

Oktober 2010

Slutrapport

Risiko for kræft, hjertekarsygdom og obstruktiv lungelidelse ved metalsvejsning.

Johnni Hansen

Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Strandboulevarden 49, 2100.

Projektet er støttet af Arbejds miljø forsknings fondet (Projekt nummer: 20070014917)

Resume

Svejsning er en væsentlig kilde til partikulær luftforurening i visse dele af arbejdsmiljøet, og kan medføre indånding af høje koncentrationer af blandt andet ultrafine respirable partikler.

Det er formålet med nærværende kohorteundersøgelse at belyse om der er sammenhæng mellem den kumulerede udsættelse for svejserøgspartikler og risikoen for henholdsvis hjerte-karsygdomme, kroniske luftvejslidelser samt lungekræft.

I 1986 blev der etableret en kohorte af 10.059 mandlige danske metalarbejdere med potentiel udsættelse for svejserøg. På basis af postomdelt spørgeskema blev der indhentet detaljerede oplysninger om svejseudsættelse, samt andre påvirkninger af betydning for sygdom, f.eks. tobaksrygning, alkoholvaner, asbestudsættelse samt medicinforbrug. Information om ansættelse i virksomheder med svejseaktiviteter efter 1986 blev indhentet fra registret for Arbejdsmarkedets tillægspension (ATP). Livslang udsættelse for svejserøgspartikler blev beregnet på basis af en jobeksponeringsmatrice, der er baseret på over 1000 luftmålinger. Individuelle informationer om henholdsvis hjerte- karsygdom, og kroniske lungelidelser (1986-2006) blev indhentet fra Landspatientregistret, mens informationer om kræft (1968-2008) blev indhentet fra Cancerregistret ved kobling via CPR-nummeret.

Relative risici blev beregnet både ved brug af den alders- og kalendertids-standardiserede mandlige danske befolkning som referencegruppe, og ved hjælp af intern sammenligning med justering for potentielle konfoundere på basis af Cox-regression.

Ved sammenligning med den alders- og kalendertids-justerede mandlige befolkning fandt vi signifikant øgede relative risici for lungekræft (1,4; 95% sikkerhedsgrænser 1,1-1,7; N=107), akut hjerteinfarkt (1,1; 1,0-1,2; N=377), angina pectoris (1,1; 1,0-1,2; N=437), kronisk iskæmisk hjerte sygdom (1,2; 1,1-1,3; N=326), hjerne infarkt (1,2; 1,1-1,4; N=169), samt for kronisk bronkitis (1,5; 1,2-1,8; 90). For alle sygdomme, bortset fra sidstnævnte, var der tendens til dosis-response sammenhæng, også når der blev justeret for potentielle konfoundere.

Overordnet støtter nærværende undersøgelse mistanken om, at udsættelse for partikler mv. fra svejserøg mv. øger risikoen for hjerte- karsygdom, herunder AMI, kronisk iskæmisk hjertesygdom, angina pectoris, og blodprop i hjernen. Endvidere viser undersøgelsen indikation af en dosis-respons sammenhæng mellem kumuleret partikeludsættelse og øget risiko for de fire sygdomme. For lungekræft var der ligeledes en indikation for øget risiko, også efter justering for asbest og tobaksrygning. Risikoen synes størst for gruppen, der har svejset i rustfrit stål. Det er fortsat usikkert om risikoen for kroniske lungesygdomme øges ved svejsning.

Summary

Metal welding is a major source of particulate pollution in certain sectors of the working environment, in particular within the iron- and metal industry.

The main aims of the present cohort study are to investigate if cumulative exposure to welding fume particles increases the risk of lung cancer, cardiovascular diseases, and chronic pulmonary diseases.

A cohort of 10,059 male metal workers with potential exposure to welding fumes was established in 1986. Detailed information on welding and other occupational exposures, as well as information on lifestyle habits (e.g. tobacco smoking, alcohol drinking and medication) was collected based on a postal questionnaire. Information on employments and potential welding fume exposure after was reconstructed from the files of the Supplementary Pension Fund. Life long exposure to welding fume particles was established from an ad hoc constructed Job-Exposure-Matrix based on over 1000 air samples from the period 1970-85. Information on cardiovascular diseases and chronic pulmonary diseases (1986-2006) was obtained from the National Hospital Registry; whereas information on cancer was obtained from the National Danish Cancer Registry (1968-2008). In both cases the individual Central Person Registry number was used as the key identifier.

Relative risks were calculated both based on external rates from the age and calendar time adjusted national rates, and based on internal comparisons with adjustment for potential confounders.

When comparing the incidence in welders with the age and calendar time adjusted incidence in the general male Danish population significant increased relative risks were observed for lung cancer (1.4; 95% confidence interval 1.1-1.7; N=107), acute myocardial infarct (1.1; 1.0-1.2; N=377), angina pectoris (1.1; 1.0-1.2; N=437), chronic ischaemic heart disease (CHD) (1.2; 1.1-1.3; N=326), cerebral infarct (1.2; 1.1-1.4; N=169), and for chronic bronchitis (1.5; 1.2-1.8; 90). For all the mentioned diseases apart from the latter, tendencies of dose-response relationships were observed in internal analyses adjusted from potential confounders (tobacco smoking, alcohol, asbestos).

Overall, the results from the present large study support the hypotheses that exposure to welding fume particulates increases the risk of lung cancer, and cardiovascular diseases, including acute myocardial infarct, angina pectoris, chronic ischaemic heart disease, and cerebral infarct. For lung cancer, the risk seems highest in stainless steel welders. Finally, it is still uncertain if exposure to welding fume particulates increase the risk of chronic pulmonary diseases since we did not observe a tendency of dose-response relationship in the internal analysis.

Baggrund

Svejsning har især fået stor udbredelse siden slutningen af 1940'erne, og antallet af svejserøgsudsatte synes fortsat voksende i mange lande (International Agency for Research on Cancer 1990).

Svejsning er en væsentlig kilde til partikulær luftforurening i visse dele af arbejdsmiljøet, og kan medføre indånding af høje koncentrationer af blandt andet ultrafine respirable partikler (Stern et al. 1983; Stern 1983a; Stern 1983b; International Agency for Research on Cancer 1990). På verdensplan er der skønsmæssigt over ca. 3 millioner personer, der dagligt arbejder med svejsning, og endnu flere, der arbejder i rum, hvor kollegaer foretager svejsearbejde ("bystanders") og dermed udsættes for denne type luftforurening (International Agency for Research on Cancer 1990). Eksempelvis er det for nyligt målt, at personer der arbejder i en afstand på 9 meter fra selve svejseren udsættes for ultrafine partikler, herunder i nanopartikler (4 nanometer til 10 mikrometer) i koncentrationer på $2 \times 10^8 / \text{m}^3$ (Stephenson et al. 2003).

