

Wojciech Sobala

EFEKT ZDROWEGO ROBOTNIKA — DEFINICJA, CHARAKTERYSTYKA I METODY KONTROLI

DEFINITION, CHARACTERISTICS AND METHODS OF REDUCING THE HEALTHY WORKER EFFECT

Zakład Epidemiologii Środowiskowej

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź

STRESZCZENIE

W przypadku badania odległych skutków zdrowotnych, które mogą być związane z narażeniem występującym w środowisku pracy, często stosowanym typem badania epidemiologicznego jest badanie kohortowe. Jednym z potencjalnych błędów wpływających na szacowane ryzyko w tego typu badaniu jest efekt zdrowego robotnika. Składają się na niego dwa rodzaje błędów: efekt zatrudniania zdrowego robotnika oraz efekt przeżycia zdrowego robotnika. W artykule tym opisane są metody eliminacji obu składowych efektu zdrowego robotnika. Najlepszą metodą eliminacji efektu zatrudniania zdrowego robotnika w przypadku analizy narażenia niezmiennego w czasie jest dobór jako grupy referencyjnej pracowników zakładu, którzy nie są narażeni, a w przypadku narażenia zmiennego w czasie (np. stężenie kumulowane) — dodatkowo kontrola czasu od chwili zatrudnienia. Z kolei najlepszą metodą eliminacji efektu przeżycia zdrowego robotnika jest dobór jako grupy referencyjnej tych pracowników zakładu, którzy nie są narażeni, oraz kontrolowanie czasu od chwili zakończenia pracy. Med. Pr. 2008;59(1):49–53

Słowa kluczowe: efekt zdrowego robotnika, badanie kohortowe, analiza danych, epidemiologia

ABSTRACT

A cohort study is the most important study design for analyzing industrial exposures. One of the sources of bias in industrial cohort studies is healthy worker effect (HWE). HWE consists of two selection processes: healthy worker hire and healthy worker survivor. In this article, methods of reducing HWE presented in the literature are compared and its limitations are discussed. The best method of reducing healthy worker hire effect is an internal reference group. But in the case of time related exposures (cumulative exposure) time from hire have to be controlled in the regression model. To minimize healthy worker survival effect internal reference group should be used and time from hire should be controlled. Med Pr 2008;59(1):49–53

Key words: healthy worker effect, cohort studies, data analysis, epidemiology

Adres autora: św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: wojteksobala@wp.pl

Nadesłano: 10 stycznia 2008

Zatwierdzono: 11 lutego 2008

WSTĘP

W przypadku badania odległych skutków zdrowotnych, które mogą być związane z narażeniem występującym w środowisku pracy najbardziej przydatnym typem badania epidemiologicznego jest badanie kohortowe. W tego typu badaniach często wnioskuje się o wpływie danej ekspozycji na stan zdrowia pracujących na podstawie standaryzowanych wskaźników umieralności (SMR — standardized mortality ratio). Wskaźnik ten jest ilorazem wskaźnika umieralności w badanej populacji pracowników i standaryzowanego wskaźnika w populacji referencyjnej. Na populację referencyjną najczęściej wybierana jest populacja generalna kraju, z której pochodzą pracownicy.

W wielu kohortach przemysłowych analiza umieralności przy użyciu standaryzowanych wskaźników umieralności wykazała niższą umieralność niż występującą w populacji generalnej (1–4). Wskaźnik umieralności ogółem w analizowanych kohortach przyjmował wartości z zakresu 0,80–0,90, a czasami nawet 0,50–0,60 (5–6). Tego typu zjawisko jako pierwszy opisał William

Ogle (7), analizując umieralność w różnych grupach robotników. Zaobserwowaną niższą umieralność można tłumaczyć tym, że pracę podejmują osoby zdrowe, zaś w populacji generalnej znajdują się zarówno osoby zdrowe, jak i chore. U osób chorych występuje większe ryzyko zgonu, co w efekcie przyczynia się do obniżonej umieralności w populacjach robotników.

Co więcej, selekcja osób zdrowych nie kończy się po rozpoczęciu pracy, ale trwa nadal, gdyż osoby chore częściej odchodzą z pracy. Ten drugi rodzaj selekcji przyczynia się do niedoszacowania ryzyka zgonu związanego ze stażem pracy oraz takim wskaźnikiem narażenia, jak narażenie skumulowane. Błąd w oszacowaniu ryzyka zgonu spowodowany tymi procesami selekcji McMichael (8) nazwał efektem zdrowego robotnika (healthy worker effect). Ważne jest zatem określenie wpływu tego błędu na ocenę związku między narażeniem a umieralnością w badaniu kohortowym, aby móc poprawnie zinterpretować wyniki.



W niniejszym artykule przedstawiono charakterystykę oraz sposoby eliminacji błędu związanego z selekcją zdrowotną w badaniach kohortowych. Omówiono również podstawowe ograniczenia omawianych metod kontroli tego typu błędu.

CHARAKTERYSTYKA EFEKTU ZDROWEGO ROBOTNIKA

Fox i Collier (4) zaproponowali teoretyczny model pozwalający wyjaśnić obserwowaną, niższą w porównaniu do populacji generalnej, umieralność w kohortach robotniczych. Model ten zakłada, że na efekt zdrowego robotnika składają się dwa procesy selekcji związanej ze stanem zdrowia — efekt zatrudniania zdrowego robotnika (healthy worker hire effect) i efekt przeżycia zdrowego robotnika (healthy worker survival effect).

Skutkiem selekcji osób do pracy jest obniżona umieralność w grupie osób pracujących w stosunku do populacji generalnej. W wielu badaniach zaobserwowano, że różnica umieralności między grupą robotników a populacją generalną maleje wraz z upływem czasu, jaki upłynął od zatrudniania. Zjawisko to można wytłumaczyć tym, że osoby w populacji generalnej, które nie podjęły pracy z powodu choroby umierają bądź też stan ich zdrowia poprawia się, co w efekcie prowadzi do tego, że ryzyko zgonu dla pozostałych osób w populacji generalnej jest zbliżone do tego w grupie robotników.

Zaproponowany przez Foxa i Colliera model (4) przewiduje, że drugi z procesów selekcji, który dotyczy odchodzenia z pracy osób chorych, prowadzi do tego, że osoby pracujące są zdrowsze od tych, które odeszły z pracy. Proces ten w efekcie prowadzi do niższej umieralności wśród osób nadal pracujących w stosunku do odchodzących z pracy. Różnica w umieralności tych dwóch grup pracowników jest największa w początkowym okresie po zakończeniu pracy. Tego typu trend w umieralności zaobserwowano w kilku badaniach (9,10). Przedstawiony powyżej model jest tylko próbą teoretycznego wyjaśnienia zaobserwowanych trendów dla umieralności w badaniach kohortowych robotników.

W kilku pracach podjęto próbę weryfikacji tej teorii poprzez zbadanie przyczyn selekcji. Okazuje się, że zarówno obiektywnie oceniany stan zdrowia (np. występowanie chorób układu krążenia, układu oddechowego), jak i subiektywna samoocena stanu zdrowia (11–14) wpływają na decyzję o podjęciu pracy lub odejściu z niej.

Przedstawione powyżej procesy selekcji mogą występować w różnym nasileniu w poszczególnych

populacjach pracowników. Wiek w chwili zatrudnienia jest jednym z czynników modyfikujących wielkość efektu zdrowego robotnika. W wielu badaniach zaobserwowano zwiększanie się tego błędu wraz z wiekiem w chwili zatrudnienia (4,15).

Część badań (15,16) sugeruje, że efekt zdrowego robotnika może dotyczyć w różnym stopniu obu płci, natomiast z innych badań (17) wynika, że takich różnic nie ma. W badaniach, które potwierdziły taką zależność, silniejsza selekcja dotyczyła kobiet niż mężczyzn. W badaniu przeprowadzonym przez Goldbalta (15) w okresie pierwszych 5 lat obserwacji kohorty SMR dla pracujących kobiet wyniósł 0,80, a dla mężczyzn — 0,85. W badaniu przeprowadzonym przez Lea (16) umieralność wśród kobiet, które odeszły z pracy w stosunku do tych pracujących była natomiast większa 3,4 razy, a dla mężczyzn tylko 1,8.

Zaproponowany przez Foxa i Colliera model przewiduje także, że uwarunkowany stanem zdrowia proces selekcji w różnym stopniu będzie wpływał na umieralność z powodu poszczególnych przyczyn. Selekcja związana ze stanem zdrowia powinna w mniejszym stopniu wