

Långtidsstudie av lungfunktion hos personer exponerade för kobolt vid ett hårdmetallproducerande företag

Pia Rehfisch, avdelningsläkare, dr. med.¹

Martin Anderson, överläkare, PhD^{2,5}

Peter Berg, yrkeshygieniker³

Erik Lampa, statistiker, tekn lic¹

Yvonne Nordling, företagssköterska⁴

Magnus Svartengren, överläkare, professor^{5,6}

Håkan Westberg, yrkeshygieniker, laboratoriechef, docent³

Lars-Gunnar Gunnarsson, överläkare, docent³

1. Arbets- och miljömedicin
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

2. Klinisk Fysiologi
Södersjukhuset AB
118 83 Stockholm

3. Arbets- och miljömedicinska kliniken
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro

4. FagerstaHälsan AB
737 47 Fagersta

5. Institutionen för folkhälsovetenskap
Arbets- och miljömedicin
Karolinska Institutet
Norrbacka
171 76 Stockholm

6. Samhällsmedicinska kliniken
Norrbacka
Stockholms läns landsting
171 76 Stockholm

	Sid
Innehållsförteckning	2
Tillkomst	3
Summary	3
Sammanfattning	4
1. Bakgrund	4
2. Syfte & Frågeställningar	5
3. Material & Metoder	6
3.1 <i>Forskningspersoner</i>	6
3.2 <i>Studieupplägg</i>	6
3.3 <i>Spirometrar</i>	7
3.4 <i>Undersökning/Mätning</i>	8
3.5 <i>Frågeformulär</i>	9
3.6 <i>Exponeringsbedömning</i>	10
3.7 <i>Statistikiska metoder</i>	10
4. Resultat	11
5. Diskussion	13
6. Tack	15
7. Referenslista	15
8. Förkortningar	17
9. Bilaga 1. Frågeformulär till nuvarande anställda	18
10. Bilaga 2. Frågeformulär till tidigare anställda	20

Tillkomst

Projektledning, planeringsschema & tidsplan

Studien var primärt en uppdragsundersökning och bekostades i sin helhet av Seco Tools AB. Huvudansvaret för projektets genomförande vilade på Arbets- och miljömedicinska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro, Örebro med L-GG som överordnad projektledare. Undersökningen genomfördes i nära samarbete med yrkes- och miljömedicin vid Karolinska Universitetssjukhuset, Solna samt Arbets- och miljömedicin vid Akademiska sjukhuset, Uppsala. FagerstaHälsans AB företagssköterska YN genomförde de medicinska undersökningarna. Företagsläkare Tommy Andersson konsulterades vid behov av medicinsk uppföljning. Överläkare vid Klinisk Fysiologi Södersjukhuset AB (MA) bidrog med lungfysiologisk expertis och överläkare vid hudkliniken Universitetssjukhuset Örebro (ML) bidrog med yrkesdermatologisk expertis.

Fältsfasen i studien påbörjades i november 2007 och avslutades i månadskiftet oktober/november 2009, varefter sammanställning, tolkning och avrapportering avslutades under sommaren 2010.

Summary

In hard metal industry occupational exposure to cobalt occurs. Hard metal is a material composed of mainly tungsten carbide and cobalt. Exposure to cobalt dust may lead to both restrictive and obstructive impairment on pulmonary function. Exposure to high concentrations of cobalt can also result in allergic contact dermatitis or heart disease (mostly related to oral cobalt intake) There is also evidence that cobalt may cause lung cancer, especially in combination with tungsten. The most common health effects of cobalt exposure are airway disturbance and allergic contact dermatitis. In Sweden there has been a long tradition of hard metal production and also a long tradition of following cobalt exposed workers in cohort studies. The objective of the present longitudinal study was to examine lung function in workers exposed to cobalt dust at a hard metal producing plant and to determine whether or not cobalt exposure had a measurable effect on lung function. A questionnaire was filled in by all participants comprising of current and former employees (newly employed during time 1982-2002, and all current employees, regardless of time of employment) at the hard metal producing plant. Dynamic spirometry was performed on participants and compared to historical spirometry performed at the beginning of the participants' employment. Results were related to the workers exposure to cobalt. Allergy, smoking habits and other conditions with possible effect on lung function were evaluated. Results: A total of 913 persons answered the questionnaire and underwent spirometry 2007-2009. Excluded were 275 persons missing former spirometry, 34 persons with incomplete data and the too small sample of 22 former employees who had left off. Thus 582 persons were finally enrolled in the survey. Each study participant was matched to a work-related exposure grade based on a retrospectively created historical exposure matrix.

In the present study there seems to be a minor impact from cobalt exposure on FEV1. This impact is considered low in relation to the effect of aging.

Sammanfattning:

Långtidsstudie av lungfunktion vid ett hårdmetallproducerande företag

Vid framställning och bearbetning av hårdmetall sker bl.a. exponering för kobolt. Inandning av kobolthaltigt damm kan leda till obstruktiva luftvägsbesvär, lungfibros samt hjärtmuskel-påverkan (främst vid peroralt intag) och är förmodligen också cancerframkallande. Kobolt kan ge allergi vid hud-kontakt, främst kontakteksem. Av hälsoeffekterna är luftvägsbesvär och kontaktallergi de vanligaste. Syftet med projektet var att hos en stor grupp anställda inom ett hårdmetallproducerande företag studera om exponering för kobolt påverkat lungfunktionen med hänsyn tagen till åldrande, rökvanor och andra möjligtvis predisponerande sjukdomar. Resultat: Sammanlagd 913 personer besvarade frågeformulär och genomgick spirometriundersökning 2007-2009. Exkluderades 275 personer som inte tidigare genomgått spirometri, 34 personer med inkompleta uppgifter och det lilla urval av 22 tidigare anställda som accepterat delta i undersökningen. Resterade 582 personer som kunde ingå i exponeringsmatrisen. Varje studiedeltagare tilldelades en arbetsplatsrelaterad exponeringssiffra baserade på en retrospektivt skapad historisk exponeringsmatris.

I aktuell studie tycks finnas en viss påverkan från exponering av kobolt på FEV1. Denna påverkan bedöms vara liten i förhållande till åldrandeeffekten. Ett dos-respons samband kunde skönjas även om det inte var statistiskt säkerställt. Sambandet var än mer uttalat bland rökarna.

1. Bakgrund

Hårdmetall är en legering av huvudsakligen volframkarbid (WC) som ger materialet dess hårdhet och kobolt (Co) ingår som bindemedel. Volframkarbid ingår med 70 till 95 procent och andelen kobolt kan variera mellan 5 och 30 procent. Det kan även ingå titankarbid (TiC), titannitrid (TiN), Niobkarbid (NbC), tantalkarbid (TaC) mm. Begreppet hårdmetall och produktionsmetoden introducerades på 1920-talet. Den metallurgiska processen innehåller pulverberedning (malning, torkning, siktning och paketering), pressning (sintring då metallpulverpartiklarna sammanfogas under tryck vid hög temperatur) och efterföljande slipning. Huvudsakligen används den hårda och sega legeringen till verktyg för skärande bearbetning av hårda material som snabbt skulle slita ned verktyg av mjukare material såsom stål. Tidigare användes ofta diamant för t.ex. svarvning och fräsning av hårda material.

Vid framställning och bearbetning av hårdmetall sker bl.a. exponering för kobolt, huvudsakligen via andningsvägarna (kobolthaltigt damm, rök eller dimma) men också via hudkontakt. Inandning av kobolthaltigt damm kan leda till obstruktiva luftvägsbesvär [Linna 2003] och lungfibros [Nemery 2001]. Det finns också stöd för misstanke om att exponering för koboltdamm kan orsaka lungcancer, särskilt vid samtidig exponering för volfram [IARC 2006]. Exponering för höga nivåer av koboltdamm kan också orsaka kardiomyopati [Linna 2004] men det verkar inte finnas ett tydligt samband mellan dos och effekt [Jarvis 1992, Lison 1996, Seghizzi 1994, Criteria Group for Occupational Standards 2005]. Koboltrelaterad kardiomyopati har även observerats bland storkonsumenter av öl i Belgien och Kanada där kobolt hade tillsatts ölet som skumstabiliserande medel [Anonym 1967, Arbete & Hälsa

1982]. Kobolt antas dock ha samverkat med alkohol och malnutrition vid dessa insjuknanden [Lauwerys 1994] Kobolt kan vid hudkontakt orsaka allergiskt kontakteksem. Av hälsoeffekterna är luftvägsbesvär och kontaktallergi vanligast [Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 2004].

I Sverige har man en lång tradition av hårdmetalltillverkning och även en lång tradition att följa koboltexponerade arbetare i kohortstudier. [Hogstedt 1990].

Aktuellt företag

Vid Seco Tools AB har man sedan början av 1980-talet vid nyanställning genomfört systematiska hälsoundersökningar av arbetare (ej tjänstemän) som skulle börja på kobolt-exponerande arbetsplatser. Undersökningarna omfattade hälsoenkät (sjukdomshistoria, allergisk benägenhet, tobaksvanor, längd och vikt) spirometri samt EKG. Bland vissa särskilt utsatta personalgrupper på avdelningar med hög exponering, t ex. pulveravdelningen, har det sedan under åren genomförts ytterligare hälsoundersökningar inkluderande spirometri. Under perioden 1982-2002 uppskattas ett drygt tusental personer ha omfattats av dessa nyanställningsundersökningar. Materialet ställdes av Seco Tools AB till förfogande för vetenskaplig utvärdering i relation till resultatet av en förnyad hälsokontroll och sammanställning av tidigare genomförda exponeringsutredningar.

Specialistläkare och yrkeshygieniker från dåvarande yrkes- och miljömedicinska kliniken Örebro (YMK) har sedan början av 1980-talet varit konsulter angående medicinska och mättekniska frågor åt Företaget som producerar hårdmetall innehållande bl. a. kobolt och volfram. 1998 genomförde YMK i samarbete med aktuell företagshälsovård en exponeringsutredning vid Seco Tools AB. Kobolthalten i luft visade sig variera från låga nivåer under detektionsgräns till flera gånger det hygieniska gränsvärdet för kobolt ($0,05 \text{ mg/m}^3$) Hög exponering påvisades framförallt vid pulveravdelningen (medelvärden $0,073\text{-}0,137 \text{ mg/m}^3$, som högst uppmättes $0,554 \text{ mg/m}^3$), men även vid andra avdelningar. Uppmätta exponeringsnivåer låg inom de nivåer som diskuterats i relation till utveckling av lungcancer [Lasfargues 1994, Moulin 1998]. Eliminationstekniska åtgärder rekommenderades till företaget [Seldén 1999]. Det sk *dammprojektet* genomfördes på företaget i slutet av 90-talet med omfattande åtgärder i syfte att minska dammexponeringen. En åtgärd var inglasningen av produktionsmoment. Innan dess hade enligt företaget dammhalterna under en lång tid varit väsentligen oförändrade. Mätdata fanns från före och efter dammprojektet.

Inom ramen för en exponeringsstudie utfördes 2009 också omfattande exponeringsundersökningar med personburen mätutrustning, se separat rapport av H Westberg och medarbetare.

2. Syfte & Frågeställningar

Syftet var att i en longitudinell studie skapa en valid historisk exponeringsmatris för olika avdelningar och tidsperioder, relatera detta till spirometrier och ta hänsyn till andra faktorer såsom rökvanor och övervikt. Detta skulle också kunna utgöra grund för en kohort av koboltexponerade där hälsan kan följas upp under kommande decennier.

Frågeställningar av intresse för den aktuella studien har varit:

- Har den exponering som en arbetare är och varit utsatt för i ett modernt hårdmetallbearbetande företag en effekt på lungfunktionen?
- Är detta kopplat till predisponerande faktorer som tobaksbruk eller allergisk benägenhet?

3. Material & Metoder

3.1. Studieupplägg

Genom att vid minst två tillfällen undersöka lungfunktionen kan man bedöma förändringen över tid. Data från systematiskt genomförda spirometrier och rapporterade symptom enligt frågeformulär kunde relateras till historiska exponeringar (uppdelade i fyra kategorier) samt andra riskfaktorer för sjukdom såsom tobaksrökning och allergisk benägenhet. Denna uppläggning av undersökningarna medgav beskrivning av förändringarna i lungfunktionen samt symptom över tid genom att varje individ är sin egen kontroll.

