de kurveformene som hadde vært benyttet i andre analyser slik som f.eks. log-lineære kurver (Burnett m. fl., 2014). En teoretisk terskelverdi ble inkludert i modellen, en såkalt teoretisk nedre grense for et minimums risikonivå (theoretical minimum risk exposure level; TMREL). Dette er en jevn fordeling basert på de laveste eksponeringsnivåene i enkeltstudiene som er inkludert i meta-analysen IER-kurven er basert på. Fordelingen går fra gjennomsnittet av de laveste målte svevestøvkonsentrasjonene i de Nordamerikanske studiene til gjennomsnittet av 5-persentilene i de samme studiene (Cohen m. fl., 2017). For 2017 var PM_{2,5}-nivået for TMREL-

fordelingen fra 2,4 til 5,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Figur 7b-d viser eksempler på kurver basert på IER-kurvene fra 2017, for sammenhengen mellom årlige $\text{PM}_{2,5}$ -konsentrasjoner og sykdoms-spesifikk dødelighet som følge av KOLS, hjerteinfarkt og lungekreft. Kurvene for hjerneslag og nedre luftveisinfeksjoner vises kun i Vedlegg 6. For hjerteinfarkt og hjerneslag er det utarbeidet alders-spesifikke IER-kurver for 5 års intervaller fra 25 til 80 år. Kurven i figur 7d gjenspeiler IER-kurven for 25 års alder. IER-kurver for 25, 50 og 80 år vises i Vedlegg 6, disse viser at risikonivået forbundet med langtidseksponering for $\text{PM}_{2,5}$ synker med alderen når det gjelder død som følge av hjerteinfarkt.

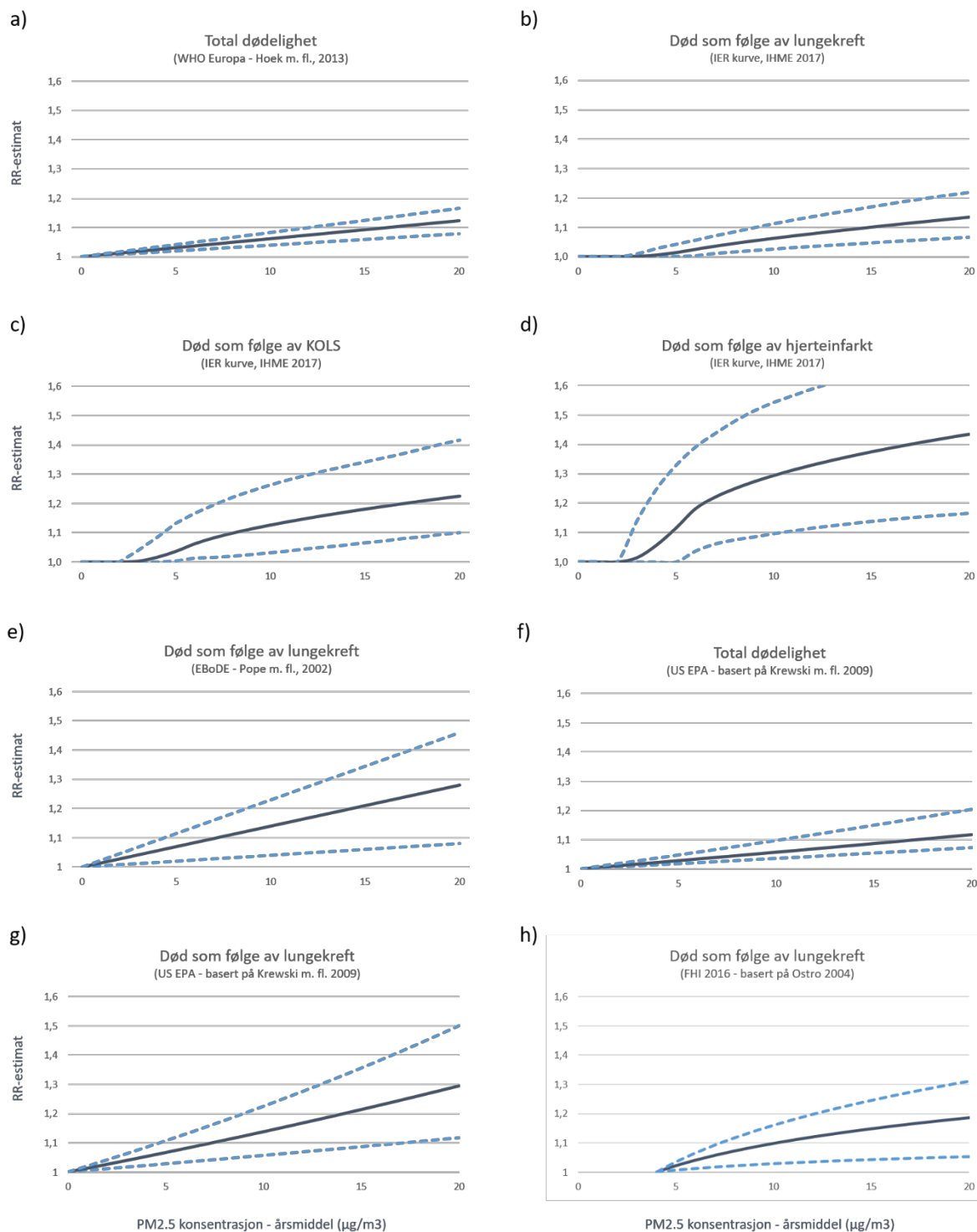
Tabell 1: Oversikt over konsentrasjons-responskurvene for årlig $\text{PM}_{2,5}$ -konsentrasjoner og ulike dødelighetsmål benyttet av de største nasjonale og internasjonale organisasjonene. Tabellen viser miljø, referanse, type dødelighet, hasard eller risikoestimat, kurveforløp (form og terskelverdi) og kilden til kurven/estimatet.

Miljø	Formål [referanse]	Type dødelighet	Hasard eller risiko estimat per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (95% KI)	Kurveforløp	Kilde [referanse]
WHO Europe/ EEA	Kunnskapsoppsummering og anbefaling for kvantitative risikovurderinger for Europa [WHO 2013a] [EEA 2016; EEA 2017]	Total	1.06 (1.04-1.08)	Lineær uten terskel	Meta-analyse [Hoek m. fl., 2013]
GBD/ IHME [□]	Globale sykdomsbyrde beregninger [IHME 2017] [WHO 2016a]	Hjerteinfarkt Hjerneslag KOLS Lungekreft Luftveisinfeksjon i nedre del	-	Ikke-lineær med terskel (TMREL)	IER kurve (meta-analyse som inkluderer andre PM eksponeringer [IHME 2017; Cohen m. fl., 2017]
EBoDE	Regionale sykdomsbyrde beregninger for 6 land i Europa [Hänninen m. fl., 2014]	Hjerte-lunge Lungekreft	1.09 (1.03-1.16) 1.14 (1.04-1.23)	Lineær uten terskel	ACS CPS II kohorten [Pope m. fl., 2002]
US EPA	Kvantitativ helseisikovurdering for å fastsette grenseverdier [US EPA 2010]	Total Lungekreft	1.06 (1.04-1.10)* 1.14 (1.06-1.23)*	Log-lineær uten terskel	ACS CPS II kohorten [Krewski m. fl., 2009]
FHI [#]	Regional sykdomsbyrde-beregning for Oslo [Aasvang m.fl. 2016]	Hjerte-lunge Lungekreft	1.09 (1.03-1.16) 1.14 (1.04-1.23)	Log-lineær med terskel på 4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Risikoestimat fra Pope m. fl. 2002 benyttet i log-lineær kurve [Ostro 2004]

□ For globale sykdomsbyrdeberegninger anbefaler WHO bruk av ikke-lineære IER-kurver

* Hasardestimater fra Cox-modellen med 44 individuelle og 7 område-kovariater fra 1999 til 2000 (Tabell 33, Krewski m. fl. 2009)

FHI presenterer hvert år også GBD-resultatene for Norge basert på de ikke-lineære IER-kurvene



Figur 7: Eksempler på konsentrasjons-responskurver benyttet av de store internasjonale miljøene. Figuren viser konsentrasjons-responskurver for årlig PM_{2,5} konsentrasjon og ulike dødelighetsmål, det vil si gjennomsnittlig RR eller HR (heltrukket linje) og 95% konfidensintervall (stiplet linje). Kurvene er basert på informasjonen i tabell 1. Fremgangsmåten er beskrevet i Vedlegg 6 og 7. a) Lineær kurve uten terskel for total dødelighet, basert på risikoestimat fra meta-analyse gjort av Hoek m. fl. (2013), denne benyttes av WHO 2013a. b-d) Ikke-lineære IER kurver med terskel for lungekreft (b), KOLS (c) og hjerteinfarkt (d). Kurvene er plottet basert på data fra IHME (Burnett m. fl., 2014; Cohen m. fl., 2017) og benyttes av GBD og WHO for globale sykdomsbyrde analyser. e) Lineær kurve uten terskel for død som følge av lungekreft basert på risikoestimer fra ASC CPS II kohorten fra analysen i Pope m. fl. (2002), denne benyttes av EBoDE i Hänninen m. fl. (2014). f-g) Log-lineære kurver uten terskel for total dødelighet og død som følge av lungekreft basert på risikoestimer fra ASC CPS II kohorten fra analysen i Krewski m. fl. (2009), denne

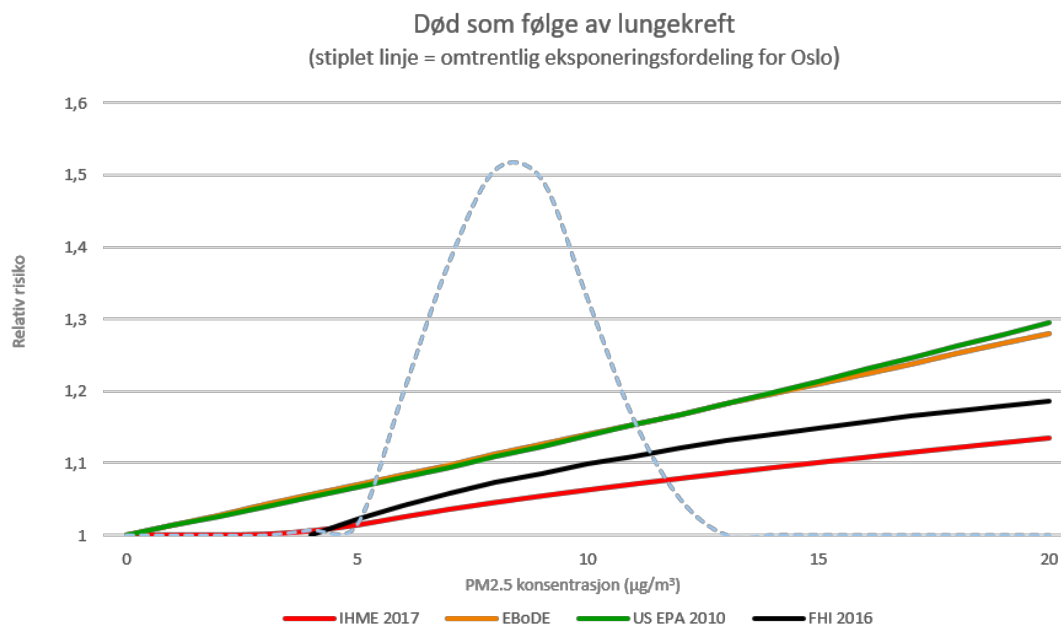
benyttes i US EPA 2010. US EPA har valgt å benytte tall fra Cox-modellen med 44 individuelle og 7 område-kovariater, her vises kurver basert på risikoestimer fra 1999 til 2000 (Tabell 33, Krewski m. fl. 2009). h) Log-lineær kurve for total dødelighet basert på Ostro 2004 benyttet av FHI (Aasvang m. fl., 2016).

Kurvene som anbefales eller brukes av de største nasjonale og internasjonale miljøene, har både lineær og ikke-lineær form (tabell 1). WHO anbefaler at IER-kurvene for sykdomsspesifikk dødelighet fra GBD benyttes for globale sykdomsbyrdeanalyser (WHO, 2016a), mens bruk av den lineære konsentrasjons-responskurven for naturlig død uten terskel anbefales for lokale eller europeiske sykdomsbyrde-analyser (WHO, 2013a). Det europeiske miljøbyrået (EEA) anvender den samme lineære modellen som WHO anbefaler for Europa i sine sykdomsbyrdeberegninger (EEA, 2016, 2017). Til sammenlikning benytter det europeiske sykdomsbyrdeprosjektet (EBoDE) konsentrasjons-responskurver for sykdomsspesifikk dødelighet basert på ACS CPS-II kohorten (Pope m. fl., 2002) i sine beregninger (Hänninen m. fl., 2014). Dette er også lineære kurver uten terskelverdi, men de er basert på risikoestimer fra én kohort snarere enn en metaanalyse (figur 7e viser kurven for død som følge av lungekreft).

Det amerikanske miljøbyrået (US EPA) anvender også risikoestimer fra den amerikanske ACS CPS-II kohorten i sine kvantitative helserisikovurderinger (US EPA, 2010), men fra en nyere analyse (Krewski m. fl., 2009) enn den som benyttes i EBoDE. US EPA benytter ikke en lineær kurve, men log-lineære konsentrasjons-responskurver uten terskel, både for naturlig og sykdomsspesifikke dødsfall (hjerteinfarkt, hjerte-karsykdommer og lungekreft) (figur 7f og g). Folkehelseinstituttet har gjennomført en sykdomsbyrdeanalyse for Oslo, basert på en log-lineær kurve med terskel og risiko-estimatet fra Pope m. fl. (2002) (Aasvang m. fl., 2016).

Hvilket dødelighetsmål (totalt eller sykdomsspesifikt) som inkluderes i helserisikovurderingene varierer mellom miljøene (tabell 1), og dette gjør det vanskelig å sammenlikne kurvene. I figur 8 er de fire kurvene fra tabell 1 for økt risiko for død som følge av lungekreft plottet i samme graf for sammenlikning, og det er vesentlig forskjell på disse fire kurvene. En eksponeringsfordeling basert på figur 3 er inkludert i figuren som en referanseramme for konsentrasjoner med relevans for Norge. De to kurvene uten terskelverdi basert på risikoestimene fra Pope m. fl. (2002) eller Krewski m. fl. (2009) (henholdsvis EBoDE og US EPA) ligger vesentlig høyere enn kurvene med terskelverdi (IHME og FHI). Forskyvningen mot venstre gjør at RR-estimer for en gitt $PM_{2,5}$ verdi er nesten dobbelt så høye i kurvene uten terskel. Videre ser formen på kurven (log-lineær vs. linær) ut til å ha mindre å si for størrelsen på RR-estimatet for en gitt $PM_{2,5}$ -verdi, siden EBoDE og US EPA-kurvene er svært like. Av de ulike IER-kurvene for sykdomsspesifikk dødelighet er kurven for lungekreft imidlertid den som er nærmest en lineær kurve (figur 7b-d).

For total dødelighet og dødelighet som følge av hjerte-karsykdommer er det kun to ulike kurver som benyttes, basert på risikoestimatet fra Pope m. fl. (2002), disse er derfor ikke visualisert. For total dødelighet er det lineær og log-lineær kurve uten terskel som benyttes (tabell 1), disse avviker lite fra hverandre for svevestøvkonsentrasjoner opp til $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (tilsvarende EBoDE og US EPA i figur 8). For død som følge av hjerte-karsykdommer benyttes lineær kurve uten terskel (EBoDE) og log-lineær kurve med terskel (FHI), her vil kurven som benyttes av FHI ligge vesentlig lavere på grunn av terskelen som benyttes i kurven (tilsvarende det som vises for EBoDE og FHI i figur 8).



Figur 8: Sammenlikning av kurver fra ulike kilder. Grafen viser de fire ulike kurver for risikoestimerer for dødelighet av lungekreft som benyttes av ulike miljøer i kvantitative helserisikovurderinger, og tilsvarer kurvene i figur 6 b, e, g, og h. Konfidensintervallene er utelatt for å øke lesbarheten til figuren. En eksponeringsfordelingskurve basert på fordelingen for Oslo i figur 3 er inkludert (stiplet linje) som referanse for PM_{2,5}-konsentrasjoner som er relevante for norske forhold.

4.2 Ekspertuttalelser

Ved litteratursøk og gjennomgang av publikasjoner fra de største organisasjonene ble kun to ekspertuttalelser som omhandlet formen på konsentrasjons-responskurver for årlige PM_{2,5}-konsentrasjoner og dødelighet identifisert (Roman m. fl., 2008; WHO, 2013b).

Rapporten basert på WHO-prosjektet «Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP», ble publisert i 2013. Den var basert på vurderingene til 29 eksperter innenfor ulike relevante disipliner. Linearitet og terskelverdi for konsentrasjons-responskurver var ett av de inkluderte spørsmålene. Ekspertene konkluderte med at litteraturen ikke støtter at det er en terskel i konsentrasjons-responsammenhengen for PM_{2,5} årsmiddel og dødelighet. Videre påpeker de at både lineære og log-lineære sammenhenger er vist for PM_{2,5} årsmiddel og dødelighet, og at IER-kurvene som benyttes i GBD-prosjektet også utfordrer antagelsen om lineære konsentrasjons-responskurver. De konkluderer likevel med å anbefale bruk av lineære kurver for beregninger som gjøres for Europa eller europeiske land (WHO, 2013a, 2013b).

Den andre ekspertvurderingen ble gjennomført i regi av US EPA, og inkluderte 12 canadiske og amerikanske eksperter innenfor toksikologi, medisin, epidemiologi og biostatistikk (Roman m. fl., 2008). Motivasjonen for å gjennomføre ekspertvurderingen var å få et bedre mål på usikkerheten i de kvantitative beregningene US EPA gjør med jevne mellomrom, slik at måleusikkerheten i ACS CSP II kohorten ikke var den eneste kilden til usikkerhet. I tillegg til å tallfeste risikoestimerer og usikkerhet basert på litteratur, skulle ekspertene uttale seg om formen til konsentrasjons-responskurven for årsmiddel for PM_{2,5} og dødelighet. Samtlige eksperter konkluderte med at konsentrasjons-responsfunksjonen var log-lineær i hele eksponeringsintervallet (4-30 µg/m³), men fire eksperter definerte en stykkevis log-lineær funksjon med et definert knekk-punkt på 7-16 µg/m³. Kun en av ekspertene definerte en konsentrasjons-responsfunksjon med en terskelverdi (Roman m. fl., 2008).

4.3 Enkeltstudier og multisenterstudier

De 13 vitenskapelige artiklene som analyserer data fra enkeltkohorter eller multisenterstudier med vekt på formen til konsentrasjons-responskurven er oppsummert i tabell 2, med unntak av artikkelen som tester en matematisk modell på to ulike kohorter (Nasari m. fl., 2016). Denne omtales kun i teksten. Tabell 2 finnes i en utvidet versjon, tabell V8-1, i Vedlegg 8, som også gir en beskrivelse av studiene. Data fra fire ulike kohorter fra USA og Canada er analysert (9 studier), i tillegg til en norsk kohort og en europeisk multisenterstudie og to analyser av medlemmer i det amerikanske helseforsikringsprogrammet Medicare. Nivåene av PM_{2,5} er mellom 0 og 40 µg/m³, med lavest nivåer i de canadiske kohortene og Medicare-analysene (0-20 µg/m³). De eldre studiene har mindre romlig oppløsning for PM_{2,5}-konsentrasjonen (middelverdi per by eller én modellert konsentrasjon per 10x10 km) enn de nyere studiene (én modellert konsentrasjon per 1x1 km), og det er de canadiske studiene, Medicare-analysene, den europeiske multisenterstudien og Oslo-studien som har best beskrivelse av de modellerte PM_{2,5}-konsentrasjonene.

Tabell 2 Enkeltstudier som analyserer formen til konsentrasjons-responskurver for årlig PM_{2,5}-konsentrasjon og dødelighet. Tabellen gir en oversikt over kohort-detalljer som antall deltagere, område for kohorten, eksponeringsmål (nivåer) og type dødelighet, samt de viktigste resultatene i form av hasard- eller risiko-estimat, metode benyttet for linearitetstesting (se Vedlegg 4) og kurveforløp (form og terskel). En mer detaljert versjon av tabellen som også inneholder informasjon om tidsperiode, konfunderende faktorer, statistisk modell og svakheter finnes i Vedlegg 8; tabell V8-1.

