

Afslutningsrapport til Arbejds miljøforskningsfonden for projektet:

Kronisk obstruktiv lungesygdom ved svejsning – dosis-respons forhold (reference 201100081332/3)

Pernille Kristiansen¹, Kristian T Jørgensen¹, Johnni Hansen², Jens Peter Bonde¹

1 Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital

2 Kræftens Bekæmpelse

Bispebjerg Hospital Maj 2014

Resume

Forord

Arbejds miljøforskningsfonden tildelte den 20.12.2011 en bevilling på i alt kr 246.000 til gennemførelse af dette projekt som et forskningsårstudium udført af stud med Pernille Kristiansen gennem et års ansættelse ved Arbejds- og Miljømedicinsk afdeling som skolarstuderende. Projektet er afsluttet med akademisk afhandling til SUND ved Københavns Universitet og resultaterne søges nu offentliggjort i et internationalt arbejdsmedicinsk tidsskrift. Her sammenfattes resultaterne i en dansksproget rapport til Arbejds miljøforskningsfonden.

Bispebjerg Hospital Maj 2014

Forfatterne

Resume

Formålet var at undersøge sammenhængen mellem udsættelse for svejserøg i arbejdsmiljøet og risikoen for kronisk obstruktiv lungesygdom i form af astma målt ved brug af astmamedicin. Mange tidligere undersøgelser peger på, at arbejde i støvet miljø kan forårsage bronkitis og forværre astma, men der foreligger ikke tilstrækkeligt store undersøgelser til at vurdere, hvor stor risikoen er ved et givet forureningsniveau.

Kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL) omfatter udover asthma også kronisk bronkitis. Landspatientregisteret er mindre velegnet til at undersøge kronisk bronchitis, som hovedsageligt behandles ambulant. Derfor er fokus i dette projekt forbrug af asthma medicin som kan indhentes via lægemiddelregisteret.

Vi foretog en opfølgning af ca. 10.000 metalarbejdere fra en stor dansk virksomhedskohorte etableret i 1986 ved opkobling til Lægemiddelsdatabasen hvorved vi kunne kortlægge forbrug af astmamedicin i perioden fra 1995 – 2011. På grundlag af spørgeskemaoplysninger og mere end 1000 målinger af svejserøg på danske arbejdspladser etablerede vi et må for hver enkelt svejser livslange udsættelse for svejserøg. Alle data analyser blev foretaget via opkobling til Danmarks statistik så der kunne sikres anonymitet.

Der blev i gennemsnit udskrevet asthma-medicin for første gang til 17 per 1000 metalarbejdere årligt og vi fandt en let øget risiko på omkring 35% blandt de mest udsatte rustfrit stålsvejsere i sammenligning med lavt udsatte rustfrit stålsvejsere. Denne risiko sås imidlertid udelukkende blandt ikke-rygende svejsere, hvilket kan skyldes at effekten maskeres af tobaksrygning blandt de svejsere der ryger. Svejsning på almindeligt jern var ikke forbundet med en øget risiko.

Konklusion: Undersøgelsen støtter hypotesen om at langvarig udsættelse for svejserøgspartikler kan medføre øget risiko for senere asthmalidelse men kun blandt rustfrit stål svejsere.

Introduktion

Svejsning af metal udgør en væsentlig kilde til eksponering for støv i arbejdsmiljøet. Mere end 3 millioner arbejdere er på globalt plan dagligt udsat for svejserøg. Svejserøg består hovedsagligt af metaloxider og gasser af ozon og nitrogenoxid, og kan forårsage inflammation og beskadigelse af luftvejene.

Incidensen af astma blandt voksne i vesten ligger på omkring 5 per 10 000 personer per år.

Populationsbaserede studier har indikeret at omkring 10-15 % af alle astmatilfælde kan tilskrives arbejdsmæssige eksponeringer (Kogevinas et al. 1999). Der er velunderbygget evidens for at eksponering for irriteranter på støvede arbejdspladser kan forårsage en forværring af eksisterende astma og give astmatisk bronkitis (Holm et al. 2012), men det er stadig uafklaret hvorvidt den udbredte svejseeksponering kan forårsage nye tilfælde af astma (Lillienberg et al. 2008).

Den aerodynamiske diameter af svejsepartikler er fra 0,50 til 2,0 mikrometer og svejsepartikler kan dermed transporteres til de nedre luftveje. Yderligere er der mulighed for at svejsepartikler kan blive deponeret i lungerne (Antonini et al. 2003).