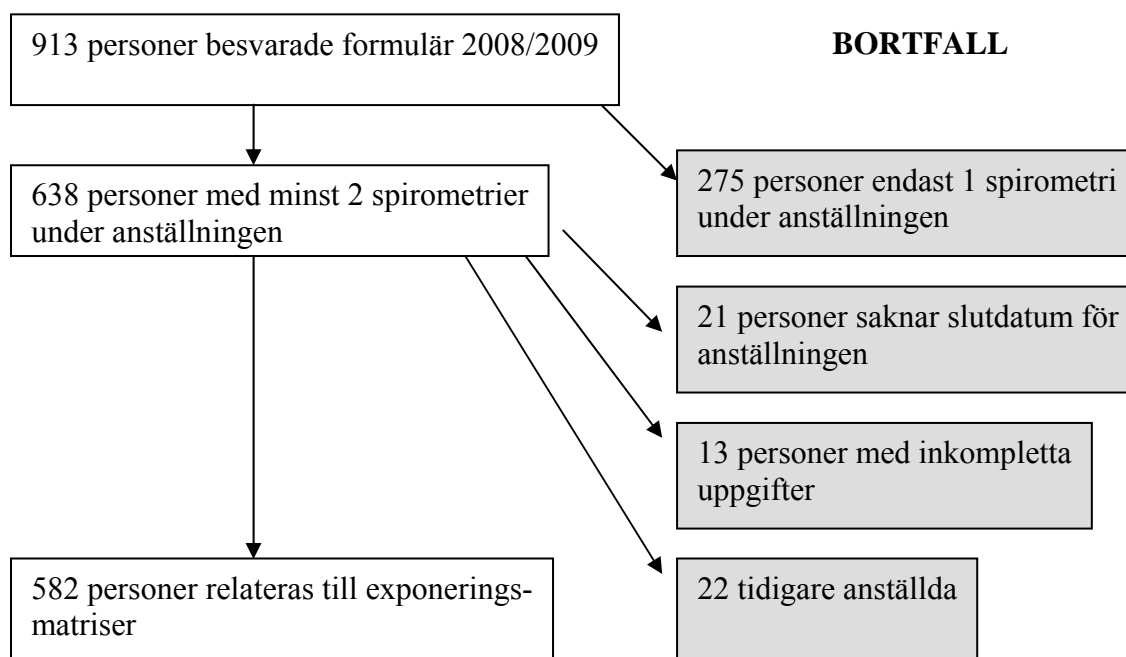
3.2. Forskningspersoner

I den longitudinella studien inkluderades primärt alla som anställdes under perioden 1982 till 2002, dvs. 21 års nyanställningar. Dessutom inkluderades sekundärt övriga personer som 2008 arbetade vid företaget men som anställdes utanför denna tidsperiod. Forskargruppen utgick ifrån att den hälsokontroll som studien medför sannolikt skulle upplevs som något positivt, en omsorg från företaget om de anställdas hälsa. Och då skulle det kunna upplevas orättvist av dem som inte omfattades av undersökningen. De nyanställningsundersökningar som systematiskt genomförts av företaget sedan början av 1980-talet har medfört en ”healthy-worker-effekt”. Uppföljningen planerades därför om möjligt göras oberoende av om personerna var kvar i anställningen eller om de har slutat vid företaget (pga. ålder eller andra orsaker) för att undvika ett selektivt bortfall av arbetare som slutat p.g.a. upplevd ohälsa i samband med arbetet.

Studien är granskad och godkänd av Regionala Etikprövningsnämnden i Uppsala (diarienummer 2007/232). Deltagarna tillfrågades och informerades skriftligt och intygade genom sin underskrift att de var informerade och införstådda med deltagandet. Deltagarna påmindes maximalt två gånger efter uteblivet svar. Tidigare anställda fick ersättning för sina (rese-) kostnader och erbjöds vid besöket en trisslott.

Sammanlagt 913 personer besvarade frågeformulär och genomgick spirometriundersökning 2008-2009. Exkluderades personer som inte gjort spirometri tidigare under anställningen, eller där oklarhet rådde angående anställningstid (dvs möjlig exponeringstid) eller med osäkerhet kring nyanställningsformulär, se figur 1. Av 150 tidigare anställda kom endast 22 till förnyad undersökning. Dessa exkluderades sekundärt eftersom bortfallet i denna grupp var så stort. Resterande sedan 582 personer där enkätsvar kunde relateras till tidigare och aktuella exponeringar. Deltagande personer hade genomgått två till tolv spirometrier per person, 418 (72 %) personer hade gjort två spirometrier och 121 (21 %) personer tre spirometrier.

Figur 1. Studiegrupp och orsaker till exklusion (bortfall)



3.3. Spirometrar

De befintliga historiska lungfunktionsundersökningarna från 1982-1994 genomfördes med Vitalograph bälg-spirometer (Vitalograph Ltd., Buckingham, England), 1994-2007 med Vitalograph Compact II (pneumotachograf) och inför den uppföljande undersökningen inköptes ny utrustning i form av en turbinbaserad spirometer av märket Spirobank (MIR, Rom, Italien). Fyra spirometrier hade utförts med pneumotachograf Vitalograf alpha. För att öka precisionen av mätningarna togs dessa ej med i studien, motivet för detta var att många utrustningar tillför fler felkällor.

Vitalographs bälgspirometer registrerar volymförändringen över tid på ett registreringspapper. Volym-tid-kurvan uppnår en plattå när den undersökte inte kan andas ut mer luft. Man kan direkt från registreringen läsa av dels nivån på plattån (den forcerade vitalkapaciteten, FVC), dels den utandade volymen efter en sekund (FEV1). (www.neuro.uu.se/fysiologi/gu/ffb/Spirometrialab.pdf).

Vitalograph Compact II mäter primärt luftflöde med hjälp av en pneumotachograf av Fleish-typ, vilket innebär att tryckskillnaden på var sida om ett litet flödesmotstånd registreras och omvandlas till en elektronisk signal som behandlas vidare via ett datorprogram. (Instruktionsmanual Compact Spirometer förbandsmaterial Fmab).

Spirobank är ett instrument som uppfyller ATS (American Thoracic Society) standarder för spirometrier. Apparaten är en turbinbaserad spirometer där turbinens rotation, som är

proportionell mot flödet, omvandlas till en elektrisk signal som behandlas vidare i den tillhörande mjukvaran (Winspiro, MIR). (Spirobank G Svensk användarmanual IntraMedic AB 2001).