Referanse Kohort ^a (antall deltagere ^b)	Område	Eksponeringsmål PM _{2,5} ; gj. snitt ± SD, [variasjonsbredde]	Type dødelighet	Hasardratio eller risiko-estimat per 10 µg/m ³ for justert modell (95% KI)	Linearitets testing	Kurveforløp
Pope m. fl. 2002 <u>ASC CPS-II</u> (500.000)	50 stater i USA + Puerto Rico	Én verdi per by , basert på gjennomsnitt fra ulike målestasjoner for adresse ved inklusjon; 17.7 ± 3.7 µg/m ³ , [6-30 µg/m³]	Total Hjerte-lunge Lungekreft	1.06 (1.02-1.11) 1.09 (1.03-1.16) 1.14 (1.04-1.23) [PM _{2,5} gjennomsnitt av to tidsperioder (1979-83 og 1999-2000)]	Lokalt vektet glatte-funksjon	Lineær
Abrahamowicz m. fl. 2003 <u>ASC CPS-II</u> (2500 case kohort)	50 stater i USA	Én verdi per by , basert på gjennomsnitt fra ulike målestasjoner i 1979-83 for adresse ved inklusjon; 18.2 µg/m ³ , [10-25 µg/m³]	Total	-	Kvadratiske regresjons-splines (med 1-2 knuter)	Ikke-lineær , med høyere risikoestimat for 10-16 enn 16-25 µg/m ³
Krewski m. fl. 2009 <u>ASC CPS-II</u> (500.000)	48 stater i USA	Én verdi per by , basert på gjennomsnitt fra ulike målestasjoner i 1999-2000 for adresse ved inklusjon; 14.0 ± 3.0 µg/m ³ , [6-22 µg/m³]	Total Hjerte-lunge Hjerteinfarkt Lungekreft	1.13 (1.08-1.18) 1.21 (1.13-1.29) 1.48 (1.31-1.68) 1.24 (1.11-1.37) [Estimater for 5 til 15 µg/m ³ , tilsvarende estimater for 10 til 20 µg/m ³ er vesentlig lavere]	Sammenlikning av lineær og log-lineær modell	Log-lineær (supra-lineær) gir bedre tilpasning enn lineær modell

Schwartz m. fl. 2008 <u>Six cities I</u> (8000)	6 byer i USA	Én verdi per by per år, deltagere rekruttert i avgrenset område; 17.5 ± 6.8 µg/m ³ , [8-40 µg/m³]	Total	ca 1.10 (1.00-1.21) [PM _{2.5} eksponering året før død]	Penalized spline (inntil 19 knuter), lineær spline (med 1-5 knuter), gjennom-snittlige modeller	Lineær Ingen terskel
Lepeule m. fl. 2012 <u>Six cities II</u> (8000)	6 byer i USA	Én verdi per by , deltagere rekruttert i avgrenset område; 15.9 µg/m ³ , [8-40 µg/m³]	Total Hjerte-kar Lungekreft KOLS	1.14 (1.07-1.22) 1.26 (1.14-1.40) 1.37 (1.07-1.75) 1.17 (0.85-1.62) [Total: eksponering året før død, Hjerte-kar og lungekreft: eksponering 3 siste år før død, KOLS: eksponering 5 siste år før død]	Penalized spline (kubisk spline med 12 knuter)	Lineær Ingen terskel
Crouse m. fl. 2012 <u>CanCHEC 1991</u> (2.145.000)	Hele Canada	Modellert basert på satellitt data i et 10x10km² rutenett for område adresse ved inklusjon; 8.7 ± 3.9 µg/m ³ , [2-19 µg/m³]	Total Hjerte-kar Hjerteinfarkt Hjerneslag	1.10 (1.05-1.15) 1.15 (1.07-1.24) 1.30 (1.18-1.43) ^e 1.04 (0.93-1.16) [Cox PH-modell med romlige tilfeldige komponenter]	Naturlig kubisk spline (1-3 knuter)	Lineær for total død og død av hjerte-kar sykdom. Log-lineær (supra-lineær) for død av hjerteinfarkt, men ikke-lineær for død av hjerneslag.
Pinault m. fl. 2017 <u>CanCHEC 2001</u> (2.449.000)	Hele Canada	Modellert basert på målinger, areal og satellitt data i et 1x1km² rutenett for historiske årlige postnummer adresser (manglende adresser ble imputert); 7.4 ± 2.6 µg/m ³ , [0-20 µg/m³]	Total Hjerte-kar Hjerteinfarkt Hjerneslag Lungekreft KOLS m.fl.	1.18 (1.15-1.21) 1.25 (1.19-1.31) 1.36 (1.28-1.44) 1.11 (1.00-1.24) 1.16 (1.07-1.25) 1.24 (1.11-1.39)	Fleksibel matematisk model ^f	Ikke-lineær/ supra-lineær kurve for typer død unntatt lungekreft som har sub-lineær kurve under 7 µg/m ³
Pinault m. fl. 2016 <u>CCHS</u> (300.000)	Hele Canada	Modellert som i Pinault m. fl. 2017; 6.3 ± 2,5 µg/m ³ , [1-13 µg/m³]	Total Hjerteinfarkt Hjerneslag Lungekreft KOLS m.fl	1.26 (1.19-1.34) 1.29 (1.13-1.48) 1.24 (0.98-1.57) 1.17 (0.98-1.40) 1.40 (1.09-1.80)	Splines + testing av terskelverdi	Kurvens form kunne ikke bestemmes. Terskelverdi 0 µg/m ³ (+95% KI = 4.5 µg/m ³)
Shi m. fl. 2016 - (ca 1.8 millioner; Medicare medl., > 65 år)	New England (6 stater i USA)	Modellert basert på målinger, satellitt- og arealdata i et 1x1km² rutenett for postnummer adresse ved inklusjon; 8.1 ± 2.3 µg/m ³ , [0-20 µg/m³]	Total	9.3 (0.8-18.5) % [Estimater for < 10 µg/m ³ , tilsvarende estimater for hele variasjonsbredden er 7.5 (2.0-13.4) %]	Penalized spline (med fleksibelt antall knuter)	Ikke-lineær sammenheng <10 µg/m ³ . Sub-lineær kurve; tilnærmet lineær over 6 µg/m ³ , mindre effekt under 6 µg/m ³
Di m. fl. 2017 - (ca 61 millioner; Medicare medl., > 65 år)	Fastlands USA	Modellert basert på målinger, satellitt-, meteorologi og arealdata i et 1x1km² rutenett for postnummer adresse ved inklusjon; 11.0 µg/m ³ , [6-16 µg/m³] ^g	Total	1.08 (1.08-1.09) [kun PM _{2,5}]	Tynn-plate spline	Lineær , ingen terskel ned til 5 µg/m ³ . Tendens til sub-lineær kurve < 7 µg/m ³

Beelen m. fl. 2014 ESCAPE (367.000 fra 22 europeiske kohorter)	13 europeiske land	Modellert basert på arealdata og målinger for adresse ved inklusjon; 7.2 ± 31.0 µg/m ³ [3-37 µg/m³]^h	Total	1.14 (1.04-1.26)	Naturlig kubisk spline (3 knuter) og terskelverdi analyse	Lineær sammenheng, uten terskel
Næss m. fl. 2007 - (144.000, 51-90 år)	Oslo, Norge	Modellert spredning basert på utslippsdata for grunnkretsadresse ved inklusjon for 1992-95; 15 µg/m ³ , [7-22 µg/m³]	Total Hjerte-kar Lungekreft KOLS	- ⁱ 1.10 (1.05-1.16) ^j 1.07 (0.97-1.18) ^j 1.27 (1.11-1.47) ^j	Tynn-plate regresjons glatting i logistisk regresjons-modell	51-70 år ^k : Lineær sammenheng for KOLS og hjertekar, ikke-lineær med terskel for total og lungekreft. >70 år: Lineær sammenheng for alle typene død

^a Forklaring av forkortelser for kohortnavn

ASC CPS-II = American Cancer Society Cancer Prevention Study-II

Six cities = Harvard Six cities study

CanCHEC = Canadian Census Health and Environment Cohort

CCHS = Canadian Health Survey cohort

^b Rundet til nærmeste 1000

^e Separate hasardestimater ble beregnet for 5 til 10 µg/m³ og 10 til 15 µg/m³ men ikke for den justerte modellen, derfor er disse ikke oppgitt i tabellen. HR for hvert PM_{2,5}-intervall var lavere enn for hele intervallet, men høyere for 5 til 10 µg/m³ enn for 10 til 15 µg/m³

^f Fleksibel matematisk modell beskrevet av Nasari m. fl. 2016 ble benyttet til å vurdere kurveformen

^g Verdiene reflekterer henholdsvis 5 og 95 persentil, ikke minimum og maksimum

^h Verdiene reflekterer omtrentlig intervall basert på plot som viser bl.a. 10 og 90 persentilene for alle kohortene

ⁱ Risikoestimaterne for total dødelighet ble kun oppgitt for de fire eksponeringskvartilene, ikke for hele variasjonsbredden

^j Risikoestimater for yngste aldersgruppe (51-70 år) for menn, tilsvarende estimater for kvinner var henholdsvis 1.14 (1.06-1.21), 1.27 (1.13-1.43) og 1.09 (0.94-1.25). Risikoestimaterne for den eldste aldersgruppen (71-90 år) var generelt lavere enn for den yngste aldersgruppen

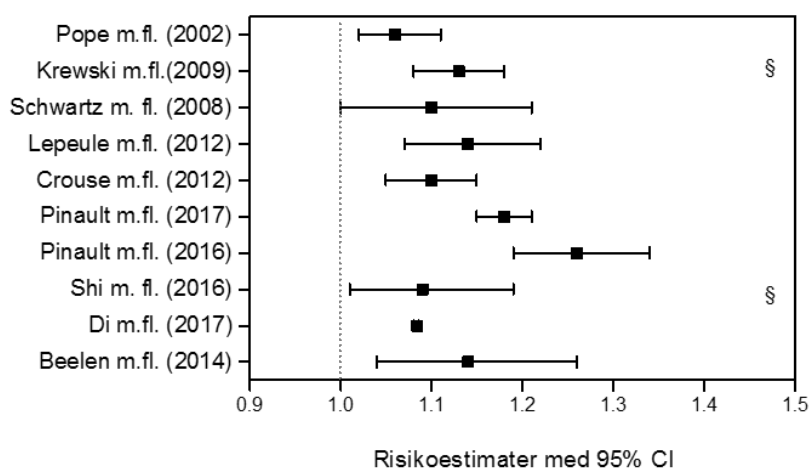
^k Resultatene av linearitetstesting er kun gjort for NO₂, og kurver for PM_{2,5} er ikke inkludert i publikasjonen

I hovedanalysene benytter de fleste studiene Cox proporsjonale hasardmodeller til å undersøke sammenhenger mellom PM_{2,5}-eksponering og dødelighet, med hasardratioen som statistisk mål. Noen studier sammenlikner også flere ulike statistiske modeller (Abrahamowicz m. fl., 2003; Crouse m. fl., 2012; Krewski m. fl., 2009; Lepeule m. fl., 2012). Det er imidlertid forskjeller på hvordan studiene tester lineariteten eller formen til konsentrasjons-responskurvene (tabell 2). Den vanligste metoden er å sammenlikne en lineær og en ikke-lineær modell (vanligvis en form for splines-modell) når det gjelder hvor godt modellene kan tilpasses datasettet. I tillegg er det to studier som benytter en mer fleksibel matematisk modell til å undersøke formen til konsentrasjons-responskurven, denne tillater at kurven kan ha mange ulike former. Se Vedlegg 4 for en mer utfyllende forklaring av disse statistiske metodene.

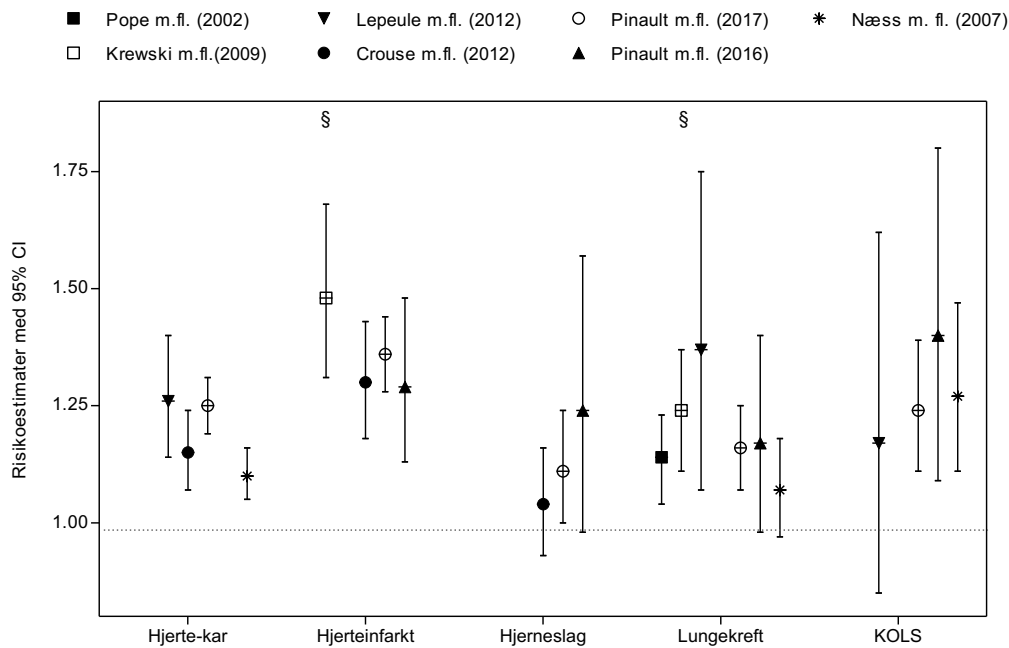
For to av kohortene konkluderer de nyere analysene med at det er en ikke-lineær sammenheng mellom PM_{2,5}-eksponering og ulike former for dødelighet (Krewski m. fl., 2009; Nasari m. fl., 2016; Pinault m. fl., 2017), mens de eldre analysene konkluderer med at det er en lineær sammenheng (Crouse m. fl., 2012; Pope m. fl., 2002). Motsatt konkluderer begge analysene av Six cities-kohorten med en lineær sammenheng (Lepeule m. fl., 2012; Schwartz m. fl., 2008). Dette er imidlertid en betydelig mindre kohort enn de andre med 8000 i motsetning til over 500 000 deltagere.

Konklusjonen om at sammenhengen er lineær støttes imidlertid av de nyere analysene av Medicare-populasjonene som også viser lineære sammenhenger ned til 6-7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, og så en redusert risiko, altså en sub-lineær kurve (Di m. fl., 2017; Shi m. fl., 2016). Den europeiske multisenterstudien ESCAPE konkluderer også med at sammenhengen mellom årlig $\text{PM}_{2,5}$ -konsentrasjon og dødelighet er lineær (Beelen m. fl., 2014a). Videre peker den norske analysen av en befolkning i Oslo mot en lineær sammenheng med risiko for dødelighet av KOLS og hjerte-karsykdommer, mens kurvene for totaldødelighet og dødelighet som følge av lungekreft var ikke-lineære og hadde terskelverdier (Næss m. fl., 2007). Det er imidlertid kun kurver for NO_2 som vises i publikasjonen, ikke kurver for $\text{PM}_{2,5}$.

Det er vesentlig variasjon i hasard- eller risikoestimatene mellom de ulike studiene, f.eks. varierer estimatet for total dødelighet mellom 1,06 og 1,26 (tabell 2). Det er likevel overlapp mellom risikoestimatene fra mange av studiene (figur 9). Risikoestimatet fra den europeiske multisenterstudien ESCAPE overlapper med estimatene fra de fleste av de amerikanske og canadiske studiene når usikkerheten regnes med i form av 95 % konfidensintervallet. I de studiene som rapporterer risikoestimer for både total og sykdomsspesifikk dødelighet, er risikoestimatene for sykdomsspesifikk dødelighet ofte høyere enn estimatene for total dødelighet (tabell 2). Hvilken sykdomsspesifikk dødelighet som har det høyeste risikoestimatet varierer imidlertid mellom studiene, men når alle studiene sees under ett er tendensen at de høyeste estimatene oppgis for dødelighet som følge av hjerteinfarkt, deretter følger lungekreft og KOLS (figur 10).



Figur 9: Risikoestimer for total dødelighet fra enkeltstudier. Grafen viser risikoestimatene for enkeltstudier fra tabell 2. Risikoestimatet fra Abrahamowicz m. fl. (2003) er ikke inkludert fordi dette bare er omtrentlig. § indikerer risikoestimat for et mindre intervall av $\text{PM}_{2,5}$ -konsentrasjoner (se tabell 2). Merk at risikoestimatet for Shi m. fl. (2016) er for område og ikke individ, det betyr at dataene i modellen beskriver antall dødsfall i en befolkning istedenfor dødsfall på individnivå.

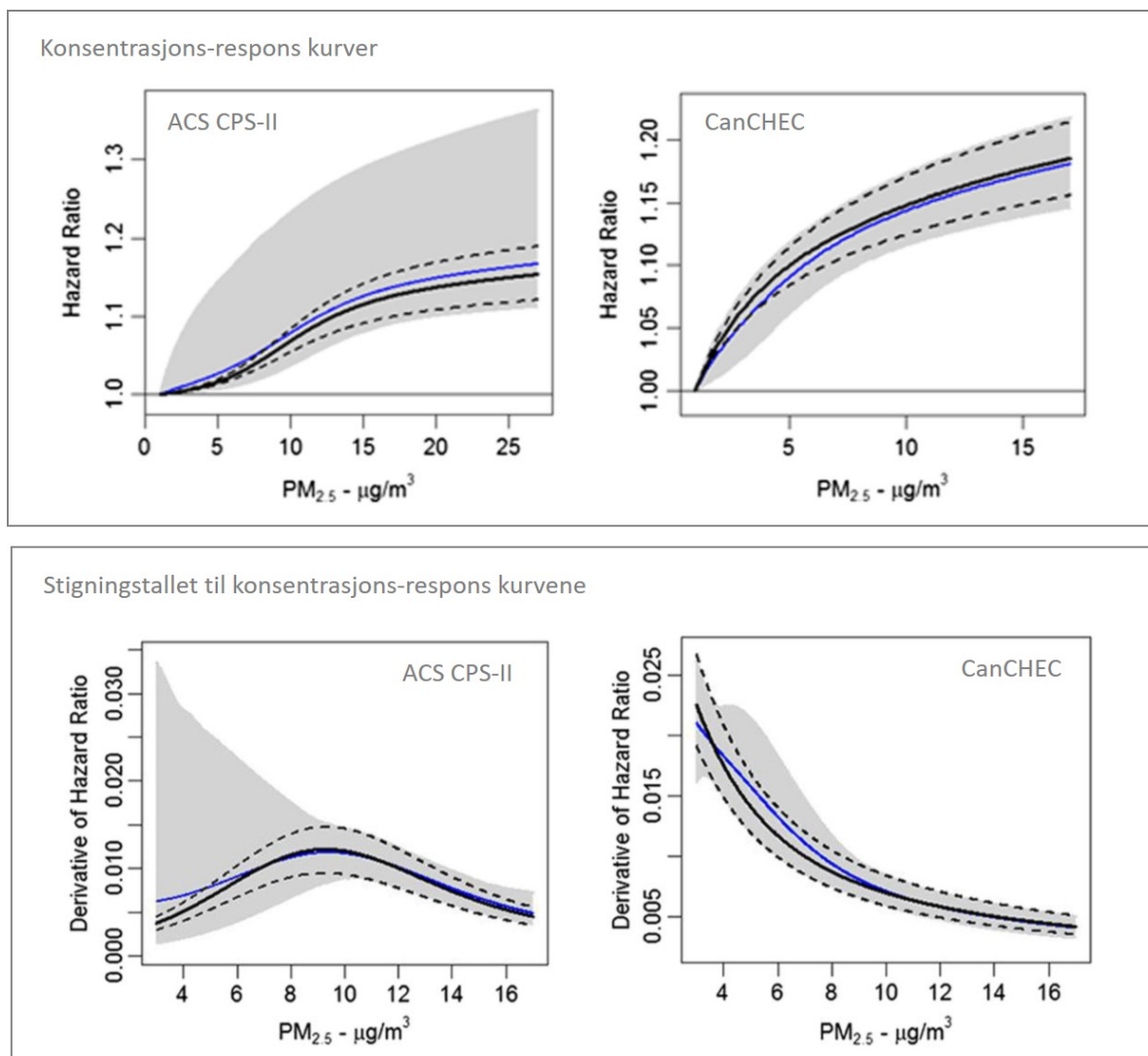


Figur 10: Risikoestimer for sykdomsspesifikk dødelighet fra enkeltstudier. Grafen viser risikoestimatene for enkeltstudier fra tabell 2, men død som følge av hjerte-lunge sykdom er ikke inkludert fordi dette bare var inkludert i to studier. § indikerer risikoestimat for et mindre intervall av PM_{2,5}-konsentrasjoner (se tabell 2). Studier som beskriver samme kohort er indikert med samme symbol i grafen, altså er studier fra ulike årstall markert med åpne eller lukkede symboler av samme form.

Den mer fleksible matematiske modellen fra Nasari m. fl. (2016) ble tilpasset data fra to ulike kohorter, ACS CPS-II og CanCHEC, de to største kohortene fra henholdsvis USA og Canada (også analysert i Pope m. fl. 2002, Krewski m. fl. 2009, Crouse m. fl. 2012, Pinault m. fl. 2017). For begge kohortene ble konsentrasjons-responskurvene ikke-lineære (se figur 11 øvre del). Det var imidlertid stor forskjell på formen til konsentrasjons-responskurvene for de to kohortene, særlig for lave konsentrasjoner. Kurven fra CanCHEC-kohorten hadde en klar supra-lineær form med økende stigningstall for avtagende konsentrasjoner (<15 µg/m³), mens ACS CPS-II kurven hadde en sub-lineær form med synkende stigningstall for avtagende konsentrasjoner (<10µg/m³) (figur 11 nedre del; Nasari m. fl. 2016). En faktor som kan bidra til de store ulikhetene i konsentrasjons-responskurvene for de to kohortene er de store forskjellene i beregningen av PM_{2,5}-konsentrasjonene, modellering per 10 x 10 km² for CanCHEC versus middelværdi per by for ACS CPS-II. Ulike eksponeringsfordelinger i de to kohortene kan også ha bidratt; det var flere mennesker som ble utsatt for lave PM_{2,5}-konsentrasjoner i CanCHEC-studien enn i ACS CPS-II. Nasari m. fl. (2016) foreslår å benytte disse fleksible matematiske konsentrasjons-responsmodellene i fremtidige meta-analyser for å ta høyde for ikke-lineære sammenhenger mellom PM_{2,5}-eksponering og dødelighet i enkeltkohortene.

Det er verdt å merke seg at alle studiene som undersøker konsentrasjons-respons-sammenhengen mellom langtidseksponering for PM_{2,5} og dødelighet har svakheter, både når det gjelder eksponeringsberegninger og konfunderende faktorer (Vedlegg 8 og tabell V8-2). Generelt sett er det bedre kvalitet på eksponeringsberegningene for de nyere studiene (etter 2014) og konfunderende områdevariabler inkluderes også i de nyere studiene (etter 2014, samt Crouse m. fl. 2012 og Næss m. fl. 2007). På den annen side er det flere mangler i korrigerende av konfunderende faktorer på individnivå for de nyere

studiene (etter 2012). Et eksempel på dette er røyking, som påvirker de samme helsevirkningene som svevestøv. Hvis det ikke korrigeres for røyking i de statistiske analysene, kan det føre til at sammenhengen mellom svevestøvseksponering og dødelighet blir overestimert. Det er bare ACS-CSP II og ESCAPE-studiene som inkluderer tilfredsstillende informasjon om røyking (Abrahamowicz m. fl., 2003; Beelen m. fl., 2014a; Krewski m. fl., 2009; Pope m. fl., 2002). Hvis man skal trekke frem noen studier som 'gode' må det være de som har god eksponeringsberegning og få begrensninger i konfunderende faktorer, slik som Beelen m.fl. 2014 og Pinault m.fl. 2016, selv om disse også har vesentlige mangler når det gjelder konfunderende faktorer.



Figur 11: Eksempler på ikke-lineære konsentrasjons-responskurver og stigningstallet deres. De to øverste grafene viser konsentrasjons-responskurvene for årlig $PM_{2.5}$ og total dødelighet for de største kohortene fra USA (ACS CSP-II) og Canada (CanCHEC) ved tilpasning av den fleksible modellen beskrevet av Nasari m. fl. (2016). Grafene viser den optimale modellen (svart linje) med usikkerhetsestimater (stiplet svart linje), det er altså dette som er de endelige modellene. I tillegg vises et sannsynlighetsvektet gjennomsnitt av alle de testede kurvene (blå linje) med usikkerhetsestimater (grått skravert felt). De to nederste grafene viser stigningstallet for kurvene over. Alle grafene er hentet fra Nasari m. fl. (2016).

Mønsteret med at nye analyser konkluderer med ikke-linearitet, i motsetning til eldre analyser av samme kohort, kan tyde på at valg av metode for å teste linearitet eller formen på konsentrasjons-responskurven har betydning for konklusjonen. Hvis linearitet vurderes ved å sammenlikne en lineær og en ikke-lineær modell, og det ikke er nok fleksibilitet i den ikke-lineære modellen, kan den lineære kurven likevel gi best tilpasning til dataene (Pinault m. fl., 2017). De studiene som konkluderer med lineære sammenhenger benytter ulike former for splines når lineariteten testes, jo færre knuter modellen inkluderer jo mindre fleksibel er modellen. I de nyere analysene av Medicare-populasjonene benyttes splines-modeller som er fleksible, men likevel ser sammenhengen ut til å være lineær for et større intervall. Dette tyder på at det også er andre faktorer som påvirker formen til konsentrasjons-responskurvene, slik som kohortdeltagernes egenskaper (f.eks. alder) og hvordan $PM_{2,5}$ -konsentrasjonen bestemmes.

Når det gjelder hvordan helsevirkningen påvirker formen på konsentrasjons-responskurven, er det generelt liten forskjell mellom kurvene for total dødelighet og sykdomsspesifikk dødelighet eller mellom de ulike typene sykdomsspesifikk dødelighet innad i hver studie (tabell 2). Unntaket er for CanCHEC 1991 som rapporterte en log-lineær sammenheng mellom $PM_{2,5}$ -konsentrasjoner og død av hjerteinfarkt, ikke-lineær for død av hjerneslag, mens den var lineær for total dødelighet og død av hjerte-karsykdom (Crouse m. fl., 2012). Tilsvarende fant den norske studien en terskelverdi kun for risiko for total dødelighet og dødelighet som følge av lungekreft. Hovedsakelig er det likevel mellom de ulike studiene at det rapporteres om størst forskjell på kurveformene for relasjonen mellom konsentrasjon og respons, ikke innenfor de enkelte studiene.