På basis af en bedre forståelse af forholdet mellem astma og udsættelse for svejserøg vil det være muligt at indføre forebyggende tiltag på arbejdspladsen. Ved hjælp af en kohorte af metalarbejdere som blev etableret i 1985 vil dette studie undersøge risikoen for astma i forhold til den samlede livslange eksponering for svejserøg samt at undersøge betydningen af metaltype hhv. rustfrit stål og almindeligt jern (sort jern).

Metode

Projektet er gennemført som et prospektivt registerbaseret opfølgingsstudie af en kohorte af 10.059 metalarbejdere, som blev indrullet i 1985. Kohorten består af mænd født før 1964 og som har været ansat i mindst et år på en af 75 danske metalvirksomheder i perioden fra 1. april 1964 til december 1984 (Hansen et al. 1996). I 1986 udfyldte 8376 arbejdere (responsrate 83%) et spørgeskema angående livslang eksponering for svejsning samt andre forhold som tobaksrygning og alkoholindtag. Oplysninger om død og emigration i perioden fra 1986 til 2010 blev indhentet fra CPR-registeret. I alt blev 2876 personer ekskluderet fra kohorten (1514 ikke-svejsere, 101 emigranter, 11 med fejl i CPR, og 1250 som døde før 1. januar 1995). Den resterende kohorte som indgik i de statistiske analyser bestod af 5499 mænd.

Eksposering

Rustfrit stål svejsere var defineret som arbejdere som på et tidspunkt havde svejset med rustfrit stål. Sort jern svejsere blev defineret som svejsere som kun havde svejset med sort jern.

Vi estimerede den samlede eksposering for svejserøg op til 1986 ved at kombinere data fra en ekstern svejseeksposeringsmatrice (Hansen EB 1982) med spørgeskemaoplysninger om svejsemateriale (rustfrit stål, sort jern), svejsemåde, svejse-år, svejseintermittens, lokaludsug og arbejde i det fri henholdsvis i lukkede rum. Eksposering i perioden fra 1986 til 2006 blev estimeret ud fra oplysninger fra ATP om ansættelser i virksomheder med svejsning.

Udfaldet var indløsning af recept for receptpligtig astmamedicin på et dansk apotek. Oplysninger om recepter for astmamedicin blev indhentet fra Lægemiddelstatistikregisteret. Dette register har oplysninger om indløsning af receptmedicin udskrevet af læger i Danmark siden 1995. Recepter på astmamedicin blev brugt som en proxy for astma. Følgende medicinske produkter blev anvendt som et mål for astma: beta-2-adrenoreceptor agonister (R03AC), adrenergic og lignende medicin (R03AK), inhalations glucocorticoider (R03BA), leukotriene receptor antagonist (R03DC), anticholinergics (R03BB) og xanthines (R03DA) (WHO 2011). Datoen for den første indløsning af en recept for receptpligtig astmamedicin efter 1. januar 1995 blev defineret som starttidspunktet for astma.

Statistik analyse

Vi anvendte Cox proportional hazard regression til at estimere hazard ratioer (HR) med 95% konfidensintervaller for indløsning af astmamedicin i forhold til svejseeksposering. Livslang svejseeksposering for partikelrøg blev kategoriseret i tre eksposeringsniveauer: lavt niveau (<15 mg/m³*år), medium niveau (15-100 mg/m³*år), og højt niveau (>100 mg/m³*år). Ved udregning af risikotid for astma løb opfølgningen fra 1. januar 1995 og fortsatte indtil den første af følgende: den første indløsning af astmamedicin, død, emigration eller afslutningen for opfølgning (30. juni 2011). Alle analyser blev justeret for potentielle konfoundere som var registreret i 1986: alder (<40, 40-50, >50 år), tobaksrygning (aldrig, 1-20, >20-40, eller >40 pakkeår), uddannelse [faglært(ja, nej, eller anden uddannelse)], tidligere diagnoser for lungesygdom, brug af kvartssand (ja, nej), slibning (ja, nej), og smøreolie (ja, nej).

I supplerende analyser a) krævede vi indløsning af mindst to recepter for astmamedicin med mindst 6 måneders mellemrum; b) undersøgte specifikke sammenhænge med de tre mest udbredte produkter af astmamedicin (beta-2-adrenoreceptor agonists, adrenergic og lignende produkter for obstruktiv

luftvejssygdom, og inhalations glucocorticoider); og c) vi stratificerede vores analyse på rygere og ikke-rygere.

De statistiske analyser blev foretaget i SAS 9.2 software (SAS Institute, Raleigh, NC, USA).