Samtliga spirometrier 2008-2009 utfördes av samma företagssköterska (YN) och utifrån strikta rutiner. Efter samråd med klinisk fysiolog (MA) bestämdes att om kurvan vid spirometri ser likadan ut efter två försök (dvs kurvorna är identiska), så kan man avstå från ett tredje försök, efter som detta signalerar mycket god noggrannhet (skillnader på <100 mL mellan de två försöken). Om det skiljer sig visuellt, så genomförs undersökningen en tredje gång.

Resultat av tidigare utförda spirometrier (Vitalograph bälgspirometer, Vitalograph Compact II) hämtades från företagshälsovårdens journaler. Ett femtiotal av dessa lungfunktionsundersökningar var kopior på registreringspapper från Vitalograph bälgspirometer. Samtliga dessa försök (blås) fördes över till en databas för att reproducerbarhet/kvalitet skulle kunna bedömas. På dessa registreringspapper fanns även uppgifter om aktuell längd och vikt.

3.4. Undersökning/Mätning

Lungfunktionsundersökning

Alla deltagare i studien genomgick en spirometri som genomfördes med hjälp av företagssköterska (YN) från FagerstaHälsan. För den aktuella undersökningen inköptes en ny spirometer av märket Spirobank.

Undersökningen genomfördes enligt följande:

Spirometern kalibrerades före undersökningarna enligt tillverkarens anvisningar.

Lungfunktionsundersökningarna genomfördes sittande med näsklämma. Om klämman inte passade höll vissa ihop näsan med sina fingrar istället. Tidigare spirometrier hade genomförts stående, vilket enligt litteratur inte förväntas göra en stor skillnad. Enligt gällande guidelines från ERS (European Respiratory Society) ska dock spirometri genomföras sittande, framförallt av säkerhetsskäl, varför detta valdes för den aktuella studien [Miller 2005].

Tobaks- och kaffebruk efterfrågades men deltagarna uppmanades inte att avstå. Det hade ej heller gjorts tidigare, dessutom befarade författarna att man ändå inte skulle komma att avstå och att det möjligen skulle kunna negativt påverka viljan att delta. Uppgift om aktuell längd och vikt togs på alla forskningspersoner.

Vid förkylning accepterades nästäppa, men vid feber och hosta spirometriundersöktes deltagaren vid ett annat tillfälle. Det bestämdes att astmamedicin skulle tas som vanligt eftersom man vid nyanställning ej heller hade bett deltagarna att avstå från astmamedicinen inför undersökningen

Vid upptäckt av oförväntat och tidigare okänd nedsatt lungfunktion följdes deltagarna upp med hjälp av företagsläkare vid FagerstaHälsan AB antingen direkt, eller, för tidigare anställda, genom brev till vederbörande vårdcentral för ställningstagande till vidare utredning

därifrån. Om undersökning av lungfunktionen hos tidigare anställda avvek från det normala skrevs brev till respektive vårdcentral för ställningstagande till vidare utredning därifrån.

Följande mått registrerades:

Både vitalkapacitet (VC) och forcerad vitalkapacitet (FVC) bestämdes vid undersökningen. VC (vitalkapacitet) och FVC (forcerad vitalkapacitet) definieras som den största volym man kan andas ut i ett andetag efter en maximal inandning eller den största volym man kan andas in efter en maximal utandning. VC beräknas från en långsam maximal in- och utandning medan FVC beräknas från en forcerad maximal in- och utandning. Volymen mäts i liter och varierar med kön, ålder och längd och etnisk tillhörighet.

FEV1 (forcerad expiratorisk volym under första sekunden) är ett mått på hur mycket den undersökte kan andas ut under den första sekunden efter maximal inandning och anges även detta i liter. Detta är alltså ett mått på hur snabbt man kan få ut luft ur lungorna.

Kvoten mellan FEV1 och FVC och ligger hos unga friska på ca 0,80 och något lägre hos äldre (ca 0,7). Eftersom detta mått innebär att flödet i praktiken anges ”per liter lunga” försvinner skillnaderna mellan stora och små individer, vilket underlättas jämförelser. En sänkning av detta värde ses vid obstruktiva lungsjukdomar. Denna kvot har förr uttryckts som FEV% (dvs $FEV1/FVC \times 100$).

3.5. Frågeformulär

Vid genomgång av personakter visade det sig att det tidigare inte bara hade funnits ett nyanställningsformulär utan ett flertal. Med hjälp av företagssköterska (YN) identifierades tolv olika formulär som använts vid nyanställning. Baserat på tidigare formulär användes relevanta frågor angående luftvägssymptom, allergier, rökning, motion mm och en modifierad nyversion av de nyanställningsformulär konstruerades. Symtomen från luftvägar avseende besvär vid exponering för gaser, rök eller damm, hosta, andfäddhet vid fysisk aktivitet, nattlig besvär efterfrågades. Hudbesvär (kontakteksem mot kobolt eller nickel, krom eller volfram eksem, torr hud), hjärtsjukdom, andra långvariga sjukdomar samt medicinering efterfrågades. Tobaksvanor (rökning och snus). Deltagarna indelades i icke rökare (aldrig rökt eller har rökt mindre än ½ år), fd rökare (slutat för mer än ½ år sedan) och rökare (röker aktuellt eller slutade för mindre än ½ år sedan).

Allergiska besvär (pälsdjur, pollen, annat) med tanke på ökad känslighet i luftvägarna togs upp. Det efterfrågades om deltagarna motionerar regelbundet.

Dessutom efterfrågades uppgifter om nuvarande och tidigare arbeten och arbetsuppgifter.

Enkäterna för aktuella och tidigare anställda skilde sig avseende frågorna om arbetsplatserna. (se bilaga 1 och 2).

En fråga berör motionsvanor.

Frågeformuläret ifylldes i hemmet och deltagarna intygade sitt godkännande av deltagandet genom att skriva under på frågeformuläret. Ofullständiga svar kompletterades vid tillfället för lungfunktionsundersökningen med hjälp av företagssköterskan (YN).

Vid nyanställningsundersökningen ingick också EKG (elektrokardiografi), men eftersom det inte är en bra metod för att upptäcka kardiomyopati bestämde författarna att inte ta med EKG i den aktuella studien. Hjärtsjukdom och därtill associerade besvär togs däremot upp i frågeformuläret.