Svejserøgens bestanddele af partikler og gasser udgør en kompleks sammensætning, som afhænger af såvel typen af svejseudstyr som af de materialer, der svejses i (International Agency for Research on Cancer 1990). Størstedelen af den partikulære forurening (80-95 %) ved metalsvejsning stammer fra svejseelektroder og fra hjælpemidler, som anvendes ved svejseprocessen, og således i mindre omfang fra selve det metal, der svejses i. Ved svejsning i metal findes der især to hovedtyper af svejsning: *stålsvejsning* (legering af jern, kulstof, silicium samt molybdæn eller mangan), og *rustfrit stålsvejsning* (legering af jern, nikkel, krom, samt i varierende omfang cobalt, vanadium og mangan). Svejserøgen indeholder udover metaller (som især er nikkel, krom, bly, cadmium, arsen, beryllium og mangan) også metallernes oxider samt karbonmonoxid og carbondioxid og diverse NO_x (Stern et al. 1983; Stern 1983a; Stern 1983b; International Agency for Research on Cancer 1990).

Udsættelse for partikelforurening mv. fra svejseprocessen er under mistanke for at øge risikoen for både kræft i luftveje samt for hjertekarsygdom og obstruktiv lungelidelse (International Agency for Research on Cancer 1990). Kræft og hjertekarsygdomme er henholdsvis den hyppigste og næsthyppigste dødsårsag i såvel Danmark som i de fleste andre vestlige lande.

International Agency for Research on Cancer (IARC) vurderede i 1990, at udsættelse for svejserøg er "muligvis kræftfremkaldende for mennesker" (gruppe 2B). Vurderingen blev især baseret på basis af undersøgelser af lungekræft (International Agency for Research on Cancer 1990). Den hidtil mest informative undersøgelse, som omfatter 4.459 amerikanske svejsere (Steenland et al. 1991), blev i 2002 opdateret med yderligere 10 års opfølgning. På basis af 108

tilfælde af lungekræft i den seneste opfølgning, blev der estimeret en øget relativ risiko for lungekræft på 1,5 (CI 95 %: 1,2-1,8), dog uden at det var muligt at justere for effekten af tobaksrygning (Steenland 2002). En meta-analyse baseret på 60 studier af svejsere og lungekræft fandt en relativ risiko på 1,26 (1,20-1,32). Mens tobaksrygning ikke syntes at være en konfounder, var det ikke muligt at vurdere effekten af asbestpåvirkning i de indgåede studier (Ambroise et al. 2006).

Der findes enkelte undersøgelser med begrænset evidens for sammenhæng mellem udsættelse for partikler generelt og risiko for hjertekarsygdom (Fang et al. 2010; Brook et al. 2010). Herunder findes der kun få undersøgelser af udsættelse for svejserøg og risiko for hjertekarsygdom, selvom flere af bestanddelene (f.eks. karbonmonooxid, bly, cobalt, arsen og antimon) i svejserøg (udover partikler) er dokumenteret eller er mistænkte for at være årsag til hjertekarsygdomme (Kristensen 1989; Antonini 2003). Mindre undersøgelser fra henholdsvis Danmark, Sverige og Norge har hver især vist signifikant øget risiko for myocardiinfarkt (Sjogren et al. 2005). En relativ ny svensk undersøgelse baseret på data fra folketælling og dødsårsagsregistret observerede ligeledes en øget relativ risiko for iskæmisk hjertesygdom på 1,4 (CI 95 % 1,1-1,6) (Sjogren et al. 2002).

Mange nyere og ældre *tværsnitsstudier* har vist en højere forekomst af luftvejslidelser, herunder symptomer på kronisk bronkitis blandt metalsvejsere, men man har kun begrænset viden om eksponerings-respons-forhold og risikoen for udvikling af nedsat lungefunktion (Antonini 2003; Antonini et al. 2004). Enkelte longitudinelle studier af lungefunktion støtter hypotesen om, at partikulær luftforurening ved svejsning kan accelerere det aldersrelaterede fald i lungefunktion (Chinn et al. 1995; Erkinjuntti Pekkanen et al. 1999; Christensen et al. 2008), men man mangler fortsat follow-up undersøgelser af risikoen for udvikling af klinisk obstruktiv lungesygdom i relation til svejsning, samt undersøgelser af om der er vekselvirkning (interaktion) mellem tobaksrygning og svejsning. Det er ligeledes uafklaret, om svejserøgspartikler i sig selv er sygdomsfremkaldende, eller om risikoen i særlig grad er relateret til bestemte indholdsstoffer i svejserøgen, som f.eks. hexavalent krom og nikkel ved svejsning på rustfrit stål.

Hidtidige undersøgelser af svejserøg i forhold til disse folkesygdomme har været mangelfulde, især pga. undersøgelseernes begrænsede størrelse og dels på grund af manglende informationer om confoundere, herunder især om tobaksrygning. En prospektiv undersøgelse af svejsere med information om tobaksrygning, og andre væsentlige livsstilsfaktorer, samt tilstrækkelig lang opfølgingsperiode vil derfor være særdeles værdifuld i vurderingen af risikoen for, at eksponerede personer udvikler lungekræft samt hjertekarsygdomme og obstruktive

lungesygdomme (International Agency for Research on Cancer 1990;Steenland 1996;Antonini 2003).

Formål

Det er hovedformålet at belyse, om udsættelse for røg og partikler fra metalsvejsning øger sygeligheden for følgende sygdomme, og om risikoen øges ved kumuleret partikel udsættelse:

- I) kræft i lunger,
- II) hospitaliseret hjertekarsygdom (akut myocardiinfarkt (AMI), angina pectoris, kronisk iskæmisk hjertesygdom, hjerneinfarkt) og
- III) hospitaliseret obstruktiv lungelidelse (kronisk bronkitis, anden kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), samt astma).

Materiale og metoder

Kohorterne

I 1986 blev der etableret en kohorte af danske mænd, der havde været erhvervsmæssigt udsat for røg fra svejsning. Den endelige kohorte blev identificeret gennem flere trin (Hansen et al. 1996a). Virksomheder med svejsere blev initialt identificeret på basis af en kortlægning fra 1982, der havde til formål at identificere danske virksomheder, hvor der foregik rustfri stålsvejsning (Hansen 1982). Efter eksklusion af virksomheder, hvor der forekom asbest (især skibsværfter) var der i alt 75 virksomheder, hvor der var ansat mindst fem rustfristål-svejsere (Hansen et al. 1996b). Herudover blev der inkluderet fire store virksomheder med svejsning i andre metaller udover rustfrit stål. Samtlige af disse virksomheder blev besøgt i 1986 med henblik på at identificere svejserøgsudsatte mænd. Registret for Arbejdsmarkedets Tillægspension (ATP) blev brugt som supplerende kilde til identifikation af ansatte på de i alt 79 allerede identificerede virksomheder (Hansen and Lassen 2010).