Studiet er godkendt af Datatilsynet (godkendelse nr. 2011-41-6572).

Resultater

I kohorten af 5499 mandlige svejsere som indgik i studiet ved starten af opfølgningsperioden i 1995 var 4220 stadig i live ved studiets afslutning i 2011.

Gennemsnitsalderen var hhv. 44, 39, 48 år blandt lavt -, mellem -, og højt eksponerede svejsere på tidspunktet for indsamling af spørgeskemaoplysningerne i 1986.

Arbejderne havde i gennemsnit svejset i 15,5 år i perioden fra 1924 til 1986, hvor vi havde selvrapporterede eksponeringsoplysninger. For perioden 1986 til 1995 havde vi kun grove eksponeringsoplysninger som var indhentet fra ATP. Stort set samtlige svejsere havde arbejdet med sort jern (94,3%), mens 70,4 havde arbejdet med rustfrit stål. Knap en tredjedel (29,6%) af svejserne havde kun arbejdet med sort jern og ikke rustfrit stål.

Incidencen for førstegangsbrug af astmamedicin i kohorten var 17 per 1000 personår. For højt eksponerede rustfrit stål svejsere var den ujusterede risiko for astmamedicin ca. 3 gange større end for lavt eksponerede svejsere (HR=2,89; 95% CI 1,44-5,80). For sort jerns svejsere som ikke havde arbejdet med rustfrit stål var den ujusterede risiko for brug af astmamedicin 27% større end for lavt eksponerede svejsere (HR=1,27; 95% CI 1,06-1,51). Justering for covariater mindskede sammenhænge til et ikke-signifikant niveau.

I en supplerende analyse krævede vi mindst to tidsmæssigt forskudte indløste recepter på astmamedicin og fandt ingen sammenhæng mellem hhv. rustfrit stål svejsning, sort jern svejsning og brug af astmamedicin. Yderligere fandt vi heller ingen sammenhæng mellem svejsning og brug af de tre specifikke astmamedicinske produkter.

Blandt ikke-rygere fandt vi at gruppen af mellem - og højt eksponerede rustfrit stål svejsere havde en 37% signifikant forøget risiko for astma (HR=1,37; 95% CI 1,04-1,81) i forhold til de lavt eksponerede rustfrit stål svejsere. Blandt rygere fandt vi ikke nogen sammenhæng mellem svejsning og astma. Svejsning af sort jern var ikke forbundet med risiko for astma blandt rygere og ikke-rygere.

Diskussion

I dette opfølgingsstudie af mandlige svejsere undersøgte vi sammenhængen mellem livslang akkumuleret eksponering for svejserøg og risikoen for at være bruger af astmamedicin. Vi fandt en moderat men ikke signifikant forøget risiko hos rustfrit stål svejsere, som viste sig at være trukket af en signifikant forøget risiko hos ikke-rygende rustfrit stål svejsere. Svejsning af sort jern var ikke forbundet med en forøget risiko for astma.

I modsætning til sort jern så har rustfrit stål et højere indhold af lungeirritanter som fx komponenter af opløseligt hexavalent chromium og nikkel (Stridsklev et al. 1993). Yderligere har der i case-reports været beskrevet akut astmatisk reaktion efter eksponering for rustfrit stål svejserøg (Hannu et al. 2005, 2007). Selvom kasuistiske studier har påvist at rustfrit stål kan foranledige en astmatisk reaktion, så er der begrænset epidemiologiske evidens for en sammenhæng mellem langvarig rustfrit stål svejsning og astma (Lillienberg et al. 2008).

Studier har ligeledes påvist en sammenhæng mellem svejsning af sort jern og akut astmatisk reaktion og enkelte epidemiologiske studier har vist en forøget risiko for astma (Karjalainen et al. 2002, Munoz et al. 2009). På trods af den store forekomst af svejsning af sort jern og den store eksponeringskontrast i vores kohorte så fandt vi ingen sammenhæng mellem svejsning af sort jern og brug af astmamedicin.

Styrken i dette studie er det store antal af svejsere, den detaljerede information om rygevaner, samt en eksponeringsbestemmelse som tager de vigtigste determinanter for eksponering for svejserøg i betragtning så som tidsperiode, varighed, svejsemetode, og brug af udluftning. Yderligere er det en styrke at studiet er prospektivt mht. brug af astmamedicin.