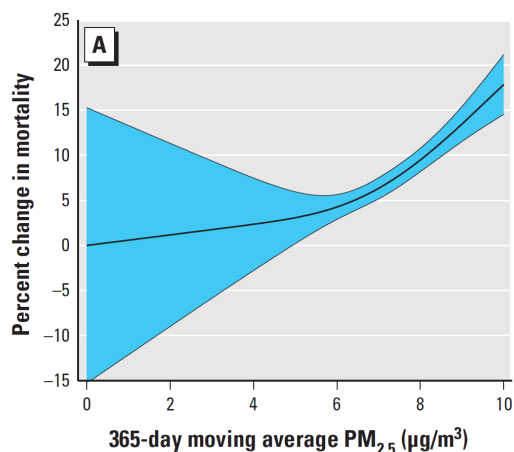
4.4 Oppsummerende vurdering

4.4.1 Bruk av terskelverdi i konsentrasjons-responskurven

Av de 13 enkeltstudiene som ble identifisert, gjorde kun fem spesifikke tester for å undersøke om konsentrasjons-responskurven for årlig $PM_{2,5}$ og dødelighet hadde en terskelverdi. Fire konkluderte med at kurven ikke hadde en terskelverdi, mens den norske studien viste at det kunne være en terskel for total dødelighet og dødelighet av lungekreft (Tabell 2). Tre internasjonale miljøer anbefalte å benytte kurver uten terskel (Tabell 1), i tråd med de to ekspertvurderingene fra samme miljø (kapittel 4.2). Motsatt har det globale sykdomsbyrdeprosjektet (GBD) inkludert en teoretisk terskelverdi (TMREL) som er basert på de laveste rapporterte eksponeringsnivåene i enkeltstudiene i IER meta-analysen. Denne terskelverdien reflekterer usikkerheten i datagrunnlaget for de laveste konsentrasjonene.

Når konsentrasjons-responskurver benyttes i beregninger er det vanlig å beskrive usikkerheten i kurven ved hjelp av den samme matematiske kurven, bare at kurven er basert på konfidensintervallet istedenfor gjennomsnittsverdien. Konsekvensen av dette er at usikkerheten i konsentrasjons-responskurven vil avta med avtagende $PM_{2,5}$ -nivåer (figur 7 og 11). Hvis usikkerheten i kurven derimot beregnes for en enkelt-studie, vil risikoestimatene vanligvis øke for de laveste konsentrasjonene (figur 12), men dette vil også avhenge av hvilken matematisk modell som benyttes. Årsaken til den høye usikkerheten for de lave konsentrasjonene er at det vanligvis er en mye mindre del av befolkningen som utsettes for lave enn for høye konsentrasjoner. Dessuten er det knyttet større usikkerhet til modelleringen av lave enn av høyere konsentrasjoner.

I IER-kurvene er TMREL-verdier innført som en matematisk løsning som inkluderer usikkerheten i konsentrasjons-responskurven for de laveste konsentrasjonene ved å rett og slett å utelukke disse fra beregningene. En liknende løsning ble benyttet i en sykdomsbyrdeanalyse gjort for Oslo (Aasvang m. fl., 2016), der en teoretisk terskelverdi på $4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ble benyttet basert på at dette var de laveste målte verdiene av $\text{PM}_{2.5}$ i befolkningen.



Figur 12: Eksempel på konsentrasjons-responskurve med høy usikkerhet for lave $\text{PM}_{2.5}$ -konsentrasjoner. Figuren viser konsentrasjons-responskurven fra New England-studien for årlig $\text{PM}_{2.5}$ -konsentrasjon og total dødelighet for individer med årsmiddel under $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Det blå området gjenspeiler 95 % konfidensintervallet, som øker dramatisk i størrelse for de laveste konsentrasjonene. Figuren er hentet fra Shi m. fl. (2016).

4.4.2 Formen på konsentrasjons-responskurven

Konsentrasjons-responskurvene som benyttes eller anbefales av de største internasjonale miljøene er både lineære og ikke-lineære (Tabell 1). Tilsvarende viser enkeltstudiene at konsentrasjons-responskurvene for årlig gjennomsnitt av $\text{PM}_{2.5}$ -konsentrasjoner og dødelighet kan ta mange ulike former, inkludert lineær, supra-lineær (log-lineær) og sub-lineær (Tabell 2). For enkeltstudiene kan det se ut til å være en tendens mot at flere av de nyere studiene viser en ikke-lineær sammenheng mellom årlig $\text{PM}_{2.5}$ og dødelighet, men både kohorten (dvs forskjeller i eksponeringsnivå, underliggende sykdomsrisiko etc.), eksponeringsmodellering og statistisk metode for test av linearitet ser ut til å kunne påvirke formen på kurven. Dette gjør det svært vanskelig å konkludere når det gjelder kurveformen, og det er sannsynlig at det ikke finnes en 'sann' konsentrasjons-responskurve som gjelder for alle befolkninger, men at befolknings-spesifikke konsentrasjons-responskurver er å foretrekke.

Både GBD og US EPA bruker ikke-lineære konsentrasjons-responskurver. US EPA bruker kun kurver basert på de byene de inkluderer i de kvantitative helserisikovurderingene sine, mens GBD inkluderer alle relevante studier i sine årlige oppdateringer av IER-kurvene. Både WHO og EBoDE anbefaler lineære kurver for europeiske beregninger. WHO argumenterer med at konsentrasjonene som måles i Europa ser ut til å være i den mer lineære delen av kurven. Konsentrasjonene i den europeiske multisenterstudien ESCAPE og de største amerikanske kohortene er imidlertid innenfor det samme intervallet (ca 5 til $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$), så forskjeller i eksponeringsnivå bør nok ikke benyttes som argument for bruk av konsentrasjons-responskurver med ulik form i Europa og USA. Det er også interessant å merke seg at både EBoDE og US EPA benytter kurver basert på samme enkelkohort (ACS-CPS II) i sine kvantitative helserisikovurderinger, men altså med ulik kurveform.

Totalt sett er det ikke konsensus i litteraturen om formen på konsentrasjons-responskurven for årsgjennomsnittet av $PM_{2,5}$ -konsentrasjonen og dødelighet, og denne ser ut til å avhenge av både kohorten som analyseres og statistisk modell. Siden formen på konsentrasjons-responskurver ser ut til å kunne variere mellom ulike kohorter eller befolkninger, vil det være nødvendig å gjennomføre flere og mer omfattende studier for norske befolkninger for å bestemme formen på konsentrasjons-responskurver for Norge. Bruk av 'feil' konsentrasjons-responskurve i en helserisikovurdering kan medføre en over- eller underestimering av risikoen (se kapittel 6.3.3 for mer utfyllende diskusjon).

4.4.3 Størrelsen på risikoestimatene

Størrelsen på risikoestimatene for total og sykdomsspesifikk dødelighet som rapporteres i enkeltstudiene viser en vesentlig grad av variasjon (tabell 2 og figur 9 og 10). Videre er risikoen for total dødelighet ofte lavere enn for sykdomsspesifikk dødelighet. Når det gjelder dødelighet som følge av ulike typer sykdommer er det død som følge av hjerteinfarkt som vanligvis har de høyeste risikoestimatene, deretter følger død som følge av lungekreft og KOLS (tabell 2 og figur 10).

For de internasjonale og nasjonale rapportene er det vanskeligere å sammenlikne størrelsen på risikoestimatene, hovedsakelig fordi de ulike miljøene omtaler ulike helsevirkninger (total eller sykdomsspesifikk dødelighet). Sammenlikning av de fire kurvene for død som følge av lungekreft (figur 8) viser imidlertid at bruk av teoretisk terskelverdi ser ut til å ha større innflytelse på RR-estimatene for en gitt $PM_{2,5}$ -konsentrasjon enn hvilken kilde risikoestimatet baseres på.

5 Konsentrasjons-responskurver for andre eksponeringer og helsevirkninger

For å avgrense rapportens omfang inkluderes kun konsentrasjons-responskurver for andre eksponeringsmål (f.eks. korttidseksponering for PM₁₀) og andre helsevirkninger (f.eks. sykehusinnleggelseser for kardiovaskulære sykdommer) basert på rapporter fra de nasjonale og internasjonale helseorganisasjonene fra de siste 10 årene. Deretter gjøres en kort vurdering av kurvene fra de ulike rapportene.

5.1 Internasjonale og nasjonale rapporter

Vi har i det foregående diskutert konsentrasjons-responsforløpet for langvarig eksponering for PM_{2,5} og total og sykdomsspesifikk dødelighet. For en fullstendig helserisikovurdering av luftforurensning bør både sykkelighet og dødelighet inkluderes samt andre svevestøvkomponenter og eventuelt andre tidsmidlinger. Et kritisk spørsmål er derfor om en kan angi tilsvarende konsentrasjons-responskurver for andre typer eksponeringer og/eller helsevirkninger. Dette gjelder både kortvarig eksponering for PM_{2,5}, samt kortvarig og langvarig eksponering for PM₁₀, i tillegg til andre typer helsevirkninger enn dødsfall, slik som sykkelighet (f.eks. hjertekar- og luftveissykdom) eller grad av plage. Nedenfor er det gitt en kort oppsummering av hvilke eksponeringer og helsevirkninger de største fagmiljøene anbefaler eller benytter i helserisikovurderinger når det gjelder PM_{2,5} og PM₁₀. For å avgrense omfanget av rapporten er det ikke gjort egne litteratursøk for å identifisere enkeltstudier som beskriver disse sammenhengene (se kapittel 3). Det er heller ikke gjort en egen vurdering av om dataene som kurvene i tabell 3 er basert på er gode nok for lave konsentrasjoner. Det er derimot antatt at kunnskapsgrunnet for kurven ned til angitt terskel er vurdert av organisasjonene som presenterer eller benytter kurvene.

WHO Europe har initiert flere prosjekter (f.eks. «*Health risks of air pollution in Europe*» (HRAPIE) og «*Environmental Burden of Disease in Europe*» (EBoDE) (WHO, 2009)) for å vurdere helserisiko som følge av luftforurensning og andre miljøpåvirkninger. Et viktig mål med disse prosjektene har vært å vurdere kunnskapsbaserte konsentrasjons-responsammenhenger som grunnlag for å kvantifisere helsevirkninger.

I WHO-rapporten HRAPIE anbefaler ekspertene å inkludere årlige PM_{2,5}-konsentrasjoner og dødelighet (tabell 1) og sykkelighet, samt korttidseksponering for PM_{2,5} og ulike typer sykkelighet (tabell 3). Alle kurvene er lineære uten terskel. Det er derimot ikke alle disse konsentrasjons-responskurvene som inkluderes i sykdomsbyrdeberegninger eller nyttekostnadsvurderinger. En av grunnene kan være at det ikke finnes data med god nok kvalitet for de befolkningene som skal vurderes, det kan altså være mangelfulle opplysninger om f.eks. forekomst av ulike typer sykdommer eller tapte arbeidsdager som gjør at disse kurvene ikke benyttes i beregninger. I tillegg vil beregningene basert på flere av konsentrasjons-responskurvene antageligvis overlappe, f.eks. vil trolig både tapte arbeidsdager og dager med aktivitetsbegrensninger i stor grad fanges opp av sykehusinnleggelseser som følge av hjertekar- og luftveissykdommer. Ved en summering av disse vil man derfor trolig overestimere konsekvensene av sykkelighet som følge av eksponering for luftforurensning.

Tabell 3: Oversikt over konsentrasjons-responskurver for andre eksponeringer og helsevirkninger. Tabellen inkluderer andre eksponeringer og helsevirkninger enn langtidseksponering for PM_{2,5} og dødelighet som dekkes av tabell 1. Merk at alle miljøene i tabellen også inkluderer langtids-eksponering for PM_{2,5} og dødelighet i sine kvantitative beregninger. Tabellen viser miljø, referanse, eksponering, type helsevirkning og kurveforløp (form og terskel). Referanser til originallitteraturen som risikoestimatene er basert på, kan finnes i rapportene fra de respektive miljøene (se kolonne 2).

Miljø	Formål [referanse]	Eksponering	Type helsevirkning	Hasard eller risikoestimat per 10 µg/m ³ (95 % KI)	Kurveforløp
WHO Europe/EEA	Kunnskapsoppsummering og anbefaling for kvantitative risikovurderinger for Europa [WHO 2013a] [EEA 2016; EEA 2017]	PM _{2,5} døgnmiddel	Total dødelighet Sykehusinnleggelse hjerte-kar Sykehusinnleggelse luftveissykd.	1.01 (1.00-1.02) 1.01 (1.00-1.01) 1.02 (0.01-1.04)	Lineær uten terskel
		PM _{2,5} 2 uker	Dager med aktivitetsbegrensning Tapte arbeidsdager (20-65 år)	1.05 (1.04-1.05) 1.05 (1.04-1.05)	Lineær uten terskel
		PM ₁₀ årsmiddel	Spedbarnsdødelighet (1-12 måneder) Bronkitt hos barn (6-18 år) Bronkitt hos voksne (>18 år)	1.04 (1.02-1.07) 1.08 (0.98-1.19) 1.12 (1.04-1.19)	Lineær uten terskel
		PM ₁₀ døgnmiddel	Astmasymptomer hos astmatikere (5-19 år)	1.03 (1.01-1.05)	Lineær uten terskel
GBD/IHME [□]	Globale sykdomsbyrde beregninger [IHME 2017] [WHO 2016b]	PM _{2,5} årsmiddel	Hjerteinfarkt Hjerneslag KOLS Lungekreft Luftveisinfeksjon i nedre del	-	Ikke-lineær med terskel (TMREL)
EBoDE	Regionale sykdomsbyrde beregninger for 6 land i Europa [Hänninen m. fl. 2014]	PM _{2,5} årsmiddel	Hjerte-lunge sykdom (> 30 år) Lungekreft (> 30 år) Kronisk bronkitt (> 27 år) Reduksjon i aktivitetsdager (15-64år)	1.08 (1.02-1.13) 1.12 (1.04-1.20) -* 0.9 (0.79-1.01)	Lineær uten terskel
US EPA	Kvantitativ amerikansk helseisiko-vurdering for å fastsette grenseverdier [US EPA 2010]	PM _{2,5} døgnmiddel	Naturlig død Hjertekar dødelighet Respiratorisk dødelighet Sykehusinnleggelse hjerte-kar Sykehusinnleggelse luftveissykd.	-**	Log-lineær uten terskel
FHI [#]	Regional sykdomsbyrde beregning for Oslo [Aasvang m.fl. 2016]	PM _{2,5} årsmiddel	Sterk plage		Sigmoid
		PM ₁₀ døgnmiddel	Total dødelighet	1.08 (1.06-1.10)	Lineær med terskel på 10 µg/m ³

□ For globale sykdomsbyrde beregninger anbefaler WHO bruk av ikke-lineære IER-kurver

FHI presenterer hvert år også GBD-resultatene for Norge basert på de ikke-lineære IER-kurvene

* Risikoestimer er kun oppgitt som enhetsrisiko (unit risk) og inkluderes derfor ikke i tabellen

** Risikoestimatene er oppgitt i originallitteraturen referert i US EPA 2010

Det europeiske miljøbyrået (EEA) baserer seg også på kurvene fra HRAPIE. I sine årlige rapporter om luftkvalitet og sykdomsbyrde som følge av luftforurensning i Europa, gjøres det imidlertid kun beregninger for langtidseksponering for $PM_{2,5}$ og dødelighet (for tidlig død og tapte leveår). Det europeiske sykdomsbyrde-prosjektet (EBoDE) benytter også lineære kurver uten terskel, men de har valgt å inkludere andre mål på sykkelighet og basere seg på andre risikoestimerer enn dem som anbefales i HRAPIE-prosjektet (tabell 3).

I GBD-studien (IHME) inkluderes kun eksponering for årsmidlet $PM_{2,5}$ i beregningene. I tillegg til sykdomsspesifikk dødelighet (tabell 1), estimeres også helsetapet for de samme sykdommene forut for død, dvs. hjerteinfarkt, hjerneslag, lungekreft, nedre luftveisinfeksjoner og KOLS (tabell 3). For å beregne helsetapet fra en gitt sykdom, benyttes den samme ikke-lineære integrerte eksponerings-responsfunksjonen som benyttes for dødelighet av samme sykdom (tabell 1). Når WHO presenterer sykdomsbyrde-estimerer globalt, baserer de seg på konsentrasjons-responskurvene fra GBD-studien.

US EPA har benyttet konsentrasjons-responsfunksjoner for kortvarig eksponering (døgnmiddel) for $PM_{2,5}$ for flere helsevirkninger i sine kvantitative helserisikovurderinger, inkludert naturlig og sykdomsspesifikke dødsfall og sykehusinnleggelses/-besøk for sykdommer i hjertekar-systemet og luftveiene (US EPA, 2010). US EPA bruker risikoestimerer fra en rekke amerikanske studier (se kilder i US EPA rapporten) til å lage log-lineære konsentrasjons-responskurver uten terskel (US EPA, 2010). De bruker data fra spesifikke områder i USA, og dette er hovedsakelig risikoestimerer fra enkeltkohorter snarere enn meta-analyser. I US EPA-rapporten er det også gjort en vurdering av grovfraksjonen ($PM_{10-2,5}$). Fordi det var vesentlige svakheter i de amerikanske studiene som var gjennomført, ble det ikke gjort en kvantitativ risikovurdering for $PM_{10-2,5}$.

Senter for sykdomsbyrde ved FHI har årlig presentert sykdomsbyrdeestimatene fra GBD-studien for Norge, altså basert på IHMEs ikke-lineære IER-kurver. I tillegg har avdeling for luft og støy gjennomført egne sykdomsbyrdeberegninger for Oslo, for luftforurensning, hvor sterk plage på grunn av luftforurensning ble inkludert som et mål på sykkelighet (sigmoid (S-formet) kurve, tabell 3) i tillegg til dødelighet som følge av årsmidlet $PM_{2,5}$ (log-lineær kurve, tabell 1). Dødelighet som følge av korttidseksponering for PM_{10} (døgnmiddel) ble også vurdert (lineær kurve, tabell 3), men ikke summert med dødelighet som følge av langtidseksponering for $PM_{2,5}$, da dette ville ført til en overestimering av total sykdomsbyrde.

5.2 Oppsummerende vurdering

Det er relativt stor variasjon i hvilke konsentrasjons-responskurver som benyttes av de ulike internasjonale og nasjonale miljøene for $PM_{2,5}$ og PM_{10} , både når det gjelder utvalget av eksponeringer og helsevirkninger og når det gjelder kurveforløpet (tabell 3). De fleste kurvene som benyttes eller anbefales av de største nasjonale og internasjonale miljøene er lineære uten terskel. Unntakene er de ikke-lineære integrerte eksponerings-responskurvene (IER) som benyttes i det globale sykdomsbyrdeprosjektet, de log-lineære kurvene som benyttes av US EPA og en sigmoid (S-formet) kurve som har vært benyttet av FHI.

For globale sykdomsbyrdeberegninger er variasjonsbredden i eksponeringen stor, med konsentrasjoner over $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for årlig $PM_{2,5}$ i de mest forurensede landene, mens konsentrasjonene i vestlige land generelt sett er under $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for årlig $PM_{2,5}$ (IHME, 2018). Dette gjør at konsentrasjons-responskurvene som skal benyttes må dekke et større intervall av konsentrasjoner for globale enn regionale beregninger, og stiller krav til at det finnes relevante studier fra hele intervallet (f. eks. opp til $> 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for årlig $PM_{2,5}$).

Dette gjenspeiles i at det er færre eksponeringer og helsevirkninger som inkluderes i de globale helserisikovurderingene enn i de regionale (tabell 3).

For intervallet av svevestøvkonsentrasjoner som reflekterer den globale variasjonsbredden finnes det ikke alltid data for sykелighet. IER-kurvene som benyttes av GBD er basert på befolknings-studier som beskriver risiko for enten dødelighet eller utvikling av sykdom (insidens). Den samme kurven benyttes altså i sykdomsbyrdeberegningene for både dødelighet og sykелighet. Motsatt benytter WHO Europe, US EPA og FHI kurver basert på studier om f.eks. sykehusinnleggelseser, astmasymptomer, tapte arbeidsdager eller grad av plage for å inkludere sykелighet i sine regionale beregninger (tabell 3).

De ulike konsentrasjons-responskurvene har ikke nødvendigvis samme form, og det er uvisst i hvilken grad kurver basert på dødelighet og utvikling av sykdom gjenspeiler kurver basert på studier som beskriver de andre sykелighetsmålene (sykehusinnleggelseser etc.). Forskjellen i variasjonsbredden i eksponeringen mellom globale og regionale beregninger er antagelig også medvirkende årsak til at GBD benytter ikke-lineære kurver, i motsetning til de lineære kurvene som anbefales av de fleste andre miljøene.

For andre eksponeringsmål for svevestøv, slik som andre størrelsesfraksjoner ($PM_{2,5-10}$, $PM_{0.1}$) eller spesielle typer svevestøv (f. eks. 'svart karbon') finnes det færre studier, og det anbefales derfor at disse hovedsakelig inkluderes i beregninger for å gjøre sensitivitets-analyser (WHO, 2013b). Derimot finnes det nok kunnskap om andre typer luftforurensning, som de to gassene ozon og NO_2 , til å anbefale konsentrasjons-responskurver, samt inklusjon av disse eksponeringene i kvantitative helserisikovurderinger (Héroux m. fl., 2015; WHO, 2013a). Det er imidlertid viktig å merke seg at det er fare for at konsekvensene av luftforurensning overestimeres når flere ulike typer forurensning inkluderes i beregningene (Héroux m. fl., 2015).

6 Oppsummerende diskusjon og konklusjon

Den innhentede informasjonen om konsentrasjons-responskurver for eksponering for svevestøv (PM_{2,5} og PM₁₀) og ulike helsevirkninger diskuteres med hensyn til begrensninger og anvendelse i fire delkapitler. Deretter konkluderes det basert på diskusjonen.

Merk at i delkapitlene nedenfor omtales ofte terskelverdi og kurveformen hver for seg i diskusjonen av konsentrasjons-responskurvene. Dette gjenspeiler strukturen benyttet i kapittel 4. Årsaken til at disse to kurveaspektene omtales separat er at det generelt er mer enighet om terskelverdier enn kurveform.

Det er vanlig praksis hos de internasjonale og nasjonale helseorganisasjonene å benytte 'konstruerte' kurver. Da konstrueres en kurve med ønsket kurveforløp (form og terskelverdi) basert på det mest relevante risikoestimatet (se kapittel 1 og Vedlegg 7). Den innledende vurderingen av kunnskapsgrunnlaget for henholdsvis kurveforløp og risikoestimat gjøres gjerne uavhengig av hverandre og basert på ulike typer studier. Tilsvarende omtales kurveforløp og risikoestimat gjerne i separate avsnitt i diskusjonen nedenfor.

Terskelverdi, kurveform og risikoestimat er altså tre ulike størrelser som påvirker hvordan en konsentrasjons-responskurve ser ut.

6.1 Hvilke kurver er best egnet til bruk i kvantitative helserisikovurderinger?

6.1.1 Meta-analyser versus enkeltkohorter

En stor ulempe med kurver eller risikoestimer som stammer fra én kohort er at de ikke tar høyde for eventuelle negative studier, altså studier som ikke viser signifikante sammenhenger mellom svevestøvseksponering og helsevirkninger. Tilsvarende er en av de største fordelene med meta-analyser at disse inkluderer både positive og negative studier, d.v.s. både studier som finner statistisk signifikante sammenhenger og de som ikke gjør det. I tillegg er kurvene eller risikoestimatene basert på mange ulike befolkninger. Publikasjonsskjevhet, altså at det er lettere å få publisert studier som viser statistisk signifikante sammenhenger, bidrar til at det ofte er en overvekt av studier som viser slike sammenhenger. I meta-analyser kan man også korrigere for slik publikasjonsskjevhet ved hjelp av statistiske metoder (Coburn og Vevea, 2015). Alle disse faktorene bidrar til at meta-analyser kan gi mer representativ eller allmenngyldig informasjon.