Alle lønmodtagere i Danmark er obligatoriske medlemmer af ATP-ordningen, og det er ved hjælp af virksomhedens unikke SE-nummer muligt at identificere en virksomheds nuværende og tidligere ansatte tilbage til ordningens start i 1964. ATP-registret indeholder oplysninger om den ansatte person (CPR-nummer, samt start- og slutdato) samt om arbejdsgiveren (virksomhedsnummer, -navn, og -adresse). Der blev fra ATP-registret i alt identificeret 28.164 mænd, der havde været ansat i de relevante virksomheder i over et år, og som var født før 1964. Lister over disse personer blev forelagt de relevante virksomheder, og på basis af data fra personalekartoteker, virksomhedsledelse, formænd og langtidsansatte blev der identificeret 10.059

personer, der havde været ansat minimum et år i afdelinger, hvor der blev svejset, og som var i live 1. april 1968, og som havde ikke på daværende tidspunkt havde haft kræft (ifølge Cancerregistret). I august 1986 blev personernes vitalstatus og aktuelle adresser identificeret fra CPR-registret. I alt 9.114 mænd var fortsat i live, 812 var døde, og 133 var emigreret. I 1986 fik alle levende personer i kohorten samt pårørende til afdøde tilsendt et spørgeskema, der omhandlede en række historiske arbejdsmiljøforhold og eksponering af betydning for lungekræft og anden sygdom. Eksempelvis er der spørgsmål om stilling, asbestudsættelse, svejsetype, om personen selv havde svejset eller opholdt sig i lokale, hvor der foregik svejsning og eller metalslibning, størrelsen af rummet, hvor svejsning normalt foregik, samt oplysninger om ventilationsforhold og brug af beskyttelsesmidler mv. Endvidere var der spørgsmål, om alkohol, tobaksrygning og regelmæssig brug af isse lægemidler, mv.

Spørgsmålene blev besvaret for 83 % af mændene i kohorten (83 % blandt levende, 87 % blandt pårørende til døde, og 64 % blandt emigranter). Blandt de i alt 8.376 personer, hvor der blev indsamlet data ved spørgeskema eller interview, var 75 % svejsere, og resten svejserøgsudsatte ”bystanders”. I en mindre gruppe gruppen på i alt 945 personer, der enten var døde eller emigrerede, blev der foretaget interviews med nære pårørende eller kollegaer på basis af de samme spørgsmål, som blev stillet til de levende deltagere. I 1988 blev svar fra pårørende og kollegaer forsøgt valideret. Dette skete ved at indsamle samme oplysninger fra pårørende og kollegaer til 118 kohortemedlemmer, der i 1986 selv svarede på spørgeskemaet, men som efterfølgende var døde. Der blev fundet rimelig god overensstemmelse i svarafgivelsen fra kohortemedlemmer og pårørende mv. (Hansen 1996). En oversigt over eksklusioner fra den initiale undersøgelses population og til de to analyse populationer (baseret på sygdomsdata fra henholdsvis Landspatientregistret og Cancer registret) fremgår af figur 1.

Eksponering for partikulær luftforurening ved svejsning

Da der ikke findes oplysninger om svejseaktivitet for perioden efter 1986 og fremefter, blev alle undersøgelsesdeltagerne via CPR-nummeret koblet med data fra ATP-registret for at indhente informationer om ansættelsesforløbet efter besvarelsen af spørgeskemaet i 1986. Det var herved dels muligt at beregne varigheden af den fortsatte ansættelse på den ”svejser-virksomhed” personen var ansat på i 1986, og dels muligt at identificere efterfølgende ansættelse i typiske ”jern- og metalvirksomheder” (branchekoder: 37000-38450) med potentiel svejseaktivitet. På basis heraf har vi beregnet den samlede periode med svejsning (for de ca. 75 % af respondenterne, der var svejsere). Dog er det ikke muligt at skelne mellem svejsemetoder mv. efter 1986.

Etablering af en jobeksponeringsmatrice (JEM) for svejserøgspartikler

Vi udarbejdede en jobeksponeringsmatrice (Kauppinen et al. 1998) på basis af mere end 1000 historiske svejserøgsmålinger på danske arbejdspladser (1970-85), udført af Arbejds miljøinstituttet og Svejsecentralen (Hansen 1982). Med udgangspunkt i 1986-spørgeskemaets selvrapporterede oplysninger om materiale (rustfrit stål eller almindeligt stål), svejsemetode (MMA, NAG/MIG, TIG), kalendertidsperiode (5-års intervaller), gennemsnitlig daglig antal svejsetimer, oplysninger om svejsning i små lukkede rum og brug af lokaludsugning henholdsvis åndedrætsværn, blev den enkelte svejseres *livslange eksponering for svejserøgspartikler* ($\text{mg/m}^3 \cdot \text{år}$) estimeret frem til tidspunktet for de udvalgte sygdomme, død, udvandring eller slut på opfølgning.

Sygdomsudfald mv.

Død mv.: Alle undersøgelsesdeltagere er koblet med CPR-registret med henblik på indhentning af information om vitalstatus, samt eventuel dato for død, forsvinding eller udvandring.

Kræft: Med henblik på at vurdere risikoen for kræft er CPR-numre for alle undersøgelsespersonerne koblet med Cancerregistret, der har eksisteret siden 1943 (Storm et al. 1997; Sundhedsstyrelsen 2008). Hver person blev søgt for primær lungekræft (ICD7:162), samt alle kræftformer, i perioden fra 1968-2008, dvs. i en over 40-årig periode. Der blev taget højde for at diagnose skulle komme efter det først år med svejsning. For at belyse antagelsen om, at det helt eller delvist er udsættelsen for hexavalent krom og nikkell under svejsning i rustfrit stål, der bidrager til øget risiko for lungekræft, har vi yderligere analyseret svejserne i forhold til om de nogensinde (indtil 1986) har svejset i rustfrit stål, eller om de alene har svejset i sort jern. Det var ikke muligt at etablere en "ren" gruppe af rustfri stålsvejsere, da svejserne der havde svejset i rustfrit stål også havde svejset i sort jern mv.