3.6. Exponeringsbedömning

Den historiska exponeringsmatrisen skapades med hjälp av yrkeshygienisk expertis vid Arbets- och miljömedicinska kliniken i från Örebro (HW, PB) Varje studiedeltagare tilldelades en arbetsplatsrelaterad exponeringssiffra genom en retrospektivt skapad jobb-exponerings matris.

Vid utvärdering visade det sig att uppgifterna i formulären angående befattning och tidpunkter för tjänstgöring vid olika avdelningar var ofullständigt ifyllda och svårtolkade. För att kunna skapa historiska exponeringsmatriser för alla nu och tidigare anställda bedömdes det vara nödvändigt att gå igenom alla personalakter för att få bättre kvalitet på befattningsuppgifterna. Man utgick från personalavdelningens anställningskort där det fanns uppgifter om anställningstider för olika befattningar. Ett tusental mappar granskades för att hitta uppgifter om ändrade arbetsuppgifter. Uppgifterna tillfördes databasen som på detta sätt kvalitetssäkrades, justerades, kompletterades så att det för varje person framgick var och när de arbetat och vilka olika befattningar de hade haft. För de anställda var akterna väl sorterade så att det var lätt att hitta när och vid vilka avdelningar de arbetat.

Som utgångspunkt för den historiska exponeringsmatrisen användes åtta kategorier av befattning/avdelning. För varje kategori kunde exponeringssituation beskrivas utifrån aktuella mätningar. Till detta adderades de exponeringsmätningar som gjordes 1997-1998, dvs. innan produktionen glasades in. Utifrån detta sattes kvantitativa exponeringsmått kopplade till tidsperiod, avdelning och befattning. Mätdata från exponeringsmätningar före 1997 fanns inte sparade men enligt uppgift från företaget hade under de decennier som förgick inglasningen av produktionen mätvärdena varit väsentligen oförändrade. Med kunskap om detta kunde också skattningar göras bakåt av historisk exponering före 1990-talet.

KUMULATIV EXPONERING

Exempel

- Mr X arbetar på pulveravdelningen 1987 - 2003
- Beräkning kumulativexponering
- 1987 - 1999 2000 - 2003
- 12 år 4 år
- Dos $12 \times 3 + 4 \times 2 = 44$ klassår

3.7. Statistikiska metoder

Sambandet mellan den skattade exponeringen och förändringen i FEV1 över tid studerades med en så kallad linjär mixad modell. Modellen är en avancerad regressionsmodell som tar hänsyn till att individer har upprepade mätningar över tid av både exponering och utfall, något som vanliga regressionsmodeller inte klarar av att hantera på ett korrekt sätt. Man kan dessutom modellera individuella effekter, till exempel så kan varje individ tillskrivas en individuell effekt av åldrande som tillåts variera mellan olika individer. Det enda kravet man ställer på sådana individuella effekter är att de fördelar sig kring gruppens medeffekt enligt en normalfördelning. I denna modell kan man även lägga in flera variabler och på så sätt få en exponeringseffekt med hänsyn taget till andra faktorer som kan tänkas förklara utfallet. I den slutliga modellen ingick förutom exponering även kön, ålder, längd och rökning. Dessutom uppskattades effekterna av exponering, åldrande och rökning dels för individer som uppgivit att de har astma och / eller allergi och dels för de som uppgivit att de ej har astma eller allergi.

4. Resultat

Åldersfördelning, anställning och livsstilsfaktorer

Av de 582 personer som deltog i undersökningen var 62 % män och drygt hälften var vid aktuell spirometriundersökning över 50 år, se tabell 1. Personalomsättningen var låg och 40 % hade arbetat 20 år eller mer på företaget. Mer än hälften hade aldrig rökt. En femtedel uppgav att de rökte dagligen. Utifrån uppgifter om längd och vikt räknades BMI fram (m^2/kg) och 17 % var klart överviktiga.

Tabell 1. Åldersfördelning, anställning och livsstilsfaktorer

		antal	procent
Kön	Män	362	62
	Kvinnor	220	38
Ålder, vid senaste spirometriundersökning	- 29	91	16
	30 - 39	114	20
	40 - 49	195	33
	50 - 59	153	26
	60+	29	5
Antal år i arbete	≤4	118	20
	5 - 9	90	16
	10 - 14	94	16
	15 - 19	55	9
	20 - 35	202	35
	36	23	4
Rökvanor	Aldrig rökt	324	57
	Fd rökare	142	25
	Rökare	107	19
BMI klasser	<18,5	1	0,2
	18,5 - 24,9	220	38
	25 - 29,9	259	45
	30+	102	17

Symptom från luftvägarna

I nyanställningsformuläret hade 5 % svarat ”Ja” på frågan om de hade besvär i luftvägarna. Vid uppföljningen uppgav 5 % att de lider av envis hosta och 7 % uppgav att de hade fått diagnosen astma.

Symptom från huden

Av totalt 876 personer (alla nuvarande anställda, oavsett hur många spirometrier som fanns) rapporterade 11,1 % symptom eller besvär under senaste året från handeksem (kontakteksem mot kobolt, nickel, krom, volfram eller handeksem av annan typ). Andelen som rapporterade kontakteksem mot kobolt, nickel, krom, volfram låg på 4,2 %.

Självrapporterad läkardiagnostiserad kontakteksem för metallerna uppgavs av 12 personer (1,4 %) totalt under perioden 1976 – 2007

Exponeringsklassificering

Utifrån den i avsnitt 3.6 beskrivna exponeringsbedömningen tilldelades olika tidsperioder, avdelningar och befattningar specifika kvantitativa exponeringsmått. I tabell 2 visas uppmätta kobolthalter (medelvärde under mätperioden mg/m^3 , antal tidsvägda medelvärden, avrundade värden) före och efter år 2000.