Kurveformen

I meta-analyser av kohortresultater inkluderes vanligvis et risikoestimat for hver av kohortene som oppfyller kriteriene, og dette relateres til gjennomsnittskonsentrasjonen av svevestøv i den enkelte kohorten (se f.eks. plotting av IER-kurven i Burnett m. fl. 2014). Informasjon om de laveste konsentrasjonene vil da ikke inkluderes i selve meta-analysen. I f.eks. kohortstudien til Pope m. fl. (2002) er variasjonsbredden for svevestøvkonsentrasjonene 6 til 30 µg/m³, mens gjennomsnittet er ca. 18 µg/m³ (tabell 2). I en eventuell meta-analyse vil risikoestimatet ofte relateres til gjennomsnittskonsentrasjonen, og informasjon om sammenhengen mellom risiko og konsentrasjoner fra 6 til 18 µg/m³ vil ikke inkluderes i analysene. Konfidensintervallet til risikoestimatet, som gjenspeiler usikkerheten, inkluderes vanligvis i meta-analysen, men dette gir ingen informasjon om formen på kurven. Det er imidlertid verdt å merke seg at risikoestimatene som benyttes i

meta-analyser vanligvis er fra de justerte analysene, altså de statistiske analysene som har korrigert for konfunderende faktorer.

Formålet med meta-analyser generelt sett er ikke å undersøke kurveforløpet, men å komme frem til et risikoestimat basert på studiene som inngår i analysen. Her er IER-kurven et slags unntak, siden dette er en meta-analyse som også beskriver formen på kurven. Det er viktig å huske på at hovedmotivasjonen for beregning av IER-kurven ikke er å finne formen på konsentrasjons-responskurver *per se*, men å komme frem til kurver for hele eksponeringsintervallet for svevestøv. Dette er nødvendig for å kunne gjøre beregninger for hele variasjonsbredden av eksponeringer når eksponerings-respons-sammenhengen er ikke-lineær.

Når sammenhengen mellom svevestøvkonsentrasjoner og risiko for en helsevirkning undersøkes i en kohort, inkluderes informasjon om hele variasjonsbredden for svevestøvkonsentrasjonene i analysene, altså 6 til 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ i eksempelet ovenfor. Dette gir mulighet for å undersøke formen til konsentrasjons-responskurven i hele variasjonsbredden ved å gjøre en kurvetilpasning. Slike kohortstudier er derfor i prinsippet bedre egnet til å se på forløpet til konsentrasjons-responskurver enn meta-analyser. Videre inkluderes også informasjon om antall deltagere som utsettes for de ulike konsentrasjonene i de statistiske analysene av enkeltkohorter. Dette er en faktor som kan bidra til usikkerheten i kurven. Det kan for eksempel være større usikkerhet forbundet med lave enn gjennomsnittlige konsentrasjoner (se eksempel i figur 12), fordi bare et fåtall av deltagerne utsettes for de lave konsentrasjonene. Dessuten er det knyttet større usikkerhet til modelleringen av lave enn av høyere konsentrasjoner.

Risikoestimer

Som vi har sett i kapittel 4 varierer størrelsen på risikoestimer fra ulike kohortstudier. Meta-analyser gir, som nevnt ovenfor, mer allmenngyldige risikoestimer siden de er basert på flere studier. Hvis det finnes risikoestimer basert på den befolkningen vurderingene skal gjøres for kan man imidlertid velge å benytte risikoestimaterne fra én kohort, slik som US EPA gjør i sine helserisikovurderinger (US EPA, 2010). Fordelen med denne tilnærmingen er at man til en viss grad unngår å anvende et risikoestimat fra én befolkning til en vurdering av en annen. En slik overføring vil likevel være nødvendig, siden det ikke vil være nøyaktig den samme befolkningen som dannet grunnlaget for risikoestimatet som skal vurderes, og risikoestimatet også stammer fra en annen tidsperiode.

Vurdering

Det er altså fordeler og ulemper forbundet med både enkeltkohorter og meta-analyser når det gjelder innhenting av informasjon om konsentrasjons-responskurver. Generelt sett er enkeltstudier bedre egnet til å vurdere forløpet til konsentrasjons-responskurver, mens meta-analyser er bedre egnet til å innhente representative risikoestimer. Dette gjør at det i noen tilfeller kan være mest hensiktsmessig å basere eventuelle råd om konsentrasjons-responskurver på informasjon fra ulike typer studier, noe som vil resultere i såkalte 'konstruerte' kurver (se kapittel 4.1 og Vedlegg 7). Det er også denne typen kurver som anbefales av de fleste internasjonale og nasjonale helseorganisasjonene.

Både i vurdering av kurveforløp og risikoestimat er kvaliteten på studiene som legges til grunn svært viktig. Det kan være store forskjeller i kvaliteten til de ulike studiene, og selv om en studie har et høyt antall deltagere, noe som bidrar til smale konfidensintervaller, kan den ha vesentlige svakheter (se kapittel 4.3). Disse svakheterne er vanligvis forbundet

med oppløsningen og kvaliteten på eksponeringsberegningene og/eller mangelfull korrigering for konfunderende faktorer.

Informasjon om konfunderende faktorer er nødvendig for å kunne beregne mest mulig riktig sammenheng mellom eksponering og helsemål. Uten kontroll for de viktigste konfunderende faktorene, slik som røyking og passiv røyking, vil den beregnede sammenhengen bli skjev, dvs. man har bias. F.eks. hvis informasjon om røyking ikke er korrigert for, kan den beregnede sammenhengen for luftforurensning bli høyere enn hva den egentlig er, dvs. sammenhengen blir overestimert.

Hvis sammenhengen har bias, er dette 'mer alvorlig' enn graden av usikkerhet i sammenhengen, som altså beskrives av konfidensintervallet. Dette gjør at det er svært viktig å vurdere beskrivelsen av konfunderende faktorer i en studie i tillegg til størrelsen på konfidensintervallet. Det kan også være 'nye' konfunderende faktorer som påvirker sammenhengen mellom svevestøveksponeringer og helsevirkninger. Et eksempel på en slik ny faktor kan være temperatur, som har blitt koblet til risiko for død i en studie som benytter en ny statistisk analysemetode (Cox, 2016; Cox m. fl., 2012), men som er inkludert i svært få av enkeltstudiene som er med i denne rapporten (kun Shi m. fl., 2016; Di m. fl., 2017).

En annen faktor som heller ikke er inkludert i tidlige studier av luftforurensning er trafikkstøy. I en nylig systematisk gjennomgang i regi av WHO ble det funnet en statistisk signifikant sammenheng mellom vegtrafikkstøy og risiko for hjerteinfarkt (van Kempen m. fl., 2018). Siden vegtrafikk bidrar med både luftforurensning og støy er det en risiko for at støy kan være en konfunderende faktor. Derfor er det spesielt viktig å inkludere trafikkstøy i fremtidige studier om svevestøveksponering og hjerte-karsykdom og -død.

Sosioøkonomiske forhold er en av de viktigste konfunderende faktorene for sammenhenger mellom svevestøveksponering og helsevirkninger. Dette fordi sosioøkonomiske faktorer påvirker forekomst og/eller dødelighet av en rekke sykdommer, inkludert hjerteinfarkt, KOLS og kreft (Folkehelse rapporten 2018). Forholdet mellom sosioøkonomiske forhold og svevestøveksponering er imidlertid ekstra komplisert fordi begge kan påvirke hverandre over tid.

Det er velkjent at sosioøkonomiske forhold kan påvirke svevestøveksponeringen på individnivå, f.eks. i form av at det er lavere boligpriser i områder med høy luftforurensning, og at det kan føre til at personer med lav inntekt bosetter seg der og derved utsettes for høyere svevestøvs konsentrasjoner. Denne sammenhengen kan det korrigeres for ved å inkludere inntekt som konfunderende faktor i den statistiske analysen.

I tillegg kan man tenke seg at svevestøvs konsentrasjonene i et område også vil kunne påvirke den sosioøkonomiske fordelingen på områdenivå, f.eks. hvis en markert økning i luftforurensning fører til at de med høy inntekt og utdanning flytter fra området vil den sosioøkonomiske fordelingen i området flytte seg mot lavere inntekt og utdanning. Denne typen seleksjon i populasjonen i et område er det vanskeligere å korrigere for i de statistiske analysene, men den kan likevel påvirke sammenhengene som analyseres i kohortene og bidra til effektforveksling.

6.1.2 Bruk av kurver fra én befolkning i vurderinger av en annen befolkning

Som nevnt tidligere, kan konsentrasjons-responskurver basert på én befolkning ikke nødvendigvis benyttes til å forutsi eller estimere risiko i en annen befolkning. Med-

virkende årsaker kan være forskjeller i f.eks. eksponeringsnivå, helseprofiler og helse-systemer mellom ulike befolkninger, og at alle disse faktorene kan påvirke formen til konsentrasjons-responskurven (Anenberg m. fl., 2016; Nasari m. fl., 2016; WHO, 2016b). Dette reflekteres i de motstridende resultatene fra de ulike studiene når det gjelder formen på konsentrasjons-responskurvene (kapittel 4). Formen på konsentrasjons-responskurvene ser således ut til å kunne variere mellom de ulike befolkningene.

Selv om kurveformen vil kunne påvirkes av forskjeller mellom befolkningene (eksponeringsnivå, helseprofil inkludert røyking, helsesystem) eller studie-metodene (modell for eksponeringskarakterisering, statistisk metode som ble benyttet til å bestemme formen på kurven), peker resultatene mot at det ikke nødvendigvis finnes en 'sann' konsentrasjons-responskurve som kan benyttes for alle befolkninger. Dette reflekteres også i sprikende anbefalinger fra de største internasjonale miljøene som gjør helserisikovurderinger for eksponering av svevestøv, både for kurvene for langtidseksponering for PM_{2,5} og ulike typer dødelighet (kapittel 4) og for kurver som beskriver andre eksponeringer og helsevirkninger (kapittel 5).

Overføring av konsentrasjons-responskurver fra en befolkning til en annen har også vært kritisert i den vitenskapelige litteraturen (Cox, 2016, 2017). Cox stiller ikke bare spørsmålsteget ved overføring av kurver fra en befolkning til en annen, men også ved bruk av 'historiske' konsentrasjons-responskurver til å forutsi antall dødsfall i en befolkning på et senere tidspunkt. Han demonstrerer at dette ikke lar seg gjøre i et eksempel basert på reelle befolkninger (Cox, 2017).

Videre foreslår Cox bruk av en Bayesiansk nettverksmodell, en alternativ metode for testing av kausalitet og gjennomføring av risikoanalyse som ikke inkluderer 'tradisjonelle' konsentrasjons-responskurver. Slike modeller baserer seg imidlertid på en annen type data og kunnskap, og fokuserer mer på hvordan ulike variabler som temperatur, svevestøv etc., avhenger av hverandre enn i de tradisjonelle analysene, som i all hovedsak kun undersøker sammenhengen mellom én eksponeringsvariabel og én helsevirkning. Så langt ser det ikke ut til at de større internasjonale organisasjonene som WHO og IHME har tatt denne kritikken til følge. Tvert imot, de forutsetter at én konsentrasjons-responskurve er gyldig for de fleste populasjoner, og kan overføres fra 'fortid' til 'nåtid', i sine risikovurderinger.

Selv om bruk av konsentrasjons-responskurver i kvantitative helserisikovurderinger *per se* kan ha vesentlige svakheter i forhold til mer avanserte modeller som f.eks. Bayesianske nettverksmodeller, er dette fortsatt vurdert som vanlig praksis av de større internasjonale helseorganisasjonene (Cohen m. fl., 2017; WHO, 2016b). Observasjoner av forskjellige kurveformer i ulike befolkninger (Nasari m. fl., 2016), peker mot bruk av befolknings-spesifikke konsentrasjons-responskurver, slik som US EPA har valgt å gjøre i sine kvantitative helserisikovurderinger. Dette fremhever behovet for konsentrasjons-responskurver basert på norske befolkninger.

6.1.3 Hvilke eksponeringer/helsevirkninger bør inkluderes?

Når det gjelder hvilke mål på svevestøveksponering som bør inkluderes i en kvantitativ helserisikovurdering, er det viktig å starte med å vurdere kvaliteten på eksponerings-dataene for den befolkningen beregningene skal gjøres for. Tilsvarende må det tidlig i prosessen gjøres en vurdering av kvaliteten på de tilgjengelige helsedata for befolkningen. For noen befolkninger kan det være begrenset eller ingen informasjon om hvor mange som er syke og dør av spesifikke sykdommer (WHO, 2013b). Etter evaluering av de

tilgjengelige data innhentes konsentrasjons-responskurver for de aktuelle eksponeringsmålene og helsevirkningene. Disse kurvene vurderes så med hensyn til kvalitet og svevestøvkonsentrasjoner. Når det gjelder hvilke eksponeringsmål og helsevirkninger som skal inkluderes i en kvantitativ helserisikovurdering, er det flere hensyn som bør tas:

- *Skal total eller sykdomsspesifikk dødelighet inkluderes?* Når det gjelder bruk av kurver for total dødelighet vs. sykdomsspesifikk dødelighet, peker ekspertene på metodologiske konflikter (WHO, 2013b). Fordi det kan være vanskelig å fastslå eksakt dødsårsak og knytte denne til en spesifikk sykdom, er det vanligvis noe mer usikkerhet knyttet til data for sykdomsspesifikk- enn total dødelighet. På den annen side kan ikke eksponering for luftforurensning knyttes til alle typer dødsfall, noe som gjør det mer forsvarlig å bruke data for sykdomsspesifikke dødsfall enn for total dødelighet. Altså er det mindre usikkerhet knyttet til konsentrasjons-responskurver for sykdomsspesifikk dødelighet enn for total dødelighet, fordi disse er basert på kausale sammenhenger. Det er imidlertid også verdt å merke seg at WHO foreslår å gjøre beregninger for både total og sykdomsspesifikk dødelighet, hvis dette er mulig, for å vurdere hvor sensitive beregningene er for endringer i datagrunnlaget. I Norge er gode tilgjengelige data for årsaksspesifikk dødelighet fra Dødsårsaksregisteret.
- *Er det tilstrekkelig å bare inkludere dødelighet?* Hvis en fullstendig helserisikovurdering av luftforurensning skal gjennomføres, bør både sykkelighet og dødelighet inkluderes (Knudsen m. fl., 2016). Det er imidlertid verdt å merke seg at sykkelighet har lavere helsetapsvekt og derfor vil gjøre mindre utslag enn dødelighet i en verdsetting eller kvantitativ helserisikovurdering. Data på sykkelighet kan også være vanskeligere å innhente enn data på dødelighet. I tillegg knytter det seg usikkerhet til valg av helsetapsvekt for ulike sykdommer og helsetilstander.
- *Hvilke eksponeringsmål er mest relevante?* Luftforurensning er en blanding av mange ulike komponenter, som inkluderer både svevestøv og ulike typer gasser. Det kan derfor være hensiktsmessig å inkludere ulike mål på svevestøvs-eksponering (f.eks. ulike størrelsesfraksjoner eller typer svevestøv) eller andre luftforureningskomponenter (f.eks. ulike gasser) (WHO, 2016b). I tillegg viser forskningen at sammenhengene mellom eksponering og helsevirkning kan være avhengig av tidsmidling for eksponeringene, f.eks. kan korttidseksponering for svevestøv være forbundet med andre helsevirkninger enn langtidseksponering. Dermed kan det være nødvendig å inkludere flere midlingsmål også. Det er imidlertid verdt å merke seg at langtidseksponering ofte er forbundet med høyere risiko enn korttidseksponering (Shi m. fl., 2016; WHO, 2016b).

Det er viktig å merke seg at ulike helsevirkninger vil ha ulike konsentrasjons-responskurver, og at disse kan være svært forskjellige med tanke på form, terskelverdi og størrelse på risikoestimat. Dette gjelder både de helsevirkningene som er inkludert i denne kunnskapsoppsummeringen (lungekreft, hjerteinfarkt, osv., se f.eks. Figur 7) og helsevirkninger der det enda ikke finnes tilstrekkelig dokumentasjon til å lage en konsentrasjonsresponskurve (diabetes, demens, osv., se kapittel 1.5). Tilsvarende vil det kunne være stor forskjell når det gjelder kurveform og terskelverdier for ulike luftforureningseksponeringer (f.eks. ulike størrelsesfraksjoner av svevestøv, gasser eller svevestøvkomponenter som 'svart karbon') og midlingsmål (f.eks. kort- eller langtidseksponering) (se kapittel 5).

Før en endelig avgjørelse kan tas med hensyn til hvilke eksponeringsmål og helsevirkninger som skal inkluderes i vurderingen, er det også nødvendig å overveie i hvilken grad beregningene basert på de ulike kurvene vil overlapse. Formålet med dette er å unngå overestimering av konsekvensene av eksponering for luftforurensning (se kapittel 5.2). Hvis derimot kun ett mål på svevestøvseksponering inkluderes i vurderingen, er det en fare for at man underestimerer konsekvensene av eksponering for luftforurensning (Héroux m. fl., 2015).

6.2 Viktige kunnskapshull for Norge

Basert på gjennomgangen av litteraturen i kapittel 4 og 5, er det mest påfallende kunnskapshullet mangelen på relevante og gode studier fra Norge eller andre nord-europeiske land (se også kapittel 4.4.2.). Det er behov for flere og mer omfattende studier for norske befolkninger for å bestemme formen på konsentrasjons-responskurver med relevans for en norsk befolkning.

Selv om Næss m. fl. (2007) beskriver forløpet til konsentrasjons-responskurver for en norsk befolkning, har studien flere svakheter. Den har for eksempel et relativt grovt eksponeringsmål (se tabell 2), begrenset korrigerende for konfunderende faktorer (f.eks. inkluderes ikke røyking) og beskriver kun et begrenset geografisk område (Oslo). I multisenterstudien av Beelen m. fl. (2014) inkluderes også en norsk kohort, men selv om denne bruker et litt bedre eksponeringsmål og inkluderer flere konfunderende faktorer, er det fortsatt svakheter i studien, og den beskriver kun det samme begrensede geografiske området.

Det er imidlertid to store internasjonale prosjekter som har startet opp i løpet av de siste årene som vil gi bedre informasjon om konsentrasjons-responskurver for norske befolkninger, nemlig «Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe» (ELAPSE) og «Understanding the link between Air pollution and Distribution of related Health Impacts and Welfare in the Nordic countries – NordicWelfAir» (NordicWelfAir) (se Vedlegg 9 for mer utfyllende beskrivelse).

Disse to nye prosjektene har bedre beskrivelse av konfunderende faktorer enn Næss m. fl. (2007) og Beelen m. fl. (2014), og bedre eksponeringskarakterisering. To ulike typer modeller vil brukes for å beregne eksponeringen i de to studiene, en statistisk modell benyttes i ELAPSE, mens en fysisk modell benyttes i NordicWelfAir. I tillegg vil studiene omfatte et befolkningsutvalg som dekker større geografiske områder, dette gjelder særlig for ELAPSE-prosjektet, der en landsdekkende kohort med 2,8 millioner deltagere vil inkluderes.

Resultatene fra ELAPSE- og NordicWelfAir-prosjektene vil utvilsomt danne et godt grunnlag for utforming av konsentrasjons-responskurver for norske befolkninger. Det er svært gunstig at det gjøres to parallelle studier, siden det er nødvendig med data fra ulike studier for å få mer robust kunnskap om konsentrasjons-responskurvene.

God kartlegging av svevestøvseksponeringen i befolkningsstudier er svært viktig for å få best mulig informasjon ut av det innsamlede materialet. Det ideelle ville være kartlegging av personlig eksponering, men siden dette ikke er mulig i en større kohort, er alternativet bruk av en statistisk eller fysisk modell med så god kvalitet og oppløsning som mulig, helst bedre enn 1x1 km². Oppdatering av bostedsadresse i løpet av studieperioden er også avgjørende for å oppnå best mulig kvalitet på eksponeringsberegningene.

En stor fordel med de to pågående studiene er at de benytter ulike modeller for å beregne eksponeringen for luftforurensning, enten en statistisk (ELAPSE) eller fysisk (NordicWelfAir) modell. I ELAPSE planlegges det å benytte data fra disse to eksponeringsberegningene i de statistiske analysene av helsevirkningene for å undersøke hvilken rolle metoden for eksponeringsberegning spiller og hvor robuste resultatene er (Personlig kommunikasjon; Bente Oftedal, Folkehelseinstituttet). Det er verdt å merke seg at begge studiene dessverre er underfinansierte, og at det er sterkt behov for innhenting av ytterligere finansiering for å garantere at de leverer data av optimal kvalitet.

Et annet aspekt, som ikke bare gjelder for norske forhold, er at de underliggende årsakssammenhengene for de lave konsentrasjonene, der det observeres assosiasjoner i epidemiologiske studier, ikke er like godt underbygget av de eksperimentelle studiene (Personlig kommunikasjon; Johan Øvrevik, Folkehelseinstituttet). Det er altså et sterkt behov for at det gjennomføres mer forskning for å forstå *hvordan* disse lave konsentrasjonene kan påvirke helsen vår, og blant annet bidra til økt risiko for tidlig død. Dette er nødvendig for å bekrefte at det er en kausal sammenheng mellom eksponering for uønskede helsevirkninger også for de laveste svevestøvkonsentrasjonene. Som nevnt i innledningen, er det bare forsvarlig å benytte konsentrasjons-responskurver basert på befolkningsstudier i helserisikovurderinger dersom disse støttes av eksperimentelle eller kliniske studier som belyser de underliggende årsakssammenhengene. Økt kunnskap om mekanismene som fører til uønskede helsevirkninger av svevestøv kan også bidra til en bedre forståelse av forskjeller mellom kausale sammenhenger og effektforvekslinger.

Videre er det behov for mer forskning som fokuserer på å identifisere sårbare grupper. Dette for at myndighetene skal kunne sette inn tiltak som er spesielt rettet mot disse sårbare gruppene når det gjelder reduksjon av svevestøvseksponeringen. Eksempler på sårbare grupper kan være barn, eldre, syke eller de med lav sosioøkonomisk status (f.eks. lav utdanning). Individuer med lav utdanning har ofte mindre ressurser enn dem med høyere utdanning, de kan være mer disponert for å utvikle sykdommer genetisk, i tillegg til at disse ofte bor på steder med høyere luftforurensning. Tiltak rettet mot sårbare grupper kan også bidra til å redusere de sosiale ulikhetene i Norge, for eksempel der de sosiale forskjellene i levealder øker, særlig hos kvinner (Grøholt m. fl., 2018). Både ELAPSE og NordicWelfAir vil studere sammenhengen mellom luftforurensning og helse for ulike sårbare grupper.

6.3 Betydningen av kurveegenskaper i kvantitative helserisikovurderinger

Det er relativt få artikler eller rapporter som sammenlikner hvordan ulike kurveegenskaper påvirker resultatet av en kvantitativ helserisikovurdering (Lehtomäki, 2017). Tre eksempler er inkludert nedenfor.

6.3.1 Sykdomsbyrdeberegninger

En nylig masteroppgave (Lehtomäki, 2017) sammenliknet hvilke faktorer som hadde størst påvirkning på resultatene i en sykdomsbyrdeberegning for Finland. Blant annet ble tre ulike konsentrasjons-responskurver sammenliknet; lineære, log-lineære og IER-kurver. De viktigste funnene i masteroppgaven var:

- For konsentrasjoner under $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ var det liten forskjell på sykdomsbyrde-estimatene basert på lineær og log-lineær kurve, mens estimatene for IER-kurven var 23 % lavere. Det var særlig den teoretiske terskelverdien (TMREL) i IER-

kurven som påvirket sykdomsbyrdeestimatet, og en endring av TRMEL-verdien fra $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ til 2 eller $4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ hadde også stor innflytelse på resultatene.