Hjertesygdom og lungelidelser: Information om hospitalisering for disse sygdomme er udtrækket ved CPR-styret kobling med Landspatientregistret (Andersen et al. 1999). Dette register har siden 1977 rummet data om alle hospitalsindlæggelser. Registrering af ambulante patienter blev tilføjet i 1995. Alle patienter er registreret med CPR-nr, udskrivningsdato (indlagte patienter), eller dato for første behandling (ambulante patienter), primær diagnose, og indtil 19 yderligere diagnoser. Diagnoserne blev indtil 1993 kodet ved hjælp af International Classification of Disease, revision 8

(ICD-8), og derefter ICD-10. Kun primær diagnose for hjertekarsygdom og lungelidelse fra 1. januar 1987 og efterfølgende vil indgå i nærværende undersøgelse, primært for at eliminere prævalente cases. Personerne i kohorten følges op indtil første indtil første primær diagnose for hjertekarsygdom og lungelidelse, dog senest ved udgangen af 2006. De specifikke diagnoser for de enkelte sygdomme fremgår af bilag 1.

Statistisk analyse

Observerede og forvente antal primære kræfttilfælde eller hospitaliseringer (hjertekarsygdomme og kroniske lungelidelse) er bestemt for undergruppen af egentlige svejsere, dvs. den gruppe af de potentielt svejserøgsudsatte, der har svaret positivt på spørgsmålene om svejsning i enten sort jern og/eller rustfrit stål. Relative risici (observerede dividerede med forventede antal sygdomstilfælde, samt 95 % sikkerhedsgrænser) er for kræft beregnet på basis af alders- og kalendertids-standardiserede incidensrater for danske mænd (1968-2008), mens der tilsvarende for henholdsvis hjertekarsygdomme og lungelidelser er beregnet standardiserede hospitaliseringsrater (1977-2006). Forventede tilfælde er beregnet på grundlag af nationale rater for henholdsvis kræftsygelighed og hospitalisering (5-års alders og kalendertids-grupper). Den beregnede samlede belastning med partikulær luftforurening fra svejserøg gennem livet er analyseret i relation til den relative risiko, med henblik på vurdering af mulige indikationer for dosis-respons-sammenhænge.

I et sekundært sæt af analyser undersøges sygeligheden af lungekræft og førstegangs hospitalskontakt for arteriosklerotisk hjertesygdom henholdsvis obstruktiv lungelidelse, som funktion af kumulativ, partikulær svejserøgsforurening gennem livet ved interne analyser i svejsekohorten, hvor forskelle i anvendelse af især svejsemetoder vil betinge en betydelig intern kontrast i omfanget af udsættelse for svejserøgspartikler. Risikoestimerne er justeret for effekt af alder, kalendertidsperioder (5-årige) tobaksrygning, asbest, alkohol samt regelmæssig brug af "hjertemedicin" samt blodtrykssænkende medicin (som oplyst i spørgeskemaet 1986).

For at minimere selektionsbias ved analyserne af lungekræft (hvor vi starter opfølgning allerede i 1668, i modsætning til de to andre sygdomskategorier, hvor opfølgning starter i 1987) ekskluderede vi svejsere, der påbegyndte svejsning før 1960.

Resultater

Deskriptivt

Karakteristika for deltagere i svejsekohorten fremgår af tabel 1. Det ses blandt andet at gennemsnits deltagerne i 1986 var forholdsvis unge (42,3 i kohorte I og 39,2 i kohorte II). Kun

henholdsvis 18 % og 20 % havde aldrig røget. Der var henholdsvis 9,7 % og 8,6 % af svejserne, der drak mere end de anbefalede maksimum 21 genstande alkohol per uge. Der var i begge grupper et begrænset forbrug af medicin til blodtryks-senkning samt hjertemedicin (6,5 % og 2,5 %). Svejserne i kohorte I havde før spørgeskemaundersøgelsen i 1986 i gennemsnit svejset i 13 år mens perioden tilsvarende var 10 år for svejserne i kohorte II. Efter spørgeskemaundersøgelse har personerne i kohorte I gennemsnit svejset i knap 6 år mens personerne i kohorte II har svejset i 11 år. I kohorte I har ca. 68 % regelmæssigt brugt lokaludsugning, mens den tilsvarende andel i kohorte I er 58 %. Den beregnede gennemsnitlige kumulative udsættelse for partikler var før spørgeskemaet $53,1 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ for personerne i Kohorte I og tilsvarende $28,6 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ for personerne i kohorte II. De tilsvarende til efter spørgeskemaundersøgelsen er $8,7 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ samt $10,5 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$.

Følgende resultater vises for generel metalsvejsning, og der er ikke vist opdeling på undergrupper, idet, der dels for den enkelte svejser er overlap i brugen af de forskellige svejsemetoder, og dels fordi der for de små undergrupper der f.eks. overvejende havde svejset i rustfrit stål ved baseline (ingen information efterfølgende) ikke var væsentlige forskel i de beregnede relative risici.

Kræft

Den justerede relative risiko for svejserne sammenlignet med den generelle danske befolkning for alle kræftformer samt lungekræft fremgår af tabel 2a. For alle kræftformer samlet er risikoen for svejsere som i den generelle danske befolkning. For lungekræft ses der en generel signifikant øget relativ risiko på 1,4 (1,13-1,67) baseret på 107 tilfælde i perioden 1968-2008. For gruppen af svejsere, der har været udsat for $10\text{-}100 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ ses en signifikant øget relativ risiko på 1,8 (1,2-2,6), mens den relative risiko er grænsesignifikant øget i gruppen med partikeludsættelse i intervallet $50\text{-}100 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$. I den mest udsatte gruppe ($> 100 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$) er risikoen derimod ikke øget.

I de interne analyser (tabel 2b), hvor der er justeret for asbestudsættelse og tobaksrygning, ses der i gruppen med partikeludsættelse over $100 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ en ikke-signifikant øget relativ risiko på 1,8 (0,77-3,78). Svejserne er yderligere opdelt i en gruppe der aldrig har svejset rustfrit stål samt en gruppe, der har foretaget rustfri stål svejsning, udover andre typer svejsning. Blandt stålsvejserne (sort jern, aldrig rustfrit stål) ses der en 40 % ikke-signifikant øget risiko i de to grupper med partikeludsættelse i intervallet $50\text{-}100 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$, samt over $100 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$. For den gruppe, der yderligere har svejset i rustfrit stål ses der en øget ikke-signifikant relativ risiko på 1,6

(0,76-3,45) i påvirkningsintervallet 5-10 mg/m³ * år, men gruppen med den største påvirkning (>10 mg/m³ * år) har en signifikant øget relativ risiko på 1,8 (1,00-3,27).