Der er dog stadig nogle begrænsninger som bør overvejes. Gruppen af lavt-eksponerede havde en større forekomst af ufaglærte arbejdere end gruppen af højt-eksponerede, og højere uddannelsesniveau er forbundet med et generelt lavere forbrug af medicin (Nielsen et al. 2005). Vi justerede analyserne for uddannelsesniveau og konfounding af socialklasse er dermed usandsynlig. Vi var ikke i stand til at tage højde for selektionsbias hvor arbejdere med begyndende respiratoriske problemer forsøger at undgå svejseaktiviteter og dermed bliver mindre eksponerede for svejserøg (en form for "health worker" bias). En vigtig begrænsning er den grove opdeling af eksponering i perioden fra 1986 til 1995 som er baseret på oplysninger fra ATP. Dette forhold har sandsynligvis medført en grad af misklassifikation af eksponering, som kan have en udliggende effekt på en egentlig forøget risiko for astma blandt svejsere eksponerede for større mængder svejserøg. Vi har heller ingen oplysninger om brug af astmamedicin før 1995 hvor lægemiddelstatistikregisteret blev etableret. Derfor har vi ingen information om midlertidige tilfælde af

astma før 1995 og kronikere med sygdomsstart før 1995 har fået en forsinket "start"-dato i studiet. Karakteristika for svejseeksposering så som svejseperiode, de anvendte materialer og metoder var selvrapporterede og indsamlet retrospektivt. Derfor er de detaljerede eksponeringsoplysninger påvirkelige af "recall bias" og forbundet med en vis grad af usikkerhed.

Astmamedicin bliver også brugt til behandling af andre obstruktive respiratoriske sygdomme som fx kronisk bronkitis. Derfor vil der være et antal af vores astma cases som i virkeligheden har kronisk bronkitis og dermed er misklassificeret.

I dette studie fandt vi ingen sammenhæng mellem længere varende eksponering for sort-jern svejsning og brug af astmamedicin. Derimod fandt vi at høj eksponering for rustfrit stål svejserøg var forbundet med en forøget risiko for brug af astmamedicin blandt ikke-rygere. Dette fund kan forklares ved den større koncentration af lungeirriteranter i rustfrit stål svejserøg.

Referencer

- Antonini JM, Lewis AB, Roberts JR, Whaley DA. Pulmonary effects of welding fumes: review of worker and experimental animal studies. *Am J Ind Med* 2003 Apr;43(4):350-60
- Hannu T, Piipari R, Kasurinen H, Keskinen H, Tuppurainen M, Tuomi T. Occupational asthma due to manual metal-arc welding of special stainless steels. *Eur Respir J* 2005 Oct;26(4):736-9.
- Hannu T, Piipari R, Tuppurainen M, Nordman H, Tuomi T. Occupational asthma caused by stainless steel welding fumes: a clinical study. *Eur Respir J* 2007 Jan;29(1):85-90
- Hansen EB. A survey on welding and cutting in stainless steel in the Danish Industry. Copenhagen: Svejsecentralen; 1982
- Hansen KS, Lauritsen JM, Skytthe A. Cancer incidence among mild steel and stainless steel welders and other metal workers. *Am J Ind Med* 1996 Oct;30(4):373-82
- Holm M, Kim JL, Lillienberg L, Storaas T, Jogi R, Svanes C, et al. Incidence and prevalence of chronic bronchitis: impact of smoking and welding. The RHINE study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012 Apr;16(4):553-7
- Karjalainen A, Martikainen R, Oksa P, Saarinen K, Uitti J. Incidence of asthma among Finnish construction workers. *J Occup Environ Med* 2002 Aug;44(8):752-7
- Kogevinas M, Anto JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. European Community Respiratory Health Survey Study Group. *Lancet* 1999 May 22;353(9166):1750-4
- Lillienberg L, Zock JP, Kromhout H, Plana E, Jarvis D, Toren K, et al. A population-based study on welding exposures at work and respiratory symptoms. *Ann Occup Hyg* 2008 Mar;52(2):107-15
- Munoz X, Cruz MJ, Freixa A, Guardino X, Morell F. Occupational Asthma Caused by Metal Arc Welding of Iron. *Respiration* 2009 Aug 25;78(4):455-9
- Nielsen MW, Gundgaard J, Hansen EH, Rasmussen NK. Use of six main drug therapeutic groups across educational groups: self-reported survey and prescription records. *J Clin Pharm Ther* 2005 Jun;30(3):259-69
- Stridsklev IC, Hemmingsen B, Karlsen JT, Schaller KH, Raithel HJ, Langard S. Biologic monitoring of chromium and nickel among stainless steel welders using the manual metal arc method. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65(4):209-19

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment . 14th ed. Oslo, Norway: 2011