- Betydningen av usikkerheten i de anvendte risikoestimatene ble undersøkt ved å gjøre sykdomsbyrdeberegninger for de øvre og nedre grensene av konfidensintervallet. Dette førte til henholdsvis 25 % økning eller reduksjon i sykdomsbyrdeestimatet, og viser hvor viktig det er å redusere usikkerheten i risikoestimatene for å minimere usikkerheten i sykdomsbyrdeestimatet.
- Effekten av usikkerhet i svevestøvseksponeringen på sykdomsbyrdeberegningene ble testet ved å gjøre beregninger for øvre og nedre grensene av konfidensintervallet. Her var effekten på sykdomsbyrdeestimatet noe lavere, ca 10 %.
- Endring av undersøkt helsevirkning fra sykdomsspesifikk til total dødelighet førte imidlertid til en 80 % økning i sykdomsbyrdeestimatet. Dette skyldes antagelig at summen av dødelighet i befolkningen som følge av de fire sykdommene som omfattes av sykdomsspesifikk dødelighet (hjerteinfarkt, lungekreft, lungesykdom og infeksjoner) er ca. 50 % av den naturlige dødeligheten (alle dødsfall minus voldsom død).

I den samlede vurderingen av usikkerhetsfaktorene påpeker forfatteren viktigheten av å inkludere et usikkerhetsmål i sykdomsbyrdeberegninger, og anbefaler å bruke de øvre og nedre grensene av konfidensintervallet til risikoestimatet (evt. øvre og nedre kurve for konsentrasjons-responskurven) for å angi usikkerheten i sykdomsbyrdeestimatet (Lehtomäki, 2017). Beregningene som er gjort i denne mastergraden er en ganske enkel tilnærming for å øke forståelsen av usikkerheten i sykdomsbyrdeberegninger, og en mer kompleks og dynamisk modellering av hvilke faktorer som bidrar til usikkerheten i sykdomsbyrdeberegninger ville være ønskelig. I tillegg er det viktig å merke seg at det er vel så viktig å øke kvaliteten på dataene sykdomsbyrdeberegningene er basert på som å redusere usikkerheten i sykdomsbyrdeestimatene.

I en ny egyptisk studie, ble lineære, log-lineære og log-log-kurver, for to risikoestimatet, samt IER-kurver sammenliknet i sykdomsbyrdeberegninger for Kairo (Wheida m. fl., 2018). Dessverre er konsentrasjonene i Kairo så høye, opp mot $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$, at konklusjonene ikke er relevante for helserisikovurderinger for norske forhold. Dette fordi Wheida m. fl. (2018) hovedsakelig benytter kurvene i et helt annet intervall enn det vi ville benyttet i Norge (altså $> 20 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Den metodiske tilnærmingen er derimot høyst relevant for fremtidige sykdomsbyrdeberegninger for norske befolkningsutvalg.

6.3.2 Kost-nyttevurderinger

I Pope m. fl. (2015) diskuteres det hvordan formen på konsentrasjons-responskurven kan påvirke den beregnede effekten av ulike tiltak som iverksettes av myndighetene. Det konkluderes med at kurveformen er viktig for verdivurderingen av ulike tiltak.

Stigningstallet til konsentrasjons-responskurven (se figur 5) reflekterer 'kost-nytte'-effekten av et tiltak for en viss svevestøvkonsentrasjon. Hvis stigningstallet er høyt (bratt tangent) vil en reduksjon av svevestøvkonsentrasjon på $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ føre til en større reduksjon i risiko enn hvis stigningstallet er lavere (slak tangent). Hvis man har en supra-lineær kurve kan dette føre til at man på befolkningsnivå får større effekt av å sette inn tiltak som reduserer eksponeringen i områder der det allerede er relativt ren luft, enn å sette inn tiltak der det er høy grad av forurensning. Effekten av tiltaket avhenger selvfølgelig også av hvor mange individer som utsettes for de ulike svevestøvnivåene.

Ved sammenlikning av lineære og supra-lineære konsentrasjons-responskurver i en matematisk modell for effekten av politiske tiltak, var det imidlertid relativt liten forskjell mellom de to kurveformene (Pope m. fl., 2015). Tre ulike politiske tiltak ble vurdert, inkludert innføring av en forurensningsskatt per tonn utslipp. Forfatterne mente at de sammenliknbare resultatene for lineære og supra-lineære konsentrasjons-responskurver kunne skyldes at effekten av tiltak i ulike regioner påvirker hverandre grunnet stor grad av spredning av svevestøv fra et område til et annet (romlig dispersjon). I tillegg vil tiltak som iverksettes for å redusere utslipp i et område med lite forurensning ofte ha tilsvarende eller enda større positive effekter i et mer forurenset område.

6.3.3 Samlet vurdering

Utslaget kurveegenskapene gir i kvantitative helserisikovurderinger ser ut til å variere i henhold til hvilken type vurdering som gjøres. For å få mer kunnskap om hvordan kurveforløpet påvirker en bestemt type kvantitativ helserisikovurdering, som f. eks. en sykdomsbyrdeberegning eller et politisk tiltak, er det nødvendig å gjøre beregninger for flere ulike kurver (som beskrevet ovenfor i Lehtomäki, 2017, Wheida m. fl., 2018 og Pope m. fl., 2015).

Mulige konsekvenser av bruk av 'feil' konsentrasjons-responskurve i en helserisiko-vurdering er enten over- eller underestimering av risikoen. For å kunne vurdere fortegnet og størrelsen på en slik feilvurdering er det nødvendig med kunnskap om den 'sanne' konsentrasjons-responskurven. Siden dette vanligvis ikke er tilgjengelig anbefaler vi at helserisikovurderinger gjøres for flere ulike kurver, som i Wheida m. fl. (2018), da dette gir grunnlag for å vurdere i hvilken grad en endring i kurveegenskapene påvirker resultatene.

6.4 Kurver for bruk i norske helserisikovurderinger

6.4.1 Langtidseksponering for $PM_{2,5}$ og dødelighet

I likhet med flere av de internasjonale helseorganisasjonene vurderer vi de to ulike aspektene av kurven, terskelverdi og kurveform, separat. I tillegg er vurderingen av risikoestimat inkludert i avsnittet om kurveform fordi IER kurvene omfatter begge disse aspektene.

Terskelverdi

Basert på det nåværende kunnskapsgrunnlaget, vil vi i kvantitative helserisikovurderinger anbefale bruk av en nedre verdi, en teoretisk terskelverdi, som reflekterer de laveste eksponeringsnivåene for hele eller deler av Norges befolkning. Videre vil det være hensiktsmessig å benytte 5-persentilen for eksponeringsfordelingen i en sensitivitets-analyse. Eksponeringsfordelingene vil variere med befolkningsutvalget som vurderes og metoden som benyttes for å modellere eksponeringen. Siden eksponerings-fordelinger for Norge oppdateres under de pågående prosjektene ELAPSE og NordicWelfAir, er det ikke hensiktsmessig å tallfeste en anbefalt terskelverdi her.

Bakgrunnen for anbefalingen av bruk av en teoretisk terskelverdi er usikkerheten som er forbundet med konsentrasjons-responskurvene for de laveste konsentrasjonene, og er i tråd med IHMEs begrunnelse for GBD-prosjektet (Burnett m. fl., 2014; Cohen m. fl., 2017). Det er viktig å være klar over forskjellen på en biologisk terskelverdi (at eksponeringen må over en viss konsentrasjon for å ha en biologisk effekt) og en teoretisk terskelverdi (inkludert av en terskelverdi i den matematiske modellen).

Resultater fra befolkningsstudier viser få tegn på en biologisk terskelverdi for konsentrasjons-responskurvene for langtidseksponering for PM_{2,5} og dødelighet i de statistiske analysene. Anbefalingen om bruk av terskelverdi reflekterer altså bruk av en teoretisk terskelverdi, og ikke at befolkningsstudiene peker mot en nedre konsentrasjon for svevestøvseksponering som ikke er forbundet med økt helserisiko (biologisk terskelverdi).

Kurveform og størrelse på risikoestimat

Når det gjelder formen på konsentrasjons-responskurven og størrelsen på risikoestimatet, er det vanskeligere å komme med en konkret anbefaling. Ideelt sett ville det være best å bruke konsentrasjons-responskurver basert på norske befolkninger i kvantitative helserisikovurderinger for hele eller deler av Norges befolkning, fordi man da i størst mulig grad unngår å overføre kurver fra en befolkning til en annen. Siden de studiene som er gjennomført i Norge ikke er av tilfredsstillende størrelse eller kvalitet (se kapittel 6.2), er det nødvendig å benytte kurver basert på andre befolkninger inntil slike kurver blir tilgjengelige.

Vi har valgt å anbefale to typer kurver, ett sett for sykdomsspesifikk dødelighet og en for total dødelighet. Kurvene for sykdomsspesifikk dødelighet er basert på meta-analyser som oppdateres årlig og den for total dødelighet er basert på en europeisk multisenterstudie for å minimere graden av overføring av kurver mellom befolkninger. I tråd med det som anbefales av flere av de største helseorganisasjonene, er kurven basert på multisenterstudien en 'konstruert' kurve (se kapittel 5.1). Basert på det nåværende kunnskapsgrunnlaget anbefaler vi bruk av

- (i) IER-kurvene for sykdomsspesifikk dødelighet eller
- (ii) risikoestimatet fra ESCAPE for total dødelighet i en log-lineær/lineær kurve med teoretisk terskelverdi basert på befolkningens eksponeringsfordeling.

En av styrkene til IER-kurvene er at meta-analysene oppdateres årlig ved å inkludere nye relevante studier. For de fleste av disse nye studiene vil både eksponeringsberegninger og beskrivelse av konfunderende faktorer være forbedret i forhold til eldre studier (se tabell 3). Dette betyr at det årlig vil gjøres en oppdatering av kurven også for de konsentrasjonene som forekommer i Norge (< 20 µg/m³).

Siden IER-kurvene er basert på studier fra mange ulike befolkninger, vil det ved bruk av IER-kurver gjøres en overføring av en kurve fra andre befolkninger til en norsk befolkning. Det er imidlertid også en av styrkene til IER-kurvene at den er basert på en meta-analyse og dermed må regnes som å være mer representativ eller allmenngyldig enn kurver basert på enkeltkohorter.

Selv om bakgrunnen for utvikling av IER-kurvene var å få én kurve som beskriver hele det globale eksponeringsintervallet (opp til > 100 µg/m³) er det viktig å merke seg at den delen av kurven som gjelder for norske forhold er basert på studier av svevestøv. De andre PM-kildene som er inkludert i meta-analysen danner grunnlag for kurven for de høye konsentrasjonene (>40 µg/m³). Siden den matematiske modellen IER-kurven er basert på er svært fleksibel, vil studiene inkludert for høye konsentrasjoner ha begrenset innvirkning på kurven for de lave konsentrasjonene, og omvendt.

I Norge har vi ganske gode data på årsaksspesifikk dødelighet, dette kan være et argument for å bruke IER-kurvene, siden disse gjelder sykdomsspesifikk dødelighet, mens ESCAPE-kurven kun gjelder total dødelighet. Det er verdt å merke seg at GBD vil starte opp

modellering av sub-nasjonale (fylkesvise) sykdomsbyrdeestimer for Norge i 2018. Disse vil antagelig inngå i publisering av GBD-resultater fra 2019.

Når det gjelder kurver basert på ESCAPE-estimatet, er fordelene at de utelukkende er basert på europeiske befolkninger og konsentrasjoner, noe som kan tenkes å være mer relevant for norske forhold. Siden de log-lineære og lineære kurvene er tilnærmet like under $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (se figur 8), er det likegyldig om man benytter lineær eller log-lineær kurve for beregninger for norske befolkninger. Dette ble også bekreftet i den finske masteroppgaven, der det var liten eller ingen forskjell på sykdomsbyrdeestimatene basert på lineære og log-lineære kurver.

En ulempe ved bruk av risikoestimatene fra ESCAPE er at de ikke oppdateres jevnlig, slik at eksponeringsberegninger og beskrivelse av konfunderende faktorer vil derfor ikke nytte godt av metodeutviklingen i forskningen. Videre er det kun risikoestimatet for total dødelighet fra ESCAPE som kan benyttes i kvantitative helserisikovurderinger, siden risikoestimatene for død som følge av lunge eller hjerte-karsykdom ikke var statistisk signifikante (Beelen m. fl., 2014b; Dimakopoulou m. fl., 2014).

For å kunne vurdere disse kurvealternativene opp mot hverandre bør det gjennomføres en kvantitativ helserisikovurdering hvor man beregner f.eks. sykdomsbyrde basert på ulike kurvealternativer. Dette vil gi bedre innsikt i hvor stor betydning kurveformen har for sykdomsbyrdeestimatene.

6.4.2 Andre eksponeringer og helsevirkninger

Det foreligger konsentrasjons-responskurver for en rekke eksponeringer og helsevirkninger, som er anbefalt av de største internasjonale helseorganisasjonene (kapittel 5). En egen vurdering av om hvorvidt dataene disse kurvene er basert på er gode nok for lave konsentrasjoner er imidlertid ikke gjennomført. Dette for å avgrense omfanget av rapporten.

Før en eventuell vurdering av datagrunnlaget for disse kurvene, ville det være hensiktsmessig med en gjennomgang av de dataene som skal benyttes i helserisikovurderingen. Altså, tilgjengelige data for i) svevestøvseksponeringer og ii) forekomsten av ulike helsevirkninger. I tillegg bør aktuelle eksponeringer og helsevirkninger vurderes i henhold til 6.1.3. før aktuelle konsentrasjons-responskurver velges ut for evaluering av datagrunnlaget. Dette for å redusere arbeidsmengden.

6.5 Konklusjon

Den gjennomførte kunnskapsoppsummeringen viser at det fortsatt ikke er enighet om formen på konsentrasjons-responskurvene for svevestøv og ulike helsevirkninger for konsentrasjoner under $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for årsgjennomsnitt av $\text{PM}_{2.5}$. Det er omtrent like mange studier som rapporterer lineære og ikke-lineære kurver. Dette peker mot at det ikke finnes en 'sann' konsentrasjons-responskurve som gjelder for alle befolkninger, men at befolkningsspesifikke kurver er å foretrekke. Det er derfor behov for nye studier av norske befolkninger, slik som de pågående studiene ELAPSE og NordicWelfare.

Majoriteten av de gjennomgåtte studiene peker mot at det ikke er en terskelverdi for konsentrasjons-responskurvene i befolkningsstudier når kohortene analyseres ved ulike statistiske metoder. Teoretiske terskelverdier brukes likevel i mange kvantitative

helseisikovurderinger for at kurven skal gjenspeile usikkerheten i dataene for de aller laveste svevestøvkonsentrasjonene.

Det er behov for flere eksperimentelle studier som beskriver effekter ved lave svevestøvkonsentrasjoner. Dette er nødvendig for å bekrefte at sammenhengen mellom svevestøvseksponering og uønskede helsevirkninger er kausal også for de laveste konsentrasjonene.

Når kurvene anvendes i helseisikovurderinger, ser bruk av en teoretisk terskelverdi ut til å ha større effekt enn kurveformen. Videre er det svært liten forskjell på lineære og log-lineære kurver når risikoestimer benyttes i en 'konstruert' kurve. Det er imidlertid behov for flere studier som sammenlikner ulike kurver i kvantitative helseisikovu-
urderinger, for å få økt kunnskap om hvordan kurveforløpet (form og terskelverdi) påvirker helseisikovurderinger.

Disse konklusjonene gjelder for nivåer under $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for årgjennomsnitt av $\text{PM}_{2,5}$, og er gyldige for hele variasjonsbredden $0\text{-}20 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Selv om det kun er nivåer under $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ som regnes som lave konsentrasjoner for norske forhold, er det områder i Norge der årgjennomsnittet for $\text{PM}_{2,5}$ er $10\text{-}15 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Konklusjonene er altså relevante for de $\text{PM}_{2,5}$ konsentrasjonene som forekommer i Norge, selv om høyere konsentrasjoner også er inkludert i vurderingene.

Den gjennomførte kunnskapsoppsummeringen konkluderer med at konsentrasjons-responskurvene har en teoretisk terskel som er lavere enn luftkvalitetskriteriet ($8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for langtidseksponering av $\text{PM}_{2,5}$), men det er viktig å huske på at størrelsen på risikoestimatene også må tas med i betraktningen ved en helseisikovurdering. I oppdateringen av luftkvalitetskriteriet som skal gjennomføres i løpet av de nærmeste årene, vil denne rapporten inngå i kunnskapsgrunnlaget.

7 Referanseliste

- Aasvang, G. M., Låg, M., & Schwarze, P. (2016). Sykdomsbyrde som følge av luftforurensing i Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt.
- Abrahamowicz, M., Schopflocher, T., Leffondre, K., du Berger, R., & Krewski, D. (2003). Flexible modeling of exposure-response relationship between long-term average levels of particulate air pollution and mortality in the American Cancer Society study. *J Toxicol Environ Health A*, *66*(16-19), 1625-1654. doi: 10.1080/15287390306426
- Anenberg, S. C., Belova, A., Brandt, J., Fann, N., Greco, S., Guttikunda, S., . . . Van Dingenen, R. (2016). Survey of Ambient Air Pollution Health Risk Assessment Tools. *Risk Anal*, *36*(9), 1718-1736. doi: 10.1111/risa.12540
- Beelen, R., Raaschou-Nielsen, O., Stafoggia, M., Andersen, Z. J., Weinmayr, G., Hoffmann, B., . . . Hoek, G. (2014a). Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet*, *383*(9919), 785-795. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62158-3
- Beelen, R., Stafoggia, M., Raaschou-Nielsen, O., Andersen, Z. J., Xun, W. W., Katsouyanni, K., . . . Hoek, G. (2014b). Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts. *Epidemiology*, *25*(3), 368-378. doi: 10.1097/ede.0000000000000076
- Benestad, H. B., & Laake, P. (2004). *Forskningsmetode i medisin og biofag*. Oslo, Norge: Gyldendal Akademisk.
- Burnett, R. T., Pope, C. A., 3rd, Ezzati, M., Olives, C., Lim, S. S., Mehta, S., . . . Cohen, A. (2014). An integrated risk function for estimating the global burden of disease attributable to ambient fine particulate matter exposure. *Environ Health Perspect*, *122*(4), 397-403. doi: 10.1289/ehp.1307049
- Coburn, K. M., & Vevea, J. L. (2015). Publication bias as a function of study characteristics. *Psychol Methods*, *20*(3), 310-330. doi: 10.1037/met0000046
- Cohen, A. J., Brauer, M., Burnett, R., Anderson, H. R., Frostad, J., Estep, K., . . . Forouzanfar, M. H. (2017). Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*, *389*(10082), 1907-1918. doi: 10.1016/s0140-6736(17)30505-6
- Cox, L. A. (2016). Rethinking the Meaning of Concentration-Response Functions and the Estimated Burden of Adverse Health Effects Attributed to Exposure Concentrations. *Risk Anal*, *36*(9), 1770-1779. doi: 10.1111/risa.12670
- Cox, L. A. (2017). Do causal concentration-response functions exist? A critical review of associational and causal relations between fine particulate matter and mortality. *Crit Rev Toxicol*, *47*(7), 603-631. doi: 10.1080/10408444.2017.1311838
- Cox, T., Popken, D., & Ricci, P. F. (2012). Temperature, Not Fine Particulate Matter (PM2.5), is Causally Associated with Short-Term Acute Daily Mortality Rates: Results from One Hundred United States Cities. *Dose Response*, *11*(3), 319-343. doi: 10.2203/dose-response.12-034.Cox
- Crouse, D. L., Peters, P. A., van Donkelaar, A., Goldberg, M. S., Villeneuve, P. J., Brion, O., . . . Burnett, R. T. (2012). Risk of nonaccidental and cardiovascular mortality in relation to long-

term exposure to low concentrations of fine particulate matter: a Canadian national-level cohort study. *Environ Health Perspect*, 120(5), 708-714. doi: 10.1289/ehp.1104049

Di, Q., Wang, Y., Zanobetti, A., Wang, Y., Koutrakis, P., Choirat, C., . . . Schwartz, J. D. (2017). Air Pollution and Mortality in the Medicare Population. *N Engl J Med*, 376(26), 2513-2522. doi: 10.1056/NEJMoa1702747

Dimakopoulou, K., Samoli, E., Beelen, R., Stafoggia, M., Andersen, Z. J., Hoffmann, B., . . . Katsouyanni, K. (2014). Air pollution and nonmalignant respiratory mortality in 16 cohorts within the ESCAPE project. *Am J Respir Crit Care Med*, 189(6), 684-696. doi: 10.1164/rccm.201310-1777OC

EEA. (2015). Air quality in Europe - 2015 report [Rapport]. ISBN: 978-92-9213-702-1. Tilgjengelig fra: <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2015>

EEA. (2016). Air quality in Europe - 2016 report [Rapport]. ISSN 1977-8449. Tilgjengelig fra: <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2016>

EEA. (2017). Air quality in Europe - 2017 report [Rapport]. ISSN 1977-8449. Tilgjengelig fra: <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2017>

ELAPSE. (2018). ELAPSE - Effects of low-level air pollution: A study in europe [Nettside; lest 12. juni 2018]. Tilgjengelig fra: <http://www.elapseproject.eu/>

Fann, N., Gilmore, E. A., & Walker, K. (2016). Characterizing the Long-Term PM2.5 Concentration-Response Function: Comparing the Strengths and Weaknesses of Research Synthesis Approaches. *Risk Anal*, 36(9), 1693-1707. doi: 10.1111/risa.12435

Fleten, C. (2009). Miljørettet helsevern - kjemiske, fysiske og biologiske miljøforholds betydning for helse i vårt land og fordelingen av disse [Rapport]. ISBN (elektronisk): 978-82-8082-326-7. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2009-og-eldre/rapport-20097-pdf-.pdf>

Grøholt, E. K., Bøhler, L., & Hånes, H. (2018). Folkehelse rapporten - kortversjon: Helsetilstanden i Norge 2018, Folkehelseinstituttet. [Rapport]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2018/fhr-2018/>

Héroux, M. E., Anderson, H. R., Atkinson, R., Brunekreef, B., Cohen, A., Forastiere, F., . . . Walton, H. (2015). Quantifying the health impacts of ambient air pollutants: recommendations of a WHO/Europe project. *Int J Public Health*, 60(5), 619-627. doi: 10.1007/s00038-015-0690-y

Hoek, G., Krishnan, R. M., Beelen, R., Peters, A., Ostro, B., Brunekreef, B., & Kaufman, J. D. (2013). Long-term air pollution exposure and cardio- respiratory mortality: a review. *Environ Health*, 12(1), 43. doi: 10.1186/1476-069x-12-43

Hänninen, O., Knol, A. B., Jantunen, M., Lim, T. A., Conrad, A., Rappolder, M., . . . Mekel, O. C. (2014). Environmental burden of disease in Europe: assessing nine risk factors in six countries. *Environ Health Perspect*, 122(5), 439-446. doi: 10.1289/ehp.1206154

IHME. (2017). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 390(10100), 1345-1422. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32366-8

IHME. (2018). State of global air /2018 - A special report on global exposure to air pollution and its disease burden [Rapport]. Tilgjengelig fra:

<https://www.stateofglobalair.org/sites/default/files/soga-2018-report.pdf>

Institute of Medicine. (2008). *Improving the Presumptive Disability Decision-Making Process for Veterans*. Washington, DC: The National Academies Press.

Knudsen, A. K., Kinge, J. M., Skirbekk, V., & Vollset, S. E. (2016). Sykdomsbyrde i Norge 1990-2013 - Resultater fra Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2013 (GBD 2013) [Rapport]. ISBN (elektronisk): 78-82-8082-700-5. Tilgjengelig fra:

<https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2016/rapport-20161-pdf.pdf>

Knudsen, A. K., Tollånes, M. C., Haaland, Ø. A., Kinge, J. M., Skirbekk, V., & Vollset, S. E. (2017). Sykdomsbyrde i Norge 2015 - Resultater fra Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2015 (GBD 2015) [Rapport]. ISBN (elektronisk): 978-82-8082-840-8. Tilgjengelig fra:

https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2015/sykdomsbyrde_i_norge_2015.pdf

Krewski, D., Jerrett, M., Burnett, R. T., Ma, R., Hughes, E., Shi, Y., . . . Tempalski, B. (2009). Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. *Res Rep Health Eff Inst*(140), 5-114; discussion 115-136.

Landrigan, P. J., Fuller, R., Acosta, N. J. R., Adeyi, O., Arnold, R., Basu, N. N., . . . Zhong, M. (2018). The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*, 391(10119), 462-512. doi: 10.1016/s0140-6736(17)32345-0

Lehtomäki, H. P. H. (2017). *Quantification of individual sources of uncertainty in the disease burden estimates of fine particles in Finland*. (Master), University of Eastern Finland, University of Eastern Finland.

Lepeule, J., Laden, F., Dockery, D., & Schwartz, J. (2012). Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard Six Cities study from 1974 to 2009. *Environ Health Perspect*, 120(7), 965-970. doi: 10.1289/ehp.1104660

Lovdata. (2018). Forskrift om begrensning av forurensning (Forurensningsforskriften) [Nettside; lest 15. juni 2018]. Tilgjengelig fra: https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2004-06-01-931/KAPITTEL_3-1#KAPITTEL_3-1

Låg, M., Refsnes, M., Schwarze, P., Landvik, N., & Maass, C. (2013). Luftkvalitetskriterier - Virkninger av luftforurensning på helse [Rapport]. ISBN (elektronisk): 978-82-8082-588-9.

Tilgjengelig fra:

<https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2013/luftkvalitetskriterier---virkninger-av-luftforurensning-pa-helse-pdf.pdf>

Myhre, O., Lag, M., Villanger, G. D., Oftedal, B., Ovreivik, J., Holme, J. A., . . . Dirven, H. (2018). Early life exposure to air pollution particulate matter (PM) as risk factor for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Need for novel strategies for mechanisms and causalities. *Toxicol Appl Pharmacol*. doi: 10.1016/j.taap.2018.03.015

Nasari, M. M., Szyszkowicz, M., Chen, H., Crouse, D., Turner, M. C., Jerrett, M., . . . Burnett, R. T. (2016). A class of non-linear exposure-response models suitable for health impact assessment applicable to large cohort studies of ambient air pollution. *Air Qual Atmos Health*, 9(8), 961-972. doi: 10.1007/s11869-016-0398-z

Nieuwenhuijsen, M., & Brunekreef, B. (2008). Environmental exposure assessment In D. Baker & M. Nieuwenhuijsen (Eds.), *Environmental epidemiology - Study methods and application*. Oxford, England: Oxford University Press.

NordicWelfAir. (2018). Understanding the link between Air pollution and Distribution of related Health Impacts and Welfare in the Nordic countries – NordicWelfAir [Nettside; lest 12. juni 2018]. Tilgjengelig fra: <http://projects.au.dk/nordicwelfair/objectives/>

Norman, R. E., Carpenter, D. O., Scott, J., Brune, M. N., & Sly, P. D. (2013). Environmental exposures: an underrecognized contribution to noncommunicable diseases. *Rev Environ Health*, 28(1), 59-65. doi: 10.1515/reveh-2012-0033

Næss, O., Nafstad, P., Aamodt, G., Claussen, B., & Rosland, P. (2007). Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: four-year exposures to nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighborhoods in Oslo, Norway. *Am J Epidemiol*, 165(4), 435-443. doi: 10.1093/aje/kwk016

Ostro, B. (2004). Outdoor air pollution - Assessing the environmental burden of disease at national and local levels *Environmental Burden of Disease*, No. 5.

Pinault, L., Tjepkema, M., Crouse, D. L., Weichenthal, S., van Donkelaar, A., Martin, R. V., . . . Burnett, R. T. (2016). Risk estimates of mortality attributed to low concentrations of ambient fine particulate matter in the Canadian community health survey cohort. *Environ Health*, 15, 18. doi: 10.1186/s12940-016-0111-6

Pinault, L. L., Weichenthal, S., Crouse, D. L., Brauer, M., Erickson, A., Donkelaar, A. V., . . . Burnett, R. T. (2017). Associations between fine particulate matter and mortality in the 2001 Canadian Census Health and Environment Cohort. *Environ Res*, 159, 406-415. doi: 10.1016/j.envres.2017.08.037

Pope, C. A., 3rd, Burnett, R. T., Thun, M. J., Calle, E. E., Krewski, D., Ito, K., & Thurston, G. D. (2002). Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *Jama*, 287(9), 1132-1141.

Pope, C. A., 3rd, Cropper, M., Coggins, J., & Cohen, A. (2015). Health benefits of air pollution abatement policy: Role of the shape of the concentration-response function. *J Air Waste Manag Assoc*, 65(5), 516-522. doi: 10.1080/10962247.2014.993004

Proietti, E., Roosli, M., Frey, U., & Latzin, P. (2013). Air pollution during pregnancy and neonatal outcome: a review. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 26(1), 9-23. doi: 10.1089/jamp.2011.0932

Roman, H. A., Walker, K. D., Walsh, T. L., Conner, L., Richmond, H. M., Hubbell, B. J., & Kinney, P. L. (2008). Expert judgment assessment of the mortality impact of changes in ambient fine particulate matter in the U.S. *Environ Sci Technol*, 42(7), 2268-2274.

Schwartz, J., Coull, B., Laden, F., & Ryan, L. (2008). The effect of dose and timing of dose on the association between airborne particles and survival. *Environ Health Perspect*, 116(1), 64-69. doi: 10.1289/ehp.9955

Shi, L., Zanobetti, A., Kloog, I., Coull, B. A., Koutrakis, P., Melly, S. J., & Schwartz, J. D. (2016). Low-Concentration PM2.5 and Mortality: Estimating Acute and Chronic Effects in a Population-Based Study. *Environ Health Perspect*, 124(1), 46-52. doi: 10.1289/ehp.1409111

US EPA. (2010). Quantitative Health Risk Assessment for Particulate Matter (Final report) [Rapport]. Tilgjengelig fra: https://www3.epa.gov/ttn/naags/standards/pm/data/PM_RA_FINAL_June_2010.pdf

van Kempen, E., Casas, M., Pershagen, G., & Foraster, M. (2018). WHO environmental noise guidelines for the European region: A systematic review on environmental noise and cardiovascular and metabolic effects: A summary. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(2). doi: Tilgjengelig på <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/2/379>

Wheida, A., Nasser, A., El Nazer, M., Borbon, A., Abo El Ata, G. A., Abdel Wahab, M., & Alfaro, S. C. (2018). Tackling the mortality from long-term exposure to outdoor air pollution in megacities: Lessons from the Greater Cairo case study. *Environ Res*, 160, 223-231. doi: 10.1016/j.envres.2017.09.028

WHO. (2009). Environmental Burden of Disease –European countries (EBoDE) project [Rapport]. . Tilgjengelig fra: http://en.opasnet.org/en-opwiki/images/7/7f/EBODE_1st_meeting_bonn.pdf

WHO. (2013a). Health risks of air pollution in Europe - HRAPIE project - Recommendations for concentration-response functions for cost-benefit analysis of particulate matter, ozone and nitrogen dioxide [Rapport]. Tilgjengelig fra: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/238956/Health_risks_air_pollution_HRAPIE_project.pdf?ua=1

WHO. (2013b). Review of evidence on health aspects of air pollution - REVIHAAP Project - Technical Report [Rapport]. Tilgjengelig fra: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/193108/REVIHAAP-Final-technical-report.pdf

WHO. (2016a). Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease [Rapport]. Tilgjengelig fra: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250141/9789241511353-eng.pdf;jsessionid=101D13C41E13058200F0871BADA266B4?sequence=1>

WHO. (2016b). Health risk assessment of air pollution - General Principles [Rapport]. ISBN: 978 92 890 51316. Tilgjengelig fra: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/298482/Health-risk-assessment-air-pollution-General-principles-en.pdf?ua=1

Yin, P., Brauer, M., Cohen, A., Burnett, R. T., Liu, J., Liu, Y., . . . Zhou, M. (2017). Long-term Fine Particulate Matter Exposure and Nonaccidental and Cause-specific Mortality in a Large National Cohort of Chinese Men. *Environ Health Perspect*, 125(11), 117002. doi: 10.1289/ehp1673

VEDLEGG 1: Forkortelser

ACS CSP-II: American Cancer Society Cancer Prevention Study-II.

CancCHEC: Canadian Census Health and Environment Cohort

CCHS: Canadian Health Survey Cohort

CONOR: Cohort of Norway

FHI: Folkehelseinstituttet

GBD: Global Burden of Disease

GIS: geografisk informasjonssystem

EBoDE: Environmental Burden of Disease in Europe

EEA: European Environmental Agency

ELAPSE: Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe

ESCAPE: European studies of cohorts for air pollution effects

HR: Hasard ratio

HRAPIE: Health Risks of Air Pollution in Europe

IER: Integrated exposure-response

IHME: Institute of Health Metrics and Evaluation

KI: Konfidensintervall

KOLS: Kronisk obstruktiv lungesykdom

LUR: Land Use Regression

NILU: Norsk institutt for luftforskning

NO₂: Nitrogendioksid

PH-modeller: Proporsjonale hasardmodeller

PM: Particulate Matter

PM₁₀: Partikler med aerodynamisk diameter under 10 µm

PM_{2,5}: Partikler med aerodynamisk diameter under 2,5 µm, finfraksjonen

PM_{10-2,5}: Partikler med aerodynamisk diameter mellom 2,5 og 10 µm, grovfraksjonen

PM_{0,1}: Partikler med aerodynamisk diameter under 0,1 µm, ultrafin fraksjon

REVIHAAP: Review of Evidence on Health Aspects of Air Pollution

RR: Relativ risiko

SD: Standardavvik

TMREL: Theoretical Minimum Risk Exposure Level

US EPA: United States – Environmental Protection Agency (Det amerikanske miljørådet)

WHO: The World Health Organization (Verdens helseorganisasjon)

VEDLEGG 2: Definisjoner og ordforklaring

Absolutt risiko eller **risikorate**n er sannsynligheten for at en begivenhet, tilstand eller sykdom forekommer i en befolkning. Risikoen angis som antall tilfeller delt på antall personer i befolkningen som undersøkes. Dersom det er 10 mennesker i en befolkning på 1000 som dør av en bestemt sykdom, er sannsynligheten for å dø av denne sykdommen $10/1000$ eller 0,01 altså 1 prosent.

Bayesiansk nettverksmodell er en grafisk modell for sannsynlighet. Den benytter asykliske grafer med retning (directed acyclic graph; DAG) til å representere et sett av variabler og modellere hvordan disse er betinget avhengige av hverandre.

Befolkningsstudier, populasjonsstudier: En andel av en befolkning undersøkes ved at man samler inn data om hvert individ (spørreskjema, helseregistre), gruppen av befolkningen følges gjerne over tid for å undersøke om lengre tids eksponering kan føre til sykdom. Informasjon om helse og død innhentes gjerne fra helseregistre.

Cox proporsjonale hasard-modeller: Proporsjonale hasardmodeller beskriver logaritmen til HR som funksjon av start-HR og en lineær kombinasjon av andre forklaringsvariabler. Modellen som benyttes i de fleste studier av sammenhengen mellom langtidseksponering for luftforurensning og dødelighet er Cox proporsjonal hasardmodell. I denne modellen gjør man en antagelse om formen til konsentrasjons-responsfunksjonen. Det vanligste er å anta en lineær sammenheng, men en del studier sammenlikner også ulike former på konsentrasjons-responsfunksjonen.

Effektmål er et statistisk mål på størrelsen av sammenhengen mellom en eksponering og en helsevirkning. Effektmålet uttrykkes ved estimatet for økt (eller redusert) risiko med tilhørende konfidensintervall. RR, HR og OR er vanlige effektmål. HR brukes ofte som effektmål i kohortstudier, når risikoen ikke er den samme over tid.

Global Burden of Disease: Det internasjonale sykdomsbyrdeprosjektet, som koordineres og drives fra IHME, beregner sykdomsbyrde for en rekke sykdommer, skader og risikofaktorer og følger utviklingen fra 1990 og fremover.

Hasard ratio (HR) er omtrent det samme som RR, men benyttes gjerne når risikoen ikke er den samme over tid. Cox proporsjonal hasard-modell benyttes ofte til å beregne HR og tilhørende konfidensintervall.

Helsetapsvekten er et tall mellom 0 («helt frisk») og 1 («død») som uttrykker størrelsen på helsetapet som er forbundet med sykdommen eller skaden. Størrelsen på helsetapsvektene er ment å gjenspeile den generelle befolkningens formening om helsetapet knyttet til ulike helsetilstander. Helsetapsvektene er imidlertid mye debattert, og størrelsen på helsetapsvekten vil kunne ha mye å si for det beregnede helsetapet.

Informasjonsskjevhet blir også kalt for informasjonsbias, dette forekommer når informasjonen som samles inn i en studie ikke reflekterer virkeligheten. For eksempel, hvis informasjon om eksponering samles inn ved hjelp av et spørreskjema, og dette skjemaet ikke klarer å registrere den faktiske eksponeringen. Dette kan gi en over- eller underestimert i forhold til det faktiske eksponeringsnivået, som vil føre til en skjevhet i den estimerte sammenhengen mellom eksponering og helsevirkning.

Kausalitet betyr årsak eller årsakssammenheng, og brukes når man vet at en variabel påvirker en annen variabel, f.eks. ved at en spesifikk eksponering påvirker utviklingen av en sykdom.

Kohort eller en **kohortstudie** er en type befolkningsstudier som følger en befolkning over lengre tid.

Konfidensintervall (KI) benyttes for å angi statistisk usikkerhet. KI kan være for en måling, og er da basert på gjennomsnittet og standardavviket til en fordeling av disse målingene. KI er også vanlig å beregne for et effektmål, f.eks. for HR. Det mest brukte konfidensintervallet er 95%.

Konfunderende (forstyrrende) faktorer (eng: confounder) er variabler som både påvirker eksponeringen og helsevirkningen i en studie, og som derfor kan forsterke eller svekke sammenhengen mellom eksponeringen og helsevirkningen. Det kan også vise seg at den observerte sammenhengen faktisk egentlig skyldes den konfunderende faktoren og ikke selve eksponeringen, dvs en effektforveksling.

Kost-nytte vurderinger er lønnsomhetsanalyser av prosjekter der både fordeler og ulemper med prosjektet vurderes. Formålet er å vurdere den samfunnsøkonomiske lønnsomheten til prosjektet.

Kurveforløp er i denne rapporten definert som hele kurvens utseende og omfatter både kurveform og eventuell tilstedeværelse av en terskelverdi.

Kurveform beskriver formen til en linje eller kurve, denne kan anta ulike former som for eksempel en rett linje eller ulike former for krumning som supra-lineær og sub-lineær (se forklaringer nedenfor).

Lineær: en lineær kurve er det samme som en rett linje.

Log-lineær kurve er en kurve som følger en logaritmisk skala på x-aksen og en lineær skala på y-aksen. Dette gir opphav til en supra-lineær kurve som er brattere i starten (for lave verdier av x) enn lengre ute i kurveforløpet (høyere verdier av x) (se eksempel i figur 5a)

Meta-analyse er en statistisk metode for å kombinere resultater (risikoestimer) og konfidensintervaller fra flere enkeltstudier for å komme frem til ett risikoestimat med tilhørende konfidensintervall.

Naturlig død regnes som alle dødsfall bortsett fra dem som skyldes en voldsom død.

Odds ratio (OR) er et forholdstall. Det beskriver forholdet mellom to odds, altså sannsynligheten for at en gitt hendelse skal inntreffe i forhold til sannsynligheten for at den ikke skal inntreffe. Dersom 100 personer blir utsatt for et giftstoff og 20 av disse får en sykdom, vil oddsen for å få sykdommen være $20/80 = 0,25$. I en tilsvarende gruppe på 100 personer som ikke blir utsatt for giftstoffet (kontrollgruppe) blir 10 syke. Dette gir oddsen $10/90 = 0,11$. Odds ratioer er da forholdet mellom de to oddsene, altså $0,25/0,11 = 2,25$. For sykdommer med sjelden forekomst kan odds ratio benyttes som en tilnærming til relativ risiko.

Persentiler: Eksponeringsnivåer kan beskrives ved hjelp av **persentiler**, en statistisk størrelse som brukes til å beskrive hvor en måling står i forhold til alle målingene som er gjort i en befolkning. For å beregne persentiler må alle målingene rangeres etter størrelse. For en befolkning på 100 vil **5-persentilen** tilsvare eksponeringsnivået for den personen

hvis eksponering er rangert som nummer 5 i befolkningen, og 5 prosent av befolkningen vil ha lavere eksponering enn det nivået.

Poolet analyse: Når det gjøres en samlet analyse av data fra ulike kohorter, slik at alle dataene samles til en stor kohort, i motsetning til at kun risikoestimater og KI fra enkeltkohortene inkluderes i analysen (slik som i en meta-analyse).

Proporsjonale hasardmodeller (PH-modeller) beskriver logaritmen til HR som funksjon av HR i gruppen i starten av studien og en lineær kombinasjon av andre forklaringsvariabler. Den vanligste formen er Cox semi-parametriske proporsjonale hasardmodeller.

Relativ risiko (RR) er et forholdstall³. Det beskriver hvor mye større sannsynlighet det er for en hendelse i én gruppe i forhold til en annen. Dersom forekomsten av sykdom er 20 prosent i en gruppe som har vært utsatt for et giftstoff, mens den er 10 prosent i en tilsvarende gruppe som ikke har vært utsatt for giftstoffet, vil relativ risiko være $0,20/0,10$ altså 2,0.

Risikoestimat: Ut fra statistiske modeller beregnes et estimat for sammenhengen mellom en eksponering (f.eks. luftforurensning) og en helsevirkning (f.eks. død). Risikoestimatet er f.eks. et mål på risikoen for død ved en spesifikk økning av luftforurensning, og kalles også for effektmål.

Romlig oppløsning sier noe om graden av detaljer, f.eks. i beregning av luftforurensning, som kan inkluderes i et bilde eller en annen beskrivelse av et tredimensjonalt rom. Luftforurensning beregnes ofte per km² eller noen ganger med finere oppløsning, slik som 100 x 100 m².

Seleksjonsskjevheter blir også kalt for seleksjonsbias. Dette forekommer når populasjonen i en studie ikke reflekterer den generelle befolkningen. Det kan for eksempel skje hvis spesielle grupper velger å ikke delta i studien, eller hvis en gruppe er spesielt interessert i å delta i studien.

Sensitivitetsanalyse er en analyse der man undersøker hvor følsom resultatvariabelen (f.eks. sykdomsbyrden) er for endringer i de faktorene som inngår i beregningene (f.eks. svevestøvseksponering eller konsentrasjons-responskurven).

Sub-lineær: en kurve som er mindre bratt i starten (for lave verdier av x) enn lengre ute i kurveforløpet (høyere verdier av x), den blir altså brattere og brattere etter hvert (se eksempel i figur 5a).

Supra-lineær: en kurve som er brattere i starten (for lave verdier av x) enn lengre ute i kurveforløpet (høyere verdier av x) (se eksempel i figur 5a). Log-lineær kurve er et eksempel på supra-lineær kurveform.

Sykdomsbyrde er et kvantitativt mål på sykdom og død hvor år med ikke-dødelig helsetap (YLD) og dødelig helsetap (YLL) summeres til helsetapsjusterte leveår (DALY).

Splines er sammensatte kurver som beskrives av flere del-kurver eller stykkevise kurver som alle er polynomer ($y = ax + bx^2 + cx^3$ er et eksempel på et kubisk polynom). Dette er

³ Odds ratio (OR), relativ risiko (RR) og hasard ratio (HR) er ganske like når det er snakk om et sjeldent utfall (forekomst < 10 %) og /eller størrelsen på risikoestimater er små, og disse størrelsene brukes derfor ofte om hverandre.

altså ikke-lineære kurver, og de brukes for å lage lokale glatte kurver mellom to punkter. Deretter kombineres alle del-kurvene til én glatt kurve.

Terskelverdi er en verdi som må overstiges for at risikoen skal øke. I forbindelse med en kurve, er kurven ofte 0 eller 1 for verdier av x under terskelverdien, for så å starte å stige etter terskelverdien, altså når verdiene av x er større eller lik terskelverdien.

VEDLEGG 3: De viktigste nasjonale og internasjonale miljøer som arbeider med luftforurensning

Nedenfor omtales de største nasjonale og internasjonale miljøene som arbeider med luftforurensning og som regelmessig publiserer helserisikovurderinger og/eller kunnskapsoppsummeringer.

Verdens helseorganisasjon, WHO

Verdens helseorganisasjon (WHO) jobber for å bedre helsetilstanden til verdens befolkning, og organisasjonen er en ledende autoritet i det internasjonale helsearbeidet. WHO driver også med forskning, utvikling, opplæring, faglig bistand og nødhjelp. WHO deles inn i 6 WHO-regioner som hver dekker medlemslandene i tilhørende region. WHO jobber bredt med miljø og helse spørsmål og kommer med anbefalinger for ulike typer miljøeksponeringer inkludert luftforurensning. WHO Europe driver forskning, kunnskapsvurderinger og overvåkning av helserisiko knyttet til luftforurensning i Europa, hvor prosjektene HRAPIE, REVIHAAP og EBoDE har vært sentrale.

Når WHO presenterer sykdomsbyrdeestimer globalt, baserer de seg på samme data og metoder som IHME/GBD (se omtale under).

Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)/Global Burden of Disease (GBD) study

Siden 2007 har IHME ved University of Washington i Seattle, USA, koordinert det internasjonale sykdomsbyrdeprosjektet (GBD study). Prosjektet startet opp som et samarbeidsprosjekt mellom Verdensbanken og WHO, men ble senere og frem til 2007 gjennomført i regi av WHO. GBD er et globalt, deskriptivt epidemiologisk prosjekt, hvor forskere går systematisk og vitenskapelig til verks i et forsøk på å tallfeste helsetap og død fra sykdommer, skader og risikofaktorer etter alder, kjønn, geografisk område og over tid. Fra 1990 til 2010 ble estimer publisert om lag hvert femte år. Fra og med 2015 presenteres estimer på sykdomsbyrde årlig. Siste beregning ble gjort for mer enn 300 helsetilstander, sykdommer og skader samt for nesten 80 risikofaktorer for 195 land. Luftforurensning er en av risikofaktorene som inngår i dette prosjektet, hvor både helsetap og for tidlig død inngår i sykdomsbyrdeberegningene.

European Environmental Agency (EEA)

Det europeiske miljøbyrået (EEA) er et byrå i EU, som har til formål å gi god, uavhengig informasjon om miljøet. EEA innhenter miljøinformasjon fra de enkelte land gjennom det europeiske nettet for miljøinformasjon og miljøobservasjon (Eionet), som er et partnerskapsnettverk av EEA og dets medlems- og samarbeidsland. EEA presenterer årlige rapporter om luftkvalitet i Europa (*Air quality in Europe*) hvor også nasjonale estimer på sykdomsbyrde presenteres.

United States Environmental Protection Agency, US EPA

Det «amerikanske miljøbyrået» (United States Environmental Protection Agency; US EPA) gjennomfører kvantitative helserisikovurderinger omtrent hvert femte til tiende år for å oppdatere de amerikanske grenseverdiene for luftforurensning. Dette innebærer en omfattende systematisk kunnskapsoppsummering (Integrated Science Assessment; ISA) og en kvantitativ risikovurdering (Risk/Exposure Assessment; REA) som bygger på førstnevnte. Disse ble sist gjennomført i henholdsvis 2009 og 2010. En ny revisjon av de amerikanske grenseverdiene for svevestøv ble satt i gang i 2016, men ingen dokumenter er foreløpig publisert. De nyeste ISA- og REA-dokumentene er altså fra henholdsvis 2009 og 2010.

Folkehelseinstituttet

Folkehelseinstituttet (FHI) er et statlig forvaltningsorgan underlagt Helse- og omsorgsdepartementet. FHI skal produsere, oppsummere og kommunisere kunnskap for å bidra til godt folkehelsearbeid og gode helse- og omsorgstjenester. Forskere ved avdeling for luft og støy gjennomfører kunnskapsoppsummeringer og helserisikovurderinger i forbindelse med fastsettelse av luftkvalitetskriterier (<https://www.fhi.no/nettpub/luftkvalitet/>) og grenseverdier for uteluft (<http://www.miljodirektoratet.no/Documents/publikasjoner/M129/M129.pdf>). Dette gjøres i samarbeid med Miljødirektoratet.

Senter for sykdomsbyrde ved FHI publiserte for første gang i 2016 en detaljert oversikt over dødelighet og sykkelighet (helsetap) i den norske befolkningen, og endringer som har skjedd fra 1990 og frem mot 2013 (FHI, 2016). I 2017 publiserte FHI en oppdatering med vekt på sykdomsbyrdeutvikling i Norge fra 2005 til 2015 (FHI, 2017). Dette arbeidet gjennomføres i nært samarbeid med det globale sykdomsbyrdeprosjektet *Global Burden of Disease (GBD) Study*, og det er data for Norge fra dette prosjektet som presenteres. Fra og med 2015 har det kommet årlige publiseringer fra GBD-prosjektet, slik at utviklingen i folkehelsen kan følges enda tettere enn tidligere. Dette omfatter nå sykdomsbyrdeberegninger for 249 dødsårsaker, 315 sykdommer og skader, og for 79 risikofaktorer. Luftforurensning er en av disse risikofaktorene. FHI og GBD har nå startet arbeidet med å produsere sykdomsbyrdeanalyser etter norske fylker. Fylkesvise estimater på sykdomsbyrde som følge av luftforurensning vil publiseres først i 2019. I tillegg har forskere ved FHI også gjennomført egne sykdomsbyrdeberegninger med vekt på luftforurensning på oppdrag fra eksterne aktører (Aasvang m. fl., 2016; 2009).

VEDLEGG 4: Utfyllende informasjon om statistiske analyser

Hvordan undersøker man sammenhenger mellom eksponering og helseisiko?

De fleste befolkningsstudier som undersøker sammenhengen mellom PM_{2,5}-konsentrasjoner og dødelighet bruker overlevelsesanalyse til å beregne hasard ratio (HR). En HR er omtrent det samme som en RR, men benyttes gjerne når risikoen varierer over tid. Proporsjonale hasardmodeller beskriver logaritmen til HR som funksjon av start-HR og en lineær kombinasjon av andre forklaringsvariabler. Modellen som benyttes i de fleste studier er en Cox proporsjonal hasardmodell. I denne modellen gjør man en antagelse om formen til konsentrasjons-responsfunksjonen. Det vanligste er å anta en lineær sammenheng, men en del studier sammenlikner også konsentrasjons-responsfunksjoner med ulike former.

Hvordan tester man om konsentrasjons-responskurven er lineær?

De fleste studiene som har undersøkt om det er en lineær sammenheng mellom PM_{2,5}-eksponering og dødelighet har benyttet ulike typer «splines». Splines er en type sammensatt kurve som beskrives av flere del-kurver eller stykkevise kurver som alle er polynomer ($y = ax + bx^2 + cx^3$ er et eksempel på et kubisk polynom). Dette er altså ikke-lineære kurver, og de brukes for å lage lokale glatte kurver mellom to punkter. Deretter kombineres alle del-kurvene til én glatt kurve. Hvert punkt refereres ofte til som en knute, slik at to knuter fører til tre delkurver. For å teste linearitet tilpasses vanligvis både en lineær modell og en eller flere modeller basert på splines til det samme datasettet, og så sammenliknes det hvor god kurvetilpasningen er. Dette gjøres ved å evaluere avstanden mellom datapunktene og kurven som er basert på modellen, vanligvis ved hjelp av Bayesianiske informasjonskriterier (BIC) (Crouse m. fl., 2012). Hvis tilpasningen til dataene er best for den lineære modellen, konkluderer man med at det er en lineær sammenheng mellom PM_{2,5}-eksponering og dødelighet. Hvis en ikke-lineær modell basert på splines gir den beste tilpasningen, er det en ikke-lineær sammenheng.

En annen metode for å sammenlikne hvor godt to kurver tilpasser seg et datasett er en såkalt «likelihood ratio test» (f.eks. Abrahamowicz m. fl. 2003; Beelen m. fl. 2014). Dette er en metode som ofte brukes for å sammenlikne to nøstede modeller, det vil si at den ene modellen er en utvidelse av den andre. Nullhypotesen er at den enkleste modellen (færrest forklaringsvariabler/knuter) er best, så hvis nullhypotesen forkastes betyr det at den utvidede modellen (flere forklaringsvariabler/knuter) er bedre tilpasset dataene.

Nasari m. fl. (2016) introduserte en annen metode for å teste linearitet som benytter en mer fleksibel matematisk modell. Den kan anta både en lineær form med og uten terskel, samt supra- og sub-lineære former. Også denne modellen kan benyttes i kombinasjon med Cox proporsjonale hasardmodeller. I de Bayesianiske analysene sammenliknes ulike kurveformer, og man kommer frem til en kurveform som er et sannsynlighetsvektet gjennomsnitt av alle de testede kurveformene (Nasari m. fl., 2016; Pinault m. fl., 2017).

VEDLEGG 5: Beskrivelse av litteratursøk

Det ble gjort fire enkeltsøk i PubMed for å identifisere artikler som omhandler formen på konsentrasjons-responskurver:

1. PM_{2,5}; mortality; shape (14 artikler)
2. Fine particulate matter; mortality; shape (20 artikler)
3. PM_{2,5}; mortality; spline* (18 artikler)
4. Fine particulate matter; mortality; spline* (15 artikler)

Resultatene fra søkene var delvis overlappende, og etter at duplikater var ekskludert gjenstod 42 artikler. Disse artiklene ble gjennomgått og vurdert etter følgende kriterier:

- Artiklene omhandler langtidseksposering for PM_{2,5} og dødelighet (total eller sykdomsspesifikk).
- Artiklene fokuserer spesielt på konsentrasjons-responskurven. En matematisk/statistisk testing av linearitet, formen til konsentrasjons-responskurven eller terskelverdi er inkludert. Artikler som kun presenterer risikoestimer basert på en lineær modell skal ekskluderes.
- Gjennomsnittskonsentrasjonen i studien er < 20µg/m³ (i.e. variasjonsbredden inkludert i denne rapporten)

Etter en kritisk gjennomgang av artiklene basert på disse kriteriene ble sju artikler inkludert i oppsummeringen av enkeltstudier:

- Abrahamowicz m. fl. (2003)
- Schwartz m. fl. (2008)
- Lepeule m. fl. (2012)
- Pinault m. fl. (2016)
- Shi m. fl. (2016)
- Nasari m. fl. (2016)
- Pinault m. fl. (2017)

I tillegg til dette ble seks artikler inkludert underveis i arbeidet:

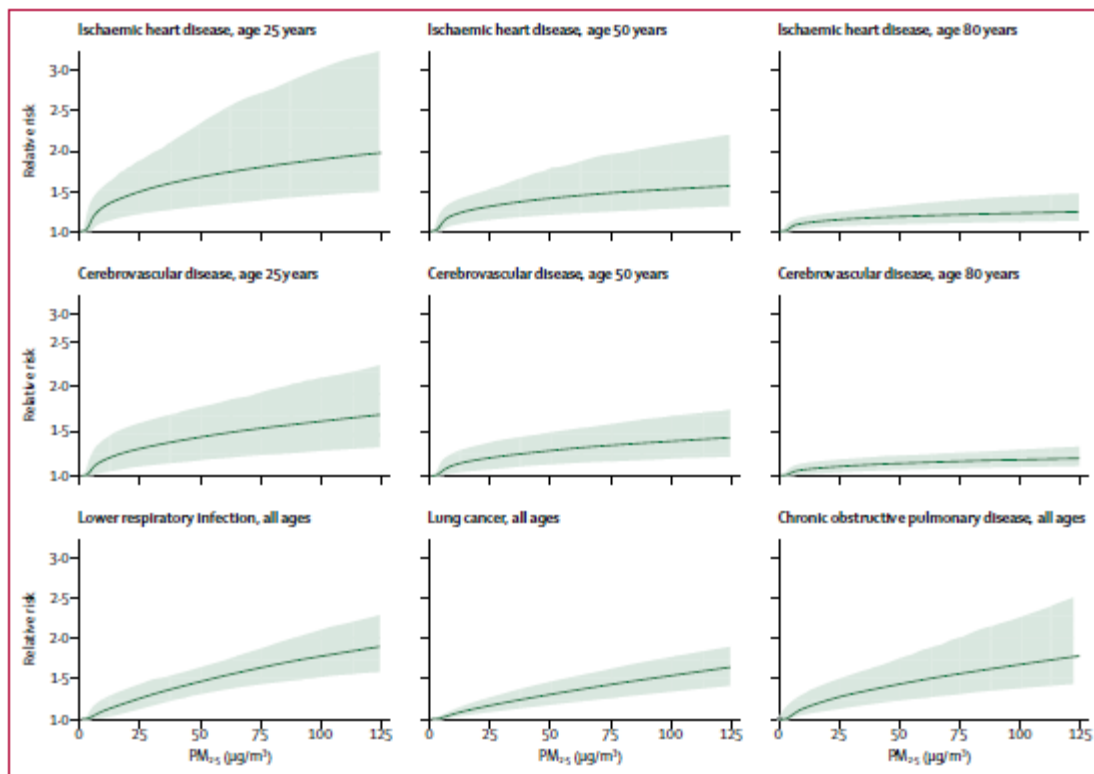
1. To artikler ble identifisert i referanselisten i en oversikts-/metodeartikkel av Fann m. fl. (2016) som kom frem i søket. I artikkelen fremheves to studier som beskriver ASC CPS-II kohorten som benyttes som basis for US EPAs kvantitative analyser:
 - Pope m. fl. (2002)
 - Krewski m. fl. (2009)
2. To relevante artikler som omhandlet enkeltkohorter som var kjent i fagmiljøet ved FHI :
 - Crouse m. fl. (2012)
 - Di m. fl. (2017)
3. En norsk kohort og en multisenterstudie fra det europeiske ESCAPE-prosjektet som var kjent i fagmiljøet ved FHI:
 - Beelen m. fl. (2014)
 - Næss m. fl. (2007)

kurven for de laveste svevestøvkonsentrasjonene, snarere enn at det er vist at eksponering for disse lave konsentrasjonene ikke er forbundet med økt risiko for dødelighet.

For å bestemme parameterne i IER-funksjonen (α , β og γ) gjøres en kurvetilpasning til data fra de ulike befolkningsstudiene. Fra hver befolkningsstudie inkluderes risiko-estimatet (RR eller HR) med konfidensintervallet og variasjonsbredden for svevestøvs-eksponeringen i form av 5 og 95 persentilene for de målte svevestøv konsentrasjonene. I datagrunnlaget som IER-kurvene baseres på inkluderes befolkningsstudier som beskriver risiko for dødelighet eller risiko for sykdom (insidensdata). I kurvetilpasningen trekkes 1000 verdier fra TMREL-fordelingen, så gjøres det en kurvetilpasning til dataene fra befolkningsstudiene for hver av disse 1000 TMREL-verdiene. Deretter beregnes gjennomsnittskurven basert på de 1000 kurvene, samt kurvene for 95 % konfidensintervallet. IER-kurvene oppdateres årlig med data fra de nyeste befolkningsstudiene.

Eksempler på IER-kurver

Figuren nedenfor viser IER-kurvene fra 2015 for PM_{2,5}-konsentrasjoner opp til 125 µg/m³ for sykdomsspesifikk dødelighet som følge av hjerteinfarkt (ischemic heart disease), hjerneslag (cerebrovascular disease), lavere luftveisinfeksjoner (lower respiratory infection), lungekreft (lung cancer) og KOLS (Chronic obstructive respiratory disease). For hjerteinfarkt og hjerneslag er det utarbeidet alders-spesifikke IER-kurver for 5 års intervaller fra 25 til 80 år. Kurver for 25, 50 og 80 år vises i figuren.



Figur V6-1: Grafene viser IER kurvene (svart linje) med tilhørende 95% konfidensintervall (grått område). Relativ risiko er lik 1 for PM_{2,5} konsentrasjoner under 2,4 µg/m³ d.v.s. den laveste konsentrasjonen i TMREL fordelingen. Figuren er hentet fra Cohen m.fl. (2017).

Hvordan plottes IER-kurver i denne rapporten?

For plotting av IER-kurvene i denne rapporten, fikk vi tilgang til parameterverdiene for α , β , γ for hver av de 1000 kurvene, samt de tilhørende trukne TMREL-verdiene, fra IHME. Resulterende RR-verdier ble beregnet basert på formel (1) og (2) for svevestøv-konsentrasjoner mellom 0 og 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for intervaller på 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, altså for henholdsvis 0, 1, 2, 3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ etc. Dette ble gjentatt for hver av de 1000 settene med parameterverdier. Deretter ble gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall beregnet for svevestøv-konsentrasjoner mellom 0 og 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, og kurvene ble plottet i Excel som en glattet kurve.

VEDLEGG 7: Plotting av kurver basert på kurveform og risikoestimat oppgitt av de internasjonale og nasjonale miljøene

Nedenfor beskrives hvordan kurvene i figur 7 og 8 er plottet basert på kurveform (log-lineær/lineær), terskelverdi og risikoestimat oppgitt i de ulike rapportene, unntatt plotting av IER-kurvene som er beskrevet i Vedlegg 6.

Kurvene er plottet i et koordinatsystem med svevestøvkonsentrasjon (årlig PM_{2,5}) på x-aksen og relativ risiko (RR) på y-aksen. Skjæringspunktet mellom aksene er satt til (0, 1) i figurene, dette gjenspeiler at RR vanligvis ikke er under 1 for noen svevestøv-konsentrasjoner.

Lineære kurver

Både WHO Europe/EEA og EBoDE anbefaler lineære kurver uten terskel, men de baserer seg på ulike risikoestimat (tabell 1). For å komme frem til de lineære kurvene vist i figur 7 er det trukket en rett linje gjennom punktene (0, 1) og (10, RE_{per 10 µg/m³ økning}), der RE_{per 10 µg/m³ økning} viser til oppgitt hasard- eller risikoestimat per 10 µg/m³ økning i PM-konsentrasjon (tabell 1). Formelen beskriver altså en rett linje som har et stigningstall som tilsvarer RR estimatet for en økning i svevestøv-konsentrasjonen på 10 µg/m³, altså verdien oppgitt i tabell 1.

Eksempel på formel (WHO Europe/EEA):

$$RR(K_{PM}) = 1 + 0,0062 * K_{PM}$$

der RR (K_{PM}) er relativ risiko som vises på y-aksen og K_{PM} er svevestøvkonsentrasjonen som vises på x-aksen. Hvis svevestøvkonsentrasjonen er 10 µg/m³ er RR (10) = 1 + 0,0062*10 = 1,062, som tilsvarer verdien oppgitt i tabell 1. For kurvene som tilsvarer konfidensintervallet til risikoestimatet (1,04 – 1,08) er tilsvarende formler RR (K_{PM}) = 1 + 0,0040*K_{PM} og RR (K_{PM}) = 1 + 0,0083*K_{PM} for henholdsvis øvre og nedre grense av konfidensintervallet.

Log-lineære kurver

Både US EPA og FHI anbefaler bruk av log-lineære kurver, men de baserer disse kurvene på ulike formler. US EPA benytter en tradisjonell log-lineær kurve, mens kurven FHI benytter har sterkere krumning og er basert på en eldre WHO-rapport (Ostro, 2004).

Kurvene US EPA benytter er basert på en enkel log-lineær kurve med terskelverdi:

$$RR(K_{PM}) = e^{(\beta(K_{PM}-K_0))} \quad (1)$$

Mens kurven FHI benytter er basert på en mer komplisert formel:

$$RR(K_{PM}) = \frac{e^{(\alpha+\beta*\ln(K_{PM}+1))}}{e^{(\alpha+\beta*\ln(K_0+1))}} \approx \left(\frac{K_{PM}+1}{K_0+1}\right)^\beta \quad (2)$$

I begge formlene reflekterer K₀ terskelverdien, mens α og β er koeffisienter.

US EPA opplyser kun at de baserer kurven på risikoestimer fra Krewski m. fl. (2009), og oppgir ikke en spesifikk verdi for koeffisienten β . Motsatt oppgir Ostro (2004) verdier for α - og β -koeffisientene og spesifiserer i tillegg at kurven er basert på risikoestimatet fra Pope m. fl. (2002).

Eksempel på formel (US EPA):

Vi har benyttet en liknende fremgangsmåte som for lineære kurver for å komme frem til verdien hvor β er koeffisienten i likning (1). Siden US EPA benytter en log-lineær kurve uten terskel forenkles formel (1) til

$$RR(K_{PM}) = e^{\beta * K_{PM}} \quad (3)$$

For total dødelighet oppgir US EPA et risikoestimat på 1,06 (tabell 1). Da vet vi at den log-lineære kurven skal passere gjennom (10, 1,06). Vi kan da sette opp en likning med bare en ukjent, nemlig β ;

$$RR(10) = 1.06 = e^{(\beta * 10)}$$

Når denne løses er svaret at $\beta = 0,0055$. Tilsvarende koeffisienter for konfidensintervallet er 0,0035 og 0,0093. Når likningen plottes med disse koeffisientene, gir dette en log-lineær kurve som har relativ risiko 1,06 (1,04 – 1,10) for svevestøvkonsentrasjonen 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Altså tilsvarende risikoestimatet som er oppgitt i tabell 1 per 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ økning i PM-konsentrasjon. For død som følge av lungekreft er koeffisient-verdiene som gir en kurve som passerer gjennom 1,14 (1,06 – 1,23) beregnet til å være $\beta = 0,0129$ (0,0055 – 0,0203), basert på samme fremgangsmåte som for kurven for total dødelighet.

Når det gjelder kurven fra Ostro (2004) for død som følge av lungekreft, ble koeffisientene fra kurven oppgitt til å være $\beta = 0,2322$ (0,0856 – 0,3787). Det viser seg imidlertid at disse koeffisientene gir en kurve som gir et risikoestimat på 1,29 for en 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ økning i svevestøvkonsentrasjon, mens risikoestimatet som er oppgitt av Pope m. fl. (2002) er på 1,14 (tabell 1). Vi har derfor beregnet koeffisientene for en kurve basert på likning (2) med $X_0 = 4$ ved hjelp av samme fremgangsmåte som beskrevet for US EPA-kurvene. Dette ga $\beta = 0,1193$ for en kurve som passerer gjennom (4, 1) og (14, 1,14). Tilsvarende verdier for β for kurvene som representerer konfidensintervallet var 0,0357 og 0,1884. Kurven vi har plottet stemmer overens med kurven som er plottet i originalpublikasjonen (Ostro, 2004).

⁴ I sykdomsbyrdeberegningene gjort for Oslo i 2016 ble koeffisientene oppgitt i Ostro benyttet. Dette har antagelig ført til en overestimering av sykdomsbyrdeestimatene i Aasvang m. fl. (2016).

VEDLEGG 8: Utdypende beskrivelse av enkeltstudier

ACS CPS-II kohorten er analysert tre ganger for to ulike tidsintervall 1982-1989 (Abrahamowicz m. fl., 2003) og 1982-2000 (Krewski m. fl., 2009; Pope m. fl., 2002). Analysen av det første tidsintervallet konkluderte med at konsentrasjons-respons-sammenhengen var ikke-lineær og høyest for de lave konsentrasjonene ($10-16 \mu\text{g}/\text{m}^3$), dette peker altså mot en supra-lineær sammenheng. Den neste analysen konkluderte med at konsentrasjons-responsfunksjonen var tilnærmet lineær i hele konsentrasjons-intervallet, men at den viste tendenser til å være ikke-lineær for de høyeste konsentrasjonene. Den siste analysen gikk svært grundig til verks og så på rollen til ulike typer konfunderende faktorer, variasjon i risikoestimatene over tid og hvordan bedre modellering av $\text{PM}_{2,5}$ -konsentrasjonene i to byer påvirker risikoestimatene. I tillegg ble det gjort en vurdering av formen til konsentrasjons-responskurven for hovedkohorten ved å sammenlikne hvor godt en lineær og en logaritmisk modell kunne tilpasses datasettene. Forskerne konkluderte med at den logaritmiske modellen ga en bedre tilpasning til dataene både for total og sykdomsspesifikk dødelighet (Krewski m. fl., 2009).

Begge analysene av Six cities-studien, for begge tidsintervallene, konkluderer med at det er en lineær konsentrasjons-responsfunksjon uten terskel for hele eksponeringsområdet på $8-40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ for total dødelighet (Lepeule m. fl., 2012; Schwartz m. fl., 2008). Tilsvarende viser analysene en lineær sammenheng mellom $\text{PM}_{2,5}$ -eksponering og død på grunn av hjerte-karsykdom og lungekreft (Lepeule m. fl., 2012).

I CanCHEC kohorten ble naturlig kubisk splines benyttet til å teste linearitet for 1991-versjonen av kohorten (Crouse m. fl., 2012), mens en mer fleksibel matematisk modell ble benyttet i oppfølgingsstudien i 2011 (Pinault m. fl., 2017). Bruk av kubisk spline til å teste om konsentrasjons-responsfunksjonen er lineær har begrensninger fordi modellen bare kan ta et begrenset antall former. Disse formene reflekterer ikke nødvendigvis de mest 'naturlige' formene til konsentrasjons-responskurven, f.eks. kan en kurve med terskelverdi ikke beskrives ved hjelp av splines (Nasari m. fl., 2016). I linearitetsanalysen i CanCHEC 1991 konkluderte forskerne med at det var en lineær sammenheng mellom $\text{PM}_{2,5}$ -konsentrasjoner og total dødelighet, samt dødelighet av hjerte-karsykdom, mens sammenhengen var log-lineær for dødelighet av hjerteinfarkt og ikke-lineær for dødelighet av hjerneslag (Crouse m. fl., 2012). Når en mer fleksibel matematisk modell ble benyttet, var konklusjonen av analysene av CanCHEC 2001 kohorten at sammenhengen mellom $\text{PM}_{2,5}$ -eksponering og total eller årsaks spesifikk dødelighet var ikke-lineær for alle typer dødelighet og at formen på kurven var supra-lineær (Pinault m. fl., 2017). Unntaket var for dødelighet av lungekreft, der formen var sublineær under $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Konsentrasjons-responskurvene som var supra-lineære var altså brattere for de laveste konsentrasjonene ($0-5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) enn $5-10$ og $10-15 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Forskerne tror at denne supra-lineære kurveformen kan forklares av ulik sammensetning av $\text{PM}_{2,5}$ i de ulike intervallene snarere enn at det skjer en metning ved høye konsentrasjoner (som foreslått for IER-kurven/log-lineære sammenhenger som er vist tidligere for høyere konsentrasjoner av svevestøv).

To studier undersøker dødelighet blant medlemmer i Medicare, som er det offentlige amerikanske helseforsikringsprogrammet for individer over 65 år. De analyserer to ulike befolkninger fra ulike tidsperioder og geografiske områder (Di m. fl., 2017; Shi m. fl., 2016). Formen på konsentrasjons-responskurven ble undersøkt ved hjelp av ulike typer splines i de to studiene, og begge viste en sub-lineær tendens for de laveste konsentrasjonene ($< 6-7 \mu\text{g}/\text{m}^3$), men lineær sammenheng for høyere konsentrasjoner.