Hjerte- karsygdomme

Tabel 3a viser den relative risiko for hjertekarsygdomme ved sammenligningen mellem 5866 svejsere og den generelle mandlige danske befolkning. Overordnet ses der en signifikant øget relativ risiko i størrelsesordenen 10-20 % for AMI, angina pectoris, kronisk iskæmisk hjertesygdom, samt hjerne infarkt. Yderligere fandt vi tendens til at den relative risiko voksede med omfanget af partikeludsættelse for angina pectoris, kronisk iskæmisk hjertesygdom, samt for hjerne infarkt, men stigningen var kun signifikant for hjerne infarkt i gruppen af svejsere, der havde været udsat for over 100 mg/m³ x år. For andre akutte hjertesygdomme, hjerteflimmer/flagren og andre forstyrrelser i hjertet, hjertestop, hjertesvigt, samt blodprop i pulsåren, ses ingen signifikant øget risiko.

I de interne analyser, tabel 3b, med justering for tobaksrygning, alkoholforbrug, blodtryksænkede medicin samt hjertemedicin fandt vi for kronisk iskæmisk hjertesygdom en signifikant øget relativ risiko ved udsættelse for 10-50 mg/m³ x år (IRR= 2.5; 95 % SG 1,2-5,5) og ved udsættelse for 50-100 mg/m³ x år (IRR= 2.8; 95 % SG 1,3-6,0), mens gruppen med udsættelse for over 100 mg/m³ x år havde en ikke signifikant øget relativ risiko (IRR= 1.7; 95 % SG 0,8-3,7). Tilsvarende tendenser med en dosis-respons effekt ses for AMI, angina pectoris samt hjerne infarkt; men ingen af resultaterne er signifikante.

Kroniske lungelidelser

De eksterne analyser, hvor risikoen for kronisk lungelidelser (kronisk bronkitis, anden kronisk obstruktiv lungesygdom, samt astma) hos svejsere sammenlignes med risikoen i den generelle mandlige befolkning fremgår af tabel 4. For de overordnede resultater ses der for kronisk bronkitis en signifikant øgede relative risici på henholdsvis 1,5 (1,2-1,8), og en grænsesignifikant øget relativ risiko for anden kronisk obstruktiv lungesygdom 1,2 (1,0-1,2). Der ses for ingen af sygdommene et logisk dosis-response mønster. Det er karakteristisk for begge de to nævnte sygdomme, at de største relative risici findes i gruppen, hvor det ikke har været muligt at beregne udsættelsens omfang på grund af manglende data. For astma er det observerede og forventede antal tilfælde nogenlunde ens i gruppen af svejsere og i sammenligningsgruppen. Der var ingen signifikante resultater eller logiske dosis-respons mønstre i de interne analyser (data ikke vist).

Generelt

For hjertekarsygdomme og kroniske lungelidelser findes der generelt kun begrænset forskel i relative risici når disse beregnes for henholdsvis svejsning i rustfrit stål og ikke-rustfrit stål. Overordnet var der endvidere ikke forskel på resultaterne fra de interne analyser med og uden justering for de undersøgte potentielle konfoundere.

Diskussion

Nærværende undersøgelse af mandlige svejsere er den hidtil største på området og en af de få undersøgelser, hvor der findes oplysninger om væsentlige potentielle konfoundere (tobaksrygning, alkohol, asbest). Endvidere er der i studiet lang opfølgningstid (op til ca. 40 år), hvilket især er vigtigt ved undersøgelse af risikoen for lungekræft. Endelig har det været muligt at kvantificere den kumulerede partikeludsættelse på basis af viden om påvirkningen varighed samt påvirkningsniveauer fra en til lejligheden konstrueret jobeksponeringsmatrice. De beregnede partikel-udsættelsesniveauer vil dog være mere usikre end individuelle målinger. Især personer, der havde svejset i mange år ved spørgeskemaudfyldelsen i 1986 kan have haft problemer med at huske detaljer mange år tilbage. Det er derfor sandsynligt, at der vil være nogen misklassifikation af påvirkningsniveauet, især for personer, der har været mest udsatte, hvilke vil tendere til at undervurdere denne gruppes risiko (Birkett 1992). Det er en yderligere begrænsning, at det ikke har været mulig at kvantificere andre påvirkninger ved svejsning, der kan have indflydelse på risikoen for de undersøgte sygdomme, f.eks. karbonmonooxid, ozon, organisk støv, krom og nikkel. Hvis, disse påvirkning har en selvstændig indvirkning på de undersøgte sygdomme, kan dette have medvirket til at sløre de udførte dosis-response analyser (Birkett 1992). Endvidere har det ikke været muligt, at etablere ”rene grupper”, f.eks. af rustfri stålsvejsere. Endelig er der ikke informationer om svejsning eller andre påvirkninger efter 1986. Også disse forhold kan have medvirket til at sløre dosis-respons forhold.

Delundersøgelserne af hjerte- karsygdom og kroniske lungesygdomme er baseret på data om hospitalsindlæggelser, og omfatter således ikke personer med disse sygdomme, som udelukkende har fået stillet diagnosen af praktiserende læge eller speciallæge. Der er dog ingen grund til at antage at svejsere hospitalsindlægges, hverken mere eller mindre end andre danske mænd med samme sygdomme.

Selvom, det har været muligt at kortlægge svejsernes erhvervshistorie efter 1986 og på basis heraf at bestemme sandsynlig svejsning, har det ikke været muligt at bestemme typen af svejsning (f.eks. rustfri stål versus sort jern).

Konklusion

Nærværende undersøgelse støtter mistanken om, at udsættelse for partikler mv. fra svejserøg mv. øger risikoen for hjerte- karsygdom, herunder AMI, kronisk iskæmisk hjertesygdom, angina pectoris, og blodprop i hjernen, og støtter hermed resultaterne fra et flertal af lignende mindre undersøgelser (Ambroise et al. 2006). Endvidere viser undersøgelsen indikation af en dosis-respons sammenhæng mellem kumuleret partikeludsættelse og øget risiko for de fire sygdomme. For lungekræft var der ligeledes en indikation for øget risiko, også efter justering for asbest og tobaksrygning. Risikoen synes størst for gruppen, der har svejset i rustfrit stål. Det er fortsat mere usikkert om risikoen for kroniske lungesygdomme øges ved svejsning. Yderligere opfølgning af nærværende gruppe af svejsere er ønskelig, og vil kunne medvirke til at øge den statistiske styrke af analyserne.