Tabell 2. Kobolthalt, medelvärde under mätperioden mg/m^3 , antal tidvägda medelvärden. Approximerade (avrundade värden), exponeringsbedömning för befattningar i personalregister, bas avdelning och befattning, klasserna 0, 1, 2, 3, Tidsperiod före respektive efter år 2000

Avdelning	Antal n	Kobolthalt < år 2000	Exponeringsklass	Antal n	Kobolthalt > år 2000	Exponeringsklass
Produktion						
Pulver	25	0.13	3	70	0.02	2
Pressning	3	0.001	1	27	0.001	1
Slipning	2	0.003	2	21	0.001	1
Lab	4	0.002	1	8	0.003	1
Lager	4	0.0004	1	2	0.001	1
Avsyning	4	-	1	4	0.0002	1
Övrigt ospec	-	-	1	3	0.008	1
Övrigt spec	4	0.09	1	5	0.034	1
Administration						
Ekonomi, försäljning, personal, IT, kvalité, miljö etc			0			0

Alla befattningar och avdelningar i personalregistret delades in i 8 avdelningar och klassificerades enligt följande: Klass 0; oexponerade, tjänstemän ej i produktion, Klass 1; medelvärde kobolthalt < 0.00099 mg/m³, Klass 2; medelvärde kobolthalt > 0.001; <0.049 mg/m³, Klass 3; medelvärde kobolthalt > 0.05 mg/m³. Pulveravdelningen tilldelades på detta sätt exponeringsklass 3 under perioden före och 2 efter år 2000 (se tabell 2). Exponeringen av anställda på pulveravdelningen minskade tiofaldigt efter år 2000 men var fortsatt tio gånger högre exponering än vad som uppmätts på övriga avdelningar, både före och efter 2000.

Förändring av spirometri i olika exponeringsklasser

Vid exponering för de fyra olika exponeringskategorierna (0-3) bland icke rökande personer som ej fått astmadiagnos kunde en obetydlig dos-respons effekt skönjas, se tabell 4. Effekten som kan tillskrivas exponeringen var inte statistiskt säkerställd (se tabell 3)

Tabell 3. Årlig förändring av FEV1 i liter vid exponering, ej astmatiker, icke-rökare

Exponeringsklass	Förändring (liter/år)	95 % CI
0	-0,022	-0,029 ; -0,016
1	-0,024	-0,029 ; -0,020
2	-0,027	-0,034 ; -0,019
3	-0,029	-0,041 ; -0,016

För att studera om effekten av exponering påverkades av om personen hade astma eller ej studerades bland icke-rökare om det var någon skillnad hos de personer som hade respektive inte hade astma. Av tabell 4 framgår att det endast skiljde 2-4 ml/år och att effekten som kan tillskrivas astma inte var statistiskt säkerställd.

Tabell 4. Förändring av årlig medelminskning i FEV1 för en icke rökande astmatiker jämfört med icke rökande icke-astmatiker i respektive exponeringskategori

Exponering	Förändring (liter/år)	95% CI
0	0,004	-0.07 ; 0.16
1	0,002	-0.06 ; 0.10
2	0	-0.15 ; 0.15
3	-0,002	-0.27 ; 0.23

Förändring av spirometri hos rökare respektive icke rökare

Hos både rökare och icke-rökare fanns ett dos-respons samband mellan stigande exponeringskategori och minskning av lungfunktion, se tabell 5. Men rökarna sjönk 10 ml mer per år än icke-rökare i samtliga exponeringskategorier.

Tabell 5. Förändring av FEV1 hos rökare respektive icke rökare (ej astmatiker)

Exponeringsklass	Förändring rökare (liter/år)	95 % CI	Förändring icke-rökare (liter/år)	95 % CI
0	-0,032	-0.041 ; -0.024	-0,022	-0.029 ; -0.016
1	-0,035	-0.043 ; -0.026	-0,024	-0.029 ; -0.020
2	-0,037	-0.048 ; -0.026	-0,027	-0.034 ; -0.019
3	-0,039	-0.054 ; -0.024	-0,029	-0.041 ; -0.016

Förändring av lungfunktion med hänsyn till vikt

Uppgifter om vikt från mönstringen fanns hos 170 personer av de 582 som deltog i studien. Analyser av dessa 170 visade att om BMI ökade med ett steg (1 kg/m², dvs från t ex 22 till 23) per år sjönk också FEV1 med 41 mL/år (95% konfidensintervall -0,087 ; 0,005) jämfört med FEV1 vid konstant BMI.

5. Diskussion

Exponeringsnivåerna har både för och efter dammprojektet 1998 varit låga varför inga påtagliga hälsoeffekter förväntades. Normalt minskar lungvolymen (mätt med FEV 1) genom tilltagande ålder med 20-30 ml/år hos vuxna, friska, icke rökare. Minskningen tilltar sannolikt något med stigande ålder, särskilt efter 50 års ålder [Larsson 2006]. Lungvolymen minskar ytterligare hos rökare vilket också påvisades i föreliggande undersökning. Intressant var det konsistenta, dock ej statistiskt säkerställda, fyndet av dos-respons sambandet mellan exponeringsnivå och lungvolym, även om det var marginella förändringar jämfört med effekten av ålder och rökning.

I föreliggande studie tycks finnas en viss påverkan från exponering på lungfunktionen mätt med FEV1. Hos oexponerade vara den årliga minskningen 22 ml jämfört med 29 ml för pulverberedarna som hade högst exponering (0,13 mg/m³ luft före år 2000). Efter år 2000 var exponeringen för pulverberedarna 0,002 mg/m³ luft, dvs endast 2 µg. Exponeringsnivåerna påverkade således lungfunktionen betydligt mindre än åldrandet och efter år 2000 endast marginellt.

Effekten på FEV1 som kan förväntas av rökning varierar lite beroende på källa, men hos en rökare sker försämringen snabbare. [Lange 1989, Postma 1989] Detta bekräftades också i aktuell studie. Rökning i Sverige har under de senaste decennierna minskat betydligt. I Nationella folkhälsoenkäten "Hälsa på lika villkor" från 2008 uppgav 11 % av männen och 14 % av kvinnorna mellan 16-84 år att de dagligen röker. Bland deltagarna i den aktuella studien angav 19 % var aktiva rökare vid tidpunkten för undersökningen, vilket är mer än rikssnittet.

Ettårsprevalensen av handksem i några svenska befolkningsstudier baserade på frågeformulär varierar mellan 6,9 och 9,0 procent (kvinnor > män) [Metsävainio 2006]. C:a 40 % av hela befolkningen har några besvär/symtom som beror på allergi eller annan överkänslighet. Genomsnittlig prevalens för läkardiagnostiserad astma i Sverige ca. 8%. I studien angav 7 % att de hade fått diagnosen astma. Att detta ligger under den normala prevalensen trots en exponering som skulle kunna vara förknippad med en högre prevalens

kan ha sin förklaring i den så kallade ”healthy worker effect”, att man varken anställs eller för den del jobbar kvar om man har eller får astma.