I CCHS-kohorten ble formen til konsentrasjons-responskurven testet ved hjelp av splines (Pinault m. fl., 2016). Kurven økte for økende $PM_{2,5}$ -konsentrasjoner, men de brede konfidensintervallene gjorde at det ikke var mulig å si noe om formen til konsentrasjons-responskurven. En terskelverdianalyse resulterte i en terskel på $0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ med 95 % CI på $4,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Den europeiske multisenterstudien ESCAPE brukte splines til å teste lineariteten til konsentrasjons-responskurven for langtidseksponering for $PM_{2,5}$ og dødelighet i de inkluderte enkeltkohortene og konkluderte med at det totalt sett ikke var signifikante avvik fra linearitet (Beelen m. fl., 2014a). Av de 19 kohortene som ble testet viste kun en kohort avvik fra linearitet, dette var den norske HUBRO-kohorten. En terskelverdianalyse, der kun deltakere med beregnet eksponering under et visst nivå ble inkludert i analysene, viste signifikante assosiasjoner med risikoestimer i samme størrelsesorden som for hele befolkningen når grensen ble satt på henholdsvis 20 og $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$, men ikke når grensen ble satt til 10 eller $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Når forskerne ser denne analysen i sammenheng med testingen av linearitet som ga negative svar, konkluderer de likevel med at det ikke er tegn til en terskelverdi i konsentrasjons-responsammenhengen.

Den norske studien med deltakere fra Oslo brukte tynn-plate regresjonsglatting i logistisk regresjonsmodell, altså ikke Cox proporsjonal hasard modell, slik som de andre kohortene (Næss m. fl., 2007). For deltakerne mellom 51 og 70 år konkluderte forfatterne med at sammenhengen mellom $PM_{2,5}$ og dødelighet av hjerte-karsykdom og KOLS var lineær, mens sammenhengen var ikke-lineær med terskel for total dødelighet og dødelighet av lungekreft. For deltakerne over 70 år var sammenhengen lineær for alle typene dødelighet. Det er imidlertid kun kurver for NO_2 som vises i publikasjonen, ikke kurver for $PM_{2,5}$.

Tabell V8-1 (neste side): Enkeltstudier som analyserer formen til konsentrasjons-responskurver for årlig $PM_{2,5}$ -konsentrasjon og dødelighet. Tabellen gir en oversikt over kohort-detalljer som antall deltakere, område for kohorten, eksponeringsmål (nivåer) og type dødelighet, samt de viktigste resultatene i form av hasard- eller risiko-estimat og kurvforløp (form og terskelverdi). Tabellen inneholder også informasjon om tidsperiode, konfunderende faktorer og statistisk modell. Svakheter dekkes av tabell V8-2.

Referanse Kohort ^a (antall deltagere ^b)	Område	Tids- Periode ^c	Eksponeeringsmål PM _{2,5} ; gj. snitt ± SD, [variasjons- bredde]	Type dødelighet	Konfunder-ende faktorer (individ og område)	Statistisk modell	Hasardratio eller risikoestimat per 10 µg/m ³ for justert modell (95 % KI)	Linearitets testing	Kurve-forløp
Pope m.fl. 2002 <u>ASC CPS-II</u> (500.000)	50 stater i USA + Puerto Rico	1982- 2000	Én verdi per by , basert på gjennomsnitt fra ulike målestasjoner for adresse ved inkludering; 17.7 ± 3.7 µg/m ³ , [6-30 µg/m ³]	Total Hjerte-lunge Lungekreft	Individ; alder, kjønn, røyking, utdanning, rase, sivilstatus, BMI, høyde, vekt, diett, alkohol, yrkeseksponering	Cox PH ^d - modell (med romlig tilfeldig komponent)	1.06 (1.02-1.11) 1.09 (1.03-1.16) 1.14 (1.04-1.23) [PM _{2,5} gjennomsnitt av to tidsperioder (1979-83 og 1999- 2000)]	Lokalt vektet glatte-funksjon	Lineær
Abrahamowicz m.fl. 2003 <u>ASC CPS-II</u> (2500 case kohort)	50 stater i USA	1982- 1989	Én verdi per by , basert på gjennem- snitt fra ulike målestasjoner i 1979-83 for adresse ved inkludering; 18.2 µg/m ³ , [10-25 µg/m ³]	Total	Individ; alder, kjønn, røyking, utdanning, BMI	Utvidet Cox PH modell (fleksibel modell)	-	Kvadratiske regresjons splines (med 1-2 knuter)	Ikke-lineær , med høyere risikoestimat for 10- 16 enn 16-25 µg/m ³
Krewski m.fl. 2009 <u>ASC CPS-II</u> (500.000)	48 stater i USA	1982- 2000	Én verdi per by , basert på gjennomsnitt fra ulike målestasjoner i 1999-2000 for adresse ved inkludering; 14.0 ± 3.0 µg/m ³ , [6-22 µg/m ³]	Total Hjerte-lunge Hjertefarkert Lungekreft	44 Individ variable som i Pope m. fl. 2002 og sju område variable (f.eks. fattigdom, utdanning, arbeidsledig-het per by og per postnummer)	Utvidet Cox PH modell med romlige tilfeldige komponenter & sammen- likning med andre modeller	1.13 (1.08-1.18) 1.21 (1.13-1.29) 1.48 (1.31-1.68) 1.24 (1.11-1.37) [Estimater for 5 til 15 µg/m ³ , tilsvarende estimater for 10 til 20 µg/m ³ er vesentlig lavere]	Sammenlikning av lineær og log- lineær modell	Log-lineær (supra- lineær) gir bedre tilpasning enn lineær modell

Schwartz m.fl. 2008 <u>Six cities I</u> (8000)	6 byer i USA	1974-1998	Én verdi per by per år, deltagere rekruttert i avgrenset område; $17.5 \pm 6.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$, [8-40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Total	Individ; alder, kjønn, røyking, utdanning, BMI	Cox PH modell med tids-varierende eksponering	ca 1.10 (1.00-1.21) [PM _{2.5} eksponering året før død]	Penalized spline (inntil 19 knuter), lineær spline (med 1-5 knuter), gjennom-snittlige modeller	Lineær Ingen terskel
Lepeule m.fl. 2012 <u>Six cities II</u> (8000)	6 byer i USA	1974-2009	Én verdi per by , deltagere rekruttert i avgrenset område; $15.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$, [8-40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Total Hjerte-kar Lungekreft KOLS	Individ; kjønn, røyking, utdanning BMI og de samme variablene (unntatt BMI) varierer over tid	Cox PH modell med tids-varierende eksponering & Poisson regresjonsmodell	1.14 (1.07-1.22) 1.26 (1.14-1.40) 1.37 (1.07-1.75) 1.17 (0.85-1.62) [Total: eksponering året før død, Hjerte-kar og lungekreft: eksponering 3 siste år før død, KOLS: eksponering 5 siste år før død]	Penalized spline (kubisk spline med 12 knuter)	Lineær Ingen terskel
Crouse m.fl. 2012 <u>CanCHEC 1991</u> (2.145.000)	Hele Canada	1991-2001	Modellert basert på satellitt data i et 10x10km² rutenett for område adresse ved inklusjon; $8.7 \pm 3.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$, [2-19 $\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Total Hjerte-kar Hjerteinfarkt Hjerneslag	Individ; kjønn, alder, utdanning, inntekt, arbeidsstatus, etnisitet, sivilstatus, yrke, urbanitet. To område-nivåer; lav utdanning, fattige, arbeidsledig-het	Cox PH modell & nøstet Cox modell med romlige tilfeldige komponenter	1.10 (1.05-1.15) 1.15 (1.07-1.24) 1.30 (1.18-1.43) ^e 1.04 (0.93-1.16) [Cox PH-modell med romlige tilfeldige komponenter]	Naturlig kubisk spline (1-3 knuter)	Lineær for total død og død av hjerte-karsykdom. Log-lineær (supra-lineær) for død av hjerte-infarkt, men ikke-lineær for død av hjerneslag.
Pinault m.fl. 2017 <u>CanCHEC 2001</u> (2.449.000)	Hele Canada	2001-2011	Modellert basert på målinger, areal og satellitt data i et 1x1km² rutenett for historiske årlige postnummer adresser (manglende adresser ble imputert); $7.4 \pm 2.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$, [0-20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Total Hjerte-kar Hjerteinfarkt Hjerneslag Lungekreft KOLS m.fl.	Individ og område variabler som i Crouse m. fl. 2012.	Cox PH modell	1.18 (1.15-1.21) 1.25 (1.19-1.31) 1.36 (1.28-1.44) 1.11 (1.00-1.24) 1.16 (1.07-1.25) 1.24 (1.11-1.39)	Fleksibel matematisk model ^f	Ikke-lineær/ supra-lineær kurve for typer død unntatt lungekreft som har sub-lineær kurve under $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Pinault m.fl. 2016 <u>CCHS</u> (300.000)	Hele Canada	2000-2011	Modellert som i Pinault m. fl. 2017; $6.3 \pm 2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, [1-13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Total Hjerteinfarkt Hjerneslag Lungekreft KOLS m.fl	Individ og 2 områder som i Crouse m. fl. 2012; i tillegg Individ; røykestatus, frukt, grønnsaker, alkohol, BMI	Cox PH modell	1.26 (1.19-1.34) 1.29 (1.13-1.48) 1.24 (0.98-1.57) 1.17 (0.98-1.40) 1.40 (1.09-1.80)	Splines + testing av terskelverdi	Kurvens form kunne ikke bestemmes. Terskelverdi $0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (+95%CI = $4.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$)
Shi m.fl. 2016 - (ca 1.8 millioner; Medicare medl., > 65 år)	New England (6 stater i USA)	2003-2008	Modellert basert på målinger, satellitt- og arealdata i et 1x1km² rutenett for postnummer adresse ved inklusjon; $8.1 \pm 2.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$, [0-20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$]	Total	3 område (post-nummer) variable (lav utdanning, etnisitet hvit, inntekt), røykere på fylkesnivå; i tillegg temperatur og ukedag	Mixed Poisson regresjonsmodell for antall dødsfall, som inkluderer både kort og langtids-eksponering (eksponering siste året før død)	9.3 (0.8-18.5) % [Estimater for < 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, tilsvarende estimater for hele variasjonsbredden er 7.5 (2.0-13.4) %]	Penalized spline (med fleksibelt antall knuter)	Ikke-lineær sammenheng <10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Sub-lineær kurve; tilnærmet lineær over $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$, mindre effekt under $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Di m.fl. 2017 - (ca 61 millioner; Medicare medl., > 65 år)	Fastlands USA	2000-2012	Modellert basert på målinger, satellitt-, meteorologi og arealdata i et 1x1km² rutenett for postnummer adresse ved inklusjon; $11.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$, [6-16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$]^g	Total	Individ; kjønn, alder, rase og sosioøkonomisk indikator. 14 område eller fylkes sosioøkonomiske variable pluss temperatur og luftfuktighet	Cox PH modell (PM2,5 og ozon)	1.08 (1.08-1.09) [kun PM2,5]	Tynn-plate spline	Lineær, ingen terskel ned til $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Tendens til sub-lineær kurve < $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Beelen m.fl. 2014 <u>ESCAPE</u> (367.000 fra 22 europeiske kohorter)	13 europeiske land	Flere, innen 1985-2007	Modellert basert på arealdata og målinger for adresse ved inklusjon; $7.2 \pm 31.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [3-37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$]^h	Total	Individ; kjønn kalendertid, røyking, passiv røyking, frukt, grønt, alkohol, BMI, utdanning, yrkesklasse, yrkesstatus, sivilstatus og en	Cox PH modell	1.14 (1.04-1.26)	Naturlig kubisk spline (3 knuter) og terskelverdi analyse	Lineær sammenheng, uten terskel

					område variabel for sosio-økonomi				
Næss m. fl. 2007 - (144.000, 51-90 år)	Oslo, Norge	1992- 1998	Modellert spredning basert på utslippsdata for grunnkrets-adresse ved inklusjon for 1992-95; 15 µg/m ³ , [7-22 µg/m³]	Total Hjerte-kar Lungekreft KOLS	Individ; utdanning, yrkesklasse	Cox PH modell	- ⁱ 1.10 (1.05-1.16) ^j 1.07 (0.97-1.18) ^j 1.27 (1.11-1.47) ^j	Tynn-plate regresjons glatting i logistisk regresjons modell	51-70 år ^k : Lineær sammenheng for KOLS og hjertekar, ikke-lineær med terskel for total og lungekreft. >70 år: Lineær sammen- heng for alle typene død.

^a Forklaring av forkortelser for kohortnavn

ASC CPS-II = American Cancer Society Cancer Prevention Study-II

Six cities = Harvard Six cities study

CanCHEC = Canadian Census Health and Environment Cohort

CCHS = Canadian Health Survey cohort

^b Rundet til nærmeste 1000

^c Oppgitt tidsperiode er fra inklusjon til slutten av oppfølging

^d PH-modell = proporsjonal hasard modell

^e Separate hasardestimater ble beregnet for 5 til 10 µg/m³ og 10 til 15 µg/m³ men ikke for den justerte modellen, derfor er disse ikke oppgitt i tabellen. HR for hvert PM_{2,5}-intervall var lavere enn for hele intervallet, men høyere for 5 til 10 µg/m³ enn for 10 til 15 µg/m³

^f Fleksibel matematisk modell beskrevet av Nasari m. fl. 2016 ble benyttet til å vurdere kurveformen

^g Verdiene reflekterer henholdsvis 5 og 95 persentil, ikke minimum og maksimum

^h Verdiene reflekterer omtrentlig intervall basert på plot som viser bl.a. 10 og 90 persentilene for alle kohortene

ⁱ Risikoestimater for total dødelighet ble kun oppgitt for de fire eksponeringskvartilene, ikke for hele variasjonsbredden

^j Risikoestimater for yngste aldersgruppe (51-70 år) for menn, tilsvarende estimater for kvinner var henholdsvis. 1.14 (1.06-1.21), 1.27 (1.13-1.43) og 1.09 (0.94-1.25). Risikoestimater for den eldste aldersgruppen (71-90 år) var generelt lavere enn for den yngste aldersgruppen

^k Resultatene av linearitetstesting er kun gjort for NO₂, og kurver for PM_{2,5} er ikke inkludert i publikasjonen

Tabell V8-2: Oversikt over svakheter ved de epidemiologiske studiene. Tabellen viser de viktigste svakheterne ved studiene i tabell V8-1. Markering med to X'er reflekterer en større svakhet enn markering med én X.

Referanse Kohort	Eksponeringsberegning			Konfunderende faktorer			Annet
	Grov beregning	Deler av beregning gjelder etter død	Flytting ikke inkludert	Mangler viktige faktorer	Ikke inkludert endringer over tid	Ikke sosio- demografiske variabler per område	
Pope m. fl. 2002 ASC CPS-II	XX (per by)	X	X		X	X	
Abrahamowicz m. fl. 2003 ASC CPS-II	XX (per by)		X		X	X	X ^a
Krewski m. fl. 2009 ASC CPS-II	XX (per by)	X	X		X		
Schwartz m.fl. 2008 Six cities I	XX (per by)		X	X (sivilstatus, rase, livsstil, passiv røyking og utøvende yrke)	X	X	
Lepeule m.fl. 2012 Six cities II	XX (per by)		X	X (sivilstatus, rase, livsstil, passiv røyking og støvende yrke)	b	X	X ^c
Crouse m.fl. 2012 CanCHEC 1991	XX (10 x 10 km ² , område adresse)		X	XX (røyking, passiv røyking og annen livsstil)	X		
Pinault m.fl. 2017 CanCHEC 2001	X (1 x 1 km ² , postnummer adresse)		d	XX (røyking, passiv røyking og annen livsstil)	e		
Pinault m.fl. 2016 CCHS	X (1 x 1 km ² , postnummer adresse)		X	X (mengde røyking og passiv røyking)	e		
Shi m.fl. 2016 -	X (1 x 1 km ² , postnummer adresse)		X	X (alle på individnivå, men har utdanning, rase og inntekt på postnummernivå og røyking på fylkesnivå)	f		X ^g
Di m.fl. 2017 -	X (1 x 1 km ² , postnummer adresse)		X	XX (røyking, passiv røyking og andre livsstil faktorer, sivilstatus og yrke)	X		
Beelen m.fl. 2014 ESCAPE		X	X	X ^h (rase)	X		
Næss m. fl. 2007 -	X (grunnkrets adresse)		X	XX (sosioøkonomiske variable for individ og område, røyking og andre livsstil faktorer)	X		X ⁱ

^a Kun en del-populasjon av kohorten er brukt

^b Endring i røyking, kjønn og utdanning over tid inkludert

^c Endret målepunktene for PM_{2,5} over tid

^d Flytting per år inkludert

^e Endringer i sosiodemografiske variable per område over tid inkludert

^fEndringer i ukedag og temperatur per døgn inkludert

^gØkologisk studiedesign med antall dødsfall som helseutfall. Medfører at det ikke kan korrigeres for konfunderende faktorer på individnivå

^hNoen konfunderende faktorer mangler for flere av kohortene

ⁱTesting av linearitet er utført i en forenklet statistisk modell (logistisk) og ikke i Cox PH slik som i de andre studiene

De viktigste metodiske svakhetene til de epidemiologiske studiene som undersøker konsentrasjons-responsammenhengen mellom langtidseksponering for PM_{2,5} og dødelighet er relatert til eksponeringsberegningen og de konfunderende faktorene (Tabell V8-2). De fleste studiene har for grov eksponeringsberegning (bortsett fra Beelen m. fl. 2014), men eksponeringsberegningen får bedre og bedre oppløsning i de nyere studiene. Videre inkluderes sjelden informasjon om flytting i løpet av studiens varighet i eksponeringsberegningen (bortsett fra Pinault m. fl. 2017). Et par studier beregner også deler av eksponeringen for tiden etter deltagernes død. Alle disse faktorene bidrar til unøyaktigheter i eksponeringen, og kan bidra til at sammenhengen mellom svevestøv og dødelighet blir enten under- eller overestimert.

Når det gjelder konfunderende faktorer er den mest alvorlige svakheten at mange studier ikke inkluderer informasjon om røyking. Dette er en faktor som påvirker de samme helsevirkningene som svevestøv, og hvis det ikke korrigeres for røyking i de statistiske analysene kan det føre til at sammenhengen mellom svevestøveksponering og dødelighet blir overestimert. Det er bare ACS-CSP II og ESCAPE-studiene som inkluderer tilfredsstillende informasjon om røyking, mens Six cities-studiene kun mangler informasjon om passiv røyking. Videre er det få studier som inkluderer informasjon om hvordan de konfunderende faktorene endrer seg over tid, og for de tre studiene som gjør dette er det to studier på områdenivå og kun en studie med endringer i konfunderende faktorer per individ. De eldre studiene mangler sosiodemografiske konfunderende faktorer per område, mens dette er inkludert i de nyere studiene.

Det er verdt å merke seg at alle studiene har svakheter, både når det gjelder eksponeringsberegninger og konfunderende faktorer. Generelt sett er det bedre kvalitet på eksponeringsberegningene for de nyere studiene (etter 2014) og konfunderende områdevariabler inkluderes også i de nyere studiene (etter 2014, samt Crouse m. fl. 2012 og Næss m. fl. 2007). På den annen side er det flere mangler i konfunderende faktorer på individnivå for de nyere studiene (etter 2012). Hvis man skal trekke frem noen studier som 'gode' må det være de som har god eksponeringsberegning og få begrensninger i konfunderende faktorer, slik som Beelen m. fl. 2014 og Pinault m. fl. 2016, men også disse har vesentlige mangler når det gjelder konfunderende faktorer.

VEDLEGG 9: Utdypende beskrivelse av pågående nordiske studier

To store internasjonale prosjekter har startet opp i løpet av de siste årene som vil gi bedre informasjon om konsentrasjons-responskurver for norske befolkninger. Disse er «Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe» (ELAPSE) og «Understanding the link between Air pollution and Distribution of related Health Impacts and Welfare in the Nordic countries – NordicWelfAir» (NordicWelfAir). Her inkluderes en beskrivelse av disse to prosjektene med vekt på hvordan de er forbedret i forhold til de tidligere studiene fra norske og nordiske forhold (Beelen m. fl., 2014a; Næss m. fl., 2007).

ELAPSE-prosjektet (ELAPSE, 2018) fokuserer på betydningen av lave nivåer av luftforurensning for befolkningens helse, og er et europeisk prosjekt som inkluderer de fleste kohortene som inngikk i multisenterstudien ESCAPE (beskrevet i Beelen m. fl. 2014). Et av formålene med prosjektet er standardisering av både modellene som benyttes og dataene som inkluderes. En vesentlig forbedring er at det nå vil gjøres en samlet analyse av dataene fra alle de ulike kohortene; dette innebærer at dataene fra enkelt-kohortene samles i en stor kohort. En slik analyse omtales ofte som en 'poolet' analyse. Data må da sendes ut av opprinnelseslandet, og siden dataene fra den norske kohorten inkluderer data fra SSB, som ikke tillater at deres data sendes ut av landet, er den norske kohorten dessverre ikke inkludert i denne analysen. Under ELAPSE vil det imidlertid også gjøres analyser av 7 administrative kohorter, dette er større kohorter som er mer eller mindre landsdekkende. Den norske kohorten NORCOHORT inkluderer deltagere fra hele landet og vil totalt ha ca. 2,8 millioner deltagere. Den har altså mye større geografisk utbredelse enn de tidligere kohortene i Næss m. fl. 2007 og Beelen m. fl. 2014. I tillegg er eksponeringskarakteriseringen bedre, den er basert på en statistisk modell som inkluderer data fra målestasjoner, samt arealdata og satellittdata, og vil gi langtids eksponeringsdata for PM_{2,5}, NO₂, ozon og 'svart karbon'. Studien vil også inkludere deltagerens historiske hjemmeadresser. I tillegg inkluderes flere konfunderende faktorer enn i ESCAPE (Beelen m. fl., 2014a) fordi flere områdevariabler (f. eks. sosioøkonomiske faktorer, ulike proxy-variabler for røyking) på to områdenivåer også vil bli inkludert (i tillegg til alle individvariablene fra ESCAPE). ELAPSE-prosjektet fokuserer spesielt på formen til konsentrasjons-responskurver for både dødelighet og forekomst av en rekke sykdommer, inkludert hjerte-karsykdom, diabetes, astma, KOLS, lungekreft og andre typer kreft. Økt risiko for naturlig død (total dødelighet) som følge av eksponering for luftforurensning vil også inkluderes.

NordicWelfAir er som navnet antyder et nordisk prosjekt som inkluderer ulike kohorter fra Norge, Sverige, Finland, Danmark og Island (NordicWelfAir, 2018). Her er det kun tre typer helsevirkninger som inkluderes, og det er ulike kohorter som deltar fra de ulike landene for hver helsevirkning. Fra Norge inkluderes data for dødelighet (total og sykdomsspesifikk) fra CONOR (Cohort of Norway) for 170 000 deltagere, mens data for utvikling av barneastma og fødselsrelaterte helsevirkninger for minst 80 000 deltagere vil inkluderes fra Den norske mor barn-undersøkelsen (MoBa). De andre nordiske landene vil delta med liknende kohorter, og et par land også med store landsdekkende kohorter. NordicWelfAir-prosjektet fokuserer spesielt på ulike typer luftforurensning, og for Norge vil eksponeringsberegninger for deltagerne gjennomføres for 17 luftforurensningsmål i et 1x1 km² rutenett basert på oppdaterte utslippsdata fra NILU og Århus Universitets spredningsmodell. Eksempler på luftforurensningsmål som inkluderes er PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, ozon, CO, 'svart karbon', 'organisk karbon' og sekundære organiske aerosoler. Historiske

hjemmeadresser vil bli brukt for å tilordne eksponering til hver enkelt deltager, og slike opplysninger finnes omtrent bare i de nordiske landene ved bruk av deres folkeregistre. De konfunderende faktorene vil også her være bedre enn i den tidligere kohorten beskrevet i Næss m. fl. 2007, men vil variere mellom de inkluderte kohortene.

Utgitt av Folkehelseinstituttet
November 2018
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no