Taksigelser

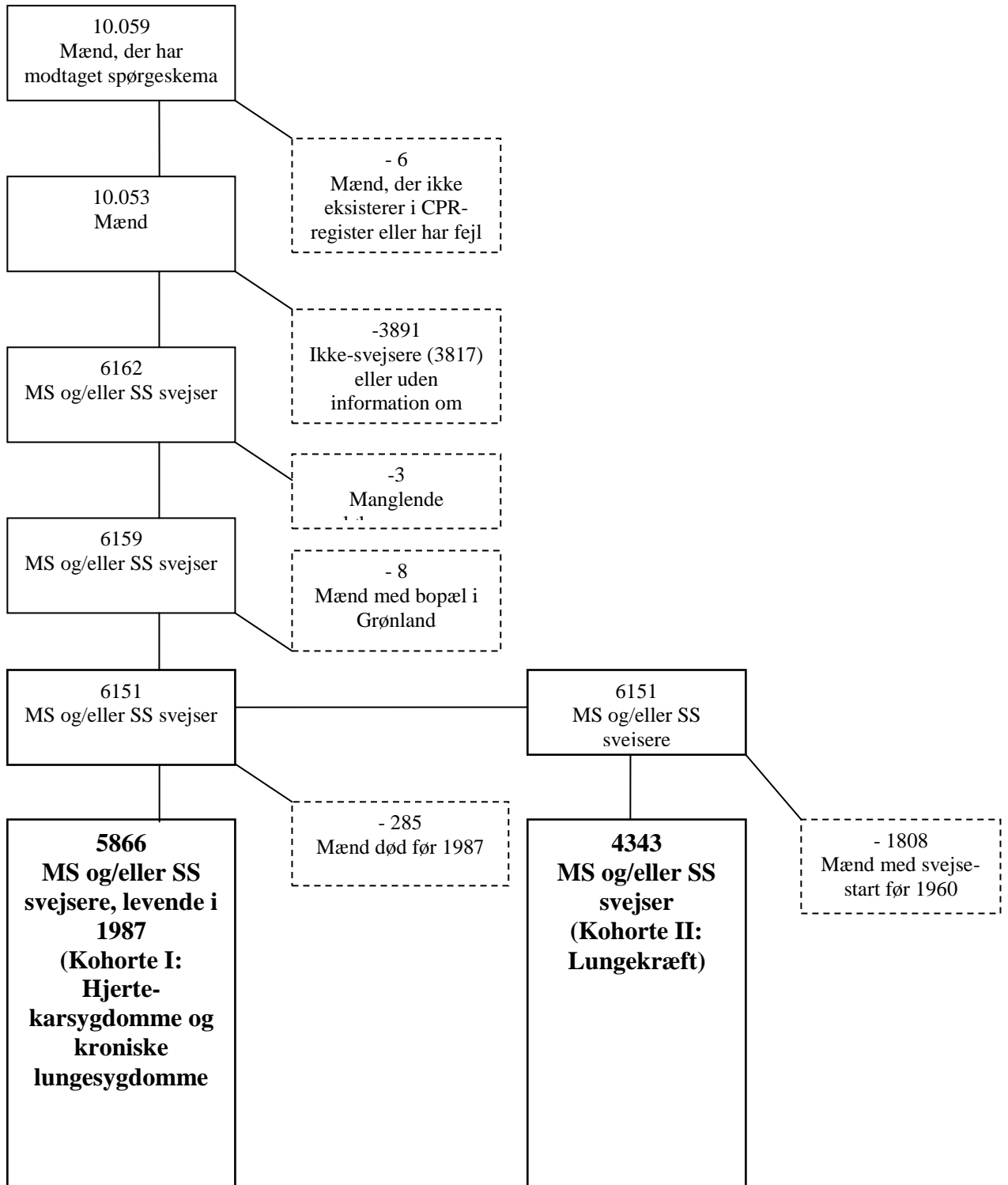
Tak til Klaus Stagis Hansen, der har indsamlet de originale spørgeskemadata, og stillet materialet til rådighed for nærværende undersøgelse.

Referenceliste

- Ambroise D, Wild P, Moulin JJ. 2006. Update of a meta-analysis on lung cancer and welding. *Scand J Work Environ Health* 32:22-31.
- Andersen TF, Madsen M, Jorgensen J, Mellekjær L, Olsen JH. 1999. The Danish National Hospital Register. A valuable source of data for modern health sciences. *Dan Med Bull* 46:263-268.
- Antonini JM. 2003. Health effects of welding. *Crit Rev Toxicol* 33:61-103.
- Antonini JM, Taylor MD, Zimmer AT, Roberts JR. 2004. Pulmonary responses to welding fumes: role of metal constituents. *J Toxicol Environ Health A* 67:233-249.
- Birkett NJ. 1992. Effect of nondifferential misclassification on estimates of odds ratios with multiple levels of exposure. *Am J Epidemiol* 136:356-362.
- Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, III, Brook JR, Bhatnagar A, ez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA, Peters A, Siscovick D, Smith SC, Jr., Whitsel L, Kaufman JD. 2010. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 121:2331-2378.
- Chinn DJ, Cotes JE, el Gamal FM, Wollaston JF. 1995. Respiratory health of young shipyard welders and other tradesmen studied cross sectionally and longitudinally. *Occup Environ Med* 52:33-42.
- Christensen SW, Bonde JP, Omland O. 2008. A prospective study of decline in lung function in relation to welding emissions. *J Occup Med Toxicol* 3:6.
- Erkinjuntti Pekkanen R, Slater T, Cheng S, Fishwick D, Bradshaw L, Kimbell Dunn M, Dronfield L, Pearce N. 1999. Two year follow up of pulmonary function values among welders in New Zealand. *Occup Environ Med* 56:328-333.
- Fang SC, Cassidy A, Christiani DC. 2010. A systematic review of occupational exposure to particulate matter and cardiovascular disease. *Int J Environ Res Public Health* 7:1773-1806.
- Hansen, E. B. A survey on welding and cutting in stainless steel in the Danish Industry. 1982. Copenhagen, Svejsecentralen.
- Hansen, J. and Lassen, C. F. The Supplementary Pension Fund Registry - a valuable tool for occupational epidemiology. *Scand J Public Health* . 2010 (In Press)
- Hansen KS. 1996. Validity of occupational exposure and smoking data obtained from surviving spouses and colleagues. *Am J Ind Med* 30:392-397.
- Hansen KS, Lauritsen JM, Skytthe A. 1996. Cancer incidence among mild steel and stainless steel welders and other metal workers. *Am J Ind Med* 30:373-382.
- International Agency for Research on Cancer. 1990. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chromium, Nickel, welding. LYon: International Agency for Research on Cancer.

- Kauppinen T, Toikkanen J, Pukkala E. 1998. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am J Ind Med* 33:409-417.
- Kristensen TS. 1989. Cardiovascular diseases and the work environment. A critical review of the epidemiologic literature on nonchemical factors. *Scand J Work Environ Health* 15:165-179.
- Sjogren B, Fossum T, Lindh T, Weiner J. 2002. Welding and ischemic heart disease. *Int J Occup Environ Health* 8:309-311.
- Sjogren B, Gyntelberg F, Hilt B. 2005. Welding and coronary heart disease. Health and safety in welding and allied processes. Copenhagen: FORCE technology.
- Steenland K. 1996. Epidemiology of occupation and coronary heart disease: research agenda. *Am J Ind Med* 30:495-499.
- Steenland K. 2002. Ten-year update on mortality among mild-steel welders. *Scand J Work Environ Health* 28:163-167.
- Steenland K, Beaumont J, Elliot L. 1991. Lung cancer in mild steel welders. *Am J Epidemiol* 133:220-229.
- Stephenson D, Seshadri G, Veranth JM. 2003. Workplace exposure to submicron particle mass and number concentrations from manual arc welding of carbon steel. *AIHA J (Fairfax , Va)* 64:516-521.
- Stern RM. 1983a. Assessment of risk of lung cancer for welders. *Arch Environ Health* 38:148-155.
- Stern, R. M. Occupational Exposure in the welding industry. Health Risk assessment. 1983b. Copenhagen, Denmark, The Danish Welding Institute.
Ref Type: Report
- Stern RM, Pigott GH, Abraham JL. 1983. Fibrogenic potential of welding fumes. *J Appl Toxicol* 3:18-30.
- Storm HH, Michelsen EV, Clemmensen IH, Pihl J. 1997. The Danish Cancer Registry--history, content, quality and use. *Dan Med Bull* 44:535-539.
- Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret. 2008. Sundhedsstyrelsen.

Figur 1. Eksklusion af personer fra basis-population til de to analyse-populationer af svejsere:



Tabel 1. Beskrivelse af svejserne ved undersøgelsens start i 1987 (baseline).

Karakteristika	Svejserne (%)	
	Kohorte I	Kohorte II
	N=5.866	N=4.450
Alder (år, gennemsnit)	42,3	39,2
Aldrig ryger	1077 (18,4)	893 (20,1)
Tidligere ryger	1394 (23,8)	954 (21,4)
Nuværende ryger (1986)	3376 (57,7)	2574 (57,8)
Antal genstande (øl, vin eller spiritus) per uge		
0–3,9	1.374 (23,5)	1909 (42,9)
4–20,9	3.895 (66,7)	1999 (44,9)
≥ 21	558 (9,7)	883 (8,6)
Regelmæssig brug medicin til sænkning af blodtryk eller brug af ”hjerte medicin” indenfor det sidste år	381 (6,5)	183 (2,5)
Total antal år med metalsvejsning , gennemsnit		
Før baseline (1924–1986)	13,1	9,9
efter baseline (1987–2006)	5,6	11,1
Årstal for start af metalsvejsning		
< 1960	1572 (26,8)	0
1960–69	2022 (34,5)	2124 (47,8)
1970–86	2272 (38,7)	2298 (51,6)
Brug af lokaludsugning	2435 (67,5)	2591 (58,2)
Ofte eller nogle gange udført metalsvejsning i små lukkede rum	2727 (48,1)	1862 (41,9)
Udsættelse for asbest	880 (15,0)	572 (12,9)
Kumulativ partikeludsættelse ($\langle \text{mg/m}^3 \times \text{year} \rangle$)		
Årene før baseline (< 1986)	53,1	28,6
Årene efter baseline (≥1987)	8,7	10,5

Tabel 2a. Standardiseret incidens ratio (SIR) og 95% sikkerhedsgrænser (SG) for kræft (1968 to 2008) blandt 4.450 mandlige danske svejsere, der påbegyndte svejsning i 1960 eller senere sammenlignet med den generelle mandlige befolkning

Kræft	Kumulativ partikel påvirkning ² (mg/m ³ ×år)	Obser-veret	For-ventet	SIR	95% SG
Alle	Alle	613	605,5	1,0	0,93–1,10
	0–10	29	34,4	0,8	0,56–1,21
	10–50	145	127,2	1,1	0,96–1,34
	50–100	131	135,8	1,0	0,81–1,14
	> 100	101	118,5	0,9	0,69–1,04
	Manglende data ¹	207	189,6	1,1	0,95–1,25
Lunge	Alle	107	77,4	1,4	1,13–1,67
	0–10	6	4,9	1,2	0,45–2,66
	10–50	28	15,9	1,8	1,17–2,55
	50–100	25	16,6	1,5	0,97–2,22
	> 100	15	14,9	1,0	0,56–1,66
	Manglende data ¹	33	25,1	1,3	0,91–1,85

¹Svejsere for hvilke information om varighed af svejseperiode ikke tilgængelig

²Beregnet ud fra varighed af svejseperiode, og estimeret partikelniveau, samt brug af beskyttelsesmidler mv. (se tekst)

Tabel 2b . Justerede relative risici (IRR) og 95% sikkerhedsgrænser (SG) for lungekræft (1968-2008) blandt mandlige svejsere i forhold til beregnet udsættelse for svejserøgspartikler, herunder i forhold til svejsning i rustfrit stål og sort jern.

Påvirkning	Kumulativ partikel påvirkning² (mg/m³×år)	Antal¹ tilfælde	IRR²	95% Sikkerhedsgrænser
Metalsvejsning ³ (1960-2008)	0–10 (reference)	16	1	--
	10–50	37	1,2	0,77-2,52
	50–100	32	1,1	0,70-2,31
	> 100	11	1,8	0,77-3,78
Stålsvejsning ⁴ (1960-1986)	0–10 (reference)	11	1	–
	10–50	23	1,4	0,84–2,36
	> 50	13	1,4	0,73–2,08
Rustfri stålsvejsning (1960-1986)	0–5 (reference)	18	1	–
	5–10	11	1,6	0,76–3,45
	> 10	29	1,8	1,00–3,27

¹Resultater for svejsere som besvarede alle spørgsmål nødvendige for beregning af kumulativ partikelpåvirkning, og som besvarede spørgsmål om tobaksrygning, alkoholforbrug samt regelmæssig brug af visse typer medicin.

²Justeret for kalenderår (5 års grupper), tobaksrygning, alkoholindtagelse, samt regelmæssig brug af blodtrykssænkende medicin eller hjerte medicin.