Begräsningar

- Viktupp-/nedgång har endast kunnat studeras på 170 män med BMI från mönstringen. Detta bekräftade att högt BMI för dessa minskade lungvolymen.
- Effekten av rökning är endast en approximation då exakta rökdata över tid saknats
- Oregelbundna tidsintervall mellan spirometrier och få mätningar per individ
- De nyanställningsundersökningar som systematiskt genomförts av företaget sedan början av 1980-talet har sannolikt medfört en ”healthy-worker-effekt”, dvs de exponerade arbetarna är friskare än den allmänna befolkningen till följd av ett urvalsfel, så kallad selektionsbias.
- Bland tidigare anställda deltog endast 15 %, vilket medför ett betydande bortfallsfel och risk att man missar att anställda kan ha slutat pga av arbetsrelaterade hälsobesvär. Icke deltagande kan bero på många orsaker, tex att personen i fråga ej är anträffbar, vill ej delta, är för gammal, för sjuk eller har språk- eller lässvårigheter. Alla deltagare påmindes två gånger för att minimera bortfallet. Vi har inte kontaktat deltagarna som efter påminnelse inte hade svarat på enkäten för en värdering av bortfallsfelet eftersom medverkan skulle vara frivilligt.

6. Tack

Tack till tidigare FHV-sköterska Anita Ramsell, Roger Ohlén, Lars Liljeqvist och personalen vid Seco Tools. Speciellt tackas Anders Seldén för ett mycket inspirerande förarbete. Tack till hudläkare Magnus Lindberg för råd & hjälp med tolkning av rapporterade hudsymptom. Stort tack till Ing-Liss Bryngelsson, forskningsassistent vid Arbets- och miljömedicin i Örebro för stort tålamod och noggrannhet med databas och analyser. Ett stort tack till alla deltagare, företag, företagshälsovård för deras insatser, hjälp och stöd, så att denna studie, som har bekostats av företaget SECO Tools kunde genomföras och färdigställas.

7. Referenslista

AFS 2005:17, Hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar

Anonym, The mystery of the Quebec beer-drinkers' cardiomyopathy. Can Med Assoc J. 1967 Oct 7;97(15):930-1

Arbete & Hälsa 1982:16 Kobolt

Criteria Group for Occupational Standards. Consensus report for cobalt and cobalt compounds. Ur: Scientific Basis for Swedish Occupational Standards (ed. Montelius J). Arbete och Hälsa. 2005:7, pp 16-43.

Hogstedt, C. and Alexandersson, R., Dödsorsaker hos Hårdmetallarbetare. Arbete och Hälsa. 1990:21

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2006;86, pp 37-133.

Instruktionsmanual Compact Spirometer förbandsmaterial Fmab

Jarvis JQ, Hammond E, Meier R, Robinson C. Cobalt cardiomyopathy. A report of two cases from mineral assay laboratories and a review of the literature. *J Occup Med* 1992;34, pp 620–6

Lange P, Groth S, Nyboe GJ, Mortensen J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Effects of smoking and changes in smoking habits on the decline of FEV1. *Eur Respir J*. 1989 Oct;2(9):811-6

Larsson Kjell (Red) KOL-Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom. Boeringer Ingelheim AB 2006

Lasfargues G, Wild P, Moulin JJ, Hammon B, Rosmorduc B, Rondeau du Noyer C, Lavandier M, Moline J., Lung cancer mortality in a French cohort of hard-metal workers. *Am J Ind Med*. 1994 Nov;26(5), pp 585-95

Lauwerys R, Lison D. Health risks associated with cobalt exposure—an overview. *Sci Total Environ*. 1994 Jun 30;150(1-3):1-6. Review

Linna A, Oksa P, Palmroos P, Roto P, Laippala P, Uitti J. Respiratory health of cobalt production workers. *Am J Ind Med*. 2003 Aug;44(2), pp 124-32

Linna A, Oksa P, Groundstroem K, Halkosaari M, Palmroos P, Huikko S, Uitti J. Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart. *Occup Environ Med*. 2004 Nov;61(11), pp 877-85

Lison D. Human toxicity of cobalt-containing dust and experimental studies on the mechanism of interstitial lung disease (hard metal disease). *Crit Rev Toxicol*. 1996 Nov;26(6), pp 585-616

Metsävainio AS, Utter A, Stenberg B, Lidén C, Meding B, Svensson A. Allergi och överkänslighet i huden kartlagd i svensk befolkningsstudie *Läkartidningen*. 2006 Oct 11-17;103(41):3075-8

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):319-38

Moulin JJ, Wild P, Romazini S, Lasfargues G, Peltier A, Bozec C, Deguerry P, Pellet F, Perdrix A. Lung cancer risk in hard-metal workers. *Am J Epidemiol*. 1998 Aug 1;148(3), pp 241-8

Nationella folkhälsoenkäten ”Hälsa på lika villkor” 2008

Nemery B, Verbeken EK, Demedts M. Giant cell interstitial pneumonia (hard metal lung disease, cobalt lung). *Semin Respir Crit Care Med*. 2001 Aug;22(4), pp 435-48.

Postma DS, Sluiter HJ., Prognosis of chronic obstructive pulmonary disease: the Dutch experience. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Sep;140(3 Pt 2):S100-5)

Seghizzi P, D'Adda F, Borleri D, Barbic F, Mosconi G. Cobalt cardiomyopathy. A critical review of literature. *Sci Total Environ*. 1994 Jun 30;150(1-3), pp 105-9.

Seldén A, Berg P. Exponeringen för kobolt vid Seco Tools AB, Fagersta. Rapport från Yrkesmedicin YM 4/99. Örebro, Yrkes- och miljömedicinska kliniken 1999, 30 pp

Spirobank G. Svensk användarmanual IntraMedic AB 2001

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden. 25 /Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden ; (ed. J Montelius). *Arbete och hälsa*, 2004:16, pp 16-42

www.neuro.uu.se/fysiologi/gu/ffb/Spirometrilab.pdf

8. Förkortningar

VC	Vitalkapacitet (Vital Capacity)
FVC	Forcerad vitalkapacitet (Forced? Vital Capacity)
FEV1	Forcerad utandningsvolym under 1 sekund (Forced? expiratory Volume under 1 second)
FEV1%	Andelen FEV1 av vitalkapaciteten

9. Bilaga 1. Frågeformulär till nuvarande anställda

Frågeformulär angående Hälsa och arbete

Personnummer:.....

Namn:.....

Avdelning/Nuvarande arbetsplats:.....

Befattning.....

Arbetat på aktuell arbetsplats sedan (år):.....

Symtom eller besvär under senaste året från:

• Hud

- Kontakteksem mot kobolt eller nickel, krom eller volfram? Ja Nej
Läkardiagnostiserad? När?.....
Handeksem av annan typ Ja Nej
Torr, kliande hud på händerna? Ja Nej

• Allergier

- Har Du allergiska besvär? Ja Nej
Om ja, mot vad? T.ex. pälsdjur, pollen (stryk under lämpligt)
Annat?
Vilka symptom har Du? T.ex. ögon, näsa, luftvägar (stryk under lämpligt)
Annat?
Vilken diagnos har Du fått?

• Luftvägar

- Besväras av gaser, rök eller damm? Ja Nej
Envis hosta? Ja Nej
Onormal andfåddhet vid fysisk aktivitet jämfört med andra? Ja Nej
Nattlig andnöd? Ja Nej

- Har fått diagnosen Astma Ja Nej
Om ja, när?
Besvär året runt? Ja Nej
Vid infektioner? Ja Nej
Utlöses av lukter? Ja Nej
Utlöses av dammig miljö? Ja Nej
Tar Du medicin mot astma eller allergi?
Om ja, vilken? Ja Nej

- Har fått diagnosen KOL (kronisk obstruktiv lungsjukdom)? Ja Nej
Om ja, när?

- Har fått diagnos på andra besvär från luftvägarna Ja Nej
Om ja, vad?
När?

• **Hjärta**

Har Du behandlats för hjärtsjukdom

Ja

Nej

Om ja, vad?

När?

Har Du på senare tid besvärats av svullna vrister?

Ja

Nej

• **Tobak**

icke rökare F d rökare (slutat för mer än ½ år sedan)
(aldrig rökt eller har rökt mindre än ½ år)

Rökare eller slutat för mindre än ½ år sedan

Rökte i genomsnitt ___ cig/d

Röker i genomsnitt ___ cig/d

piptobak ___ gram/v

piptobak ___ gram/v

Rökte sammanlagt under ___ år

Har sammanlagt rökt under ___ år

Snusar minst en gång per vecka

Ja

Nej

• **Motion**

Motionerar regelbundet

Ja

Nej

Om ja, hur många timmar per vecka motionerar Du så mycket att Du blir svettig?

___ (timmar/vecka)

• **Arbete**

Tidigare arbete på SECO Tools på andra avdelningar:

Tidigare Avdelning

Arbetsuppgifter

Från år

Till år

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Arbeten på andra arbetsplatser

Tidigare arbete

Arbetsuppgifter

Från år

Till år

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Datum 2009 _____

namnteckning

telefonnummer (dagtid)

10. Bilaga 2. Frågeformulär till tidigare anställda

Frågeformulär angående Hälsa och arbete

Personnummer:.....

Namn:.....

Aktuell telefonnummer.....

Nuvarande arbetsplats:.....

Befattning.....

Arbetat på aktuell arbetsplats sedan (år):.....

Symtom eller besvär under senaste året från:

• Hud

Kontakteksem mot kobolt eller nickel, krom eller volfram? Ja Nej

Läkardiagnostiserad? När?.....

Handeksem av annan typ Ja Nej

Torr, kliande hud på händerna? Ja Nej

• Allergier

Har Du allergiska besvär? Ja Nej

Om ja, mot vad? T.ex. pälsdjur, pollen (stryk under lämpligt)

Annat?

Vilka symptom har Du? T.ex. ögon, näsa, luftvägar (stryk under lämpligt)

Annat?

Vilken diagnos har Du fått?

• Luftvägar

Besväras av gaser, rök eller damm? Ja Nej

Envis hosta? Ja Nej

Onormal andfäddhet vid fysisk aktivitet jämfört med andra? Ja Nej

Nattlig andnöd? Ja Nej

Har fått diagnosen Astma Ja Nej

Om ja, när?

Besvär året runt? Ja Nej

Vid infektioner? Ja Nej

Utlöses av lukter? Ja Nej

Utlöses av dammig miljö? Ja Nej

Tar Du medicin mot astma eller allergi? Ja Nej

Om ja, vilken?

Har fått diagnosen KOL (kronisk obstruktiv lungsjukdom)? Ja Nej

Om ja, när?

Har fått diagnos på andra besvär från luftvägarna Ja Nej

Om ja, vad?

När?

• **Hjärta**

Har Du behandlats för hjärtsjukdom
Om ja, vad?
När?

Ja Nej

Har Du på senare tid besvärats av svullna vrister?

Ja Nej

• **Tobak**

icke rökare
(aldrig rökt eller har
rökt mindre än ½ år)

F d rökare (slutat för mer än
½ år sedan)

Rökte i genomsnitt ___ cig/d

piptobak ___ gram/v

Rökte sammanlagt under ___ år

Rökare eller slutat för
mindre än ½ år sedan

Röker i genomsnitt ___
cig/d

piptobak ___ gram/v

Har sammanlagt rökt
under ___ år

Snusar minst en gång per vecka

Ja Nej

• **Motion**

Motionerar regelbundet

Ja Nej

Om ja, hur många timmar per vecka motionerar Du så mycket att Du blir svettig?

___ (timmar/vecka)

• **Arbete**

Tidigare arbete på SECO Tools:

Tidigare Avdelning Arbetsuppgifter Från år Till år

.....
.....
.....

• **Vilken faktor bidrog till att Du slutade? (kryssa i lämpligt)**

- Lön
- Arbetsbrist
- Hälsoproblem, vilka?
- Annat, vad?

Arbeten på andra arbetsplatser

Tidigare arbete Arbetsuppgifter Från år Till år

.....
.....
.....

Datum 2009 _____

namnteckning

telefonnummer (dagtid)