³Rustfrit stål og anden stål (sort jern)

⁴Aldrig svejsning i rustfrit stål (1986)

Tabel 3a. Standardiseret incidens ratio (SIR) og 95% sikkerhedsgrænser (SG) for udvalgte hjerte- karsygdomme (1986 to 2006) blandt 5.866 mandlige danske svejsere sammenlignet med den generelle mandlige befolkning

Hjerte- karsygdom	Kumulativ partikel påvirkning ² (mg/m ³ ×år)	Obser- veret	For- ventet	SIR	95% SG
Akut hjerteinfarkt (AMI)	Alle	377	337,4	1,1	1,01–1,24
	0–10	11	8,7	1,3	0,63–2,26
	10–50	40	42,7	0,9	0,94–1,28
	50–100	80	63,3	1,3	1,00–1,57
	> 100	76	77,3	1,0	0,77–1,23
	Manglende data ¹	170	145,4	1,2	1,00–1,36
Angina pectoris	Alle	437	394,5	1,1	1,01–1,22
	0–10	9	11,3	0,8	0,36–1,52
	10–50	65	57,6	1,1	0,87–1,44
	50–100	87	82,1	1,1	0,85–1,31
	> 100	101	90,4	1,1	0,91–1,36
	Manglende data ¹	175	153,1	1,1	0,98–1,33
Kronisk iskæmisk hjertesygdom	Alle	326	277,6	1,2	1,05–1,31
	0–10	5	7,3	0,7	0,22–1,59
	10–50	42	36,7	1,1	0,82–1,55
	50–100	68	55,3	1,2	0,95–1,56
	> 100	65	65,3	1,0	0,77–1,27
	Manglende data ¹	146	15,2	1,3	1,09–1,52
Hjerne infarkt	All	169	136,5	1,2	1,06–1,44
	0–10	2	3,4	0,6	0,07–2,10
	10–50	21	16,7	1,3	0,78–1,92
	50–100	30	25,6	1,2	0,79–1,67
	> 100	46	32,1	1,4	1,05–1,91
	Manglende data ¹	70	58,7	1,2	0,93–1,51
Andre akutte hjertesygdomme	Alle	14	13,02	1,1	0,59–1,80
Hjerteflimmer/flagren og andre forstyrrelser i hjertet	Alle	237	233,5	1,0	0,89–1,15
Hjertestop	Alle	32	33,7	1,0	0,65–1,34
Hjertesvigt	Alle	157	148,8	1,1	0,90–1,23
Blodprop i pulsåre	Alle	11	15,3	0,7	0,36–1,29

¹Svejsere for hvilke information om varighed af svejseperiode ikke tilgængelig

²Beregnet ud fra varighed af svejseperiode, og estimeret partikelniveau, samt brug af beskyttelsesmidler mv. (se tekst)

Tabel 3b. Justerede relative risici (IRR) og 95% sikkerhedsgrænser (SG) for udvalgte hjerte-karsygdomme blandt 3499 mandlige svejsere i forhold til beregnet udsættelse for svejserøgspartikler

Sygdom	Kumulativ partikel påvirkning ² (mg/m ³ ×år)	Antal ¹ tilfælde	IRR ²	95% SG
Akut myocardi infarct	0–10 (reference)	17	1	–
	10–50	67	1,1	0,65–1,89
	50–100	96	1,4	0,85–2,41
	> 100	80	1,0	0,61–1,74
Angina pectoris	0–10 (reference)	17	1	–
	10–50	80	1,2	0,73–2,08
	50–100	107	1,4	0,84–2,36
	> 100	95	1,2	0,72–2,03
Kronisk iskæmisk hjertesygdom	0–10 (reference)	7	1	–
	10–50	61	2,5	1,15–5,49
	50–100	83	2,8	1,29–6,04
	> 100	60	1,7	0,78–3,72
Hjerneinfarkt (blodprop i hjernen)	0–10 (reference)	7	1	–
	10–50	32	1,3	0,58–3,01
	50–100	32	1,2	0,52–2,67
	> 100	52	1,5	0,70–3,39

¹Resultater for svejsere som besvarede alle spørgsmål nødvendige for beregning af kumulativ partikelpåvirkning, og som besvarede spørgsmål om tobaksrygning, alkoholforbrug samt regelmæssig brug af visse typer medicin.

²Justeret for kalenderår (5 års grupper), tobaksrygning, alkoholindtagelse, samt regelmæssig brug af blodtrykssænkende medicin eller hjerte medicin.

Tabel 4. Standardiseret incidens ratio (SIR) og 95% sikkerhedsgrænser (SG) for udvalgte luftvejssygdomme (1986 to 2006) blandt 5.866 mandlige danske svejsere sammenlignet med den generelle mandlige befolkning

Sygdom	Kumulativ partikel påvirkning ² (mg/m ³ ×år)	Obser-veret	For-ventet	SIR	95% SG
Kronisk bronkitis	Alle	90	61,8	1,5	1,17–1,79
	0–10	1	1,5	1,3	0,01–3,85
	10–50	10	6,7	0,9	0,71–2,73
	50–100	10	10,1	1,3	0,48–1,83
	> 100	19	14,0	1,0	0,82–2,12
	Manglende data ¹	50	29,5	1,7	1,26–2,23
Anden kronisk obstruktiv lungesygdom	Alle	181	161,6	1,1	0,96–1,30
	0–10	1	3,4	0,3	0,00–1,40
	10–50	23	19,0	1,2	0,77–1,82
	50–100	21	29,4	0,7	0,44–1,09
	> 100	44	38,8	1,1	0,82–1,52
	Manglende data ¹	92	70,4	1,3	1,05–1,60
Asthma	Alle	79	82,5	1,0	0,76–1,19
	0–10	3	3,3	0,9	0,18–2,68
	10–50	14	17,2	0,8	0,44–1,36
	50–100	15	17,9	0,8	0,47–1,38
	> 100	19	15,5	1,2	0,74–1,91
	Manglende data ¹	28	28,5	1,0	0,65–1,40

¹Svejsere for hvilke information om varighed af svejseperiode ikke tilgængelig

²Beregnet ud fra varighed af svejseperiode, og estimeret partikelniveau, samt brug af beskyttelsesmidler mv. (se tekst)

BILAG 1

Liste over anvendte ICD-8 og ICD-10 for hjerte-karsygdom og kroniske lungelidelser ved udtræk fra Landspatientregistret

Sygdom	ICD-8 (1977-1993)	ICD10 (1994-2006)
AMI	410	I21
Angina Pectoris	413	I20
Andre akutte IHD	411	I24
Kronisk IHD	412	I25
Hjerneinfarkt	433- 434	I63
Blodprop i pulsåre (aorta og store arterier)	444	I74
Hjertestop	--	I46
Hjerteflimmer/flagren og andre forstyrrelse i hjertet	427	I48, I49
Hjertesvigt	--	I50
Bronkit uden specifikation	490	J40
Kronisk bronkitis	491	J41,J 42
Udvidelse af bronkier	518	J47
Lungeemphysem (udvidelse af lunger)	492	J43
Anden Kronisk obstr. lungesygdom	--	J44
Astma	493	J45
Pneumonconiose	515, 516	J61 ,J62,J63,J64
Lungesygdomme forårsaget af andre indåandede stoffer	--	J68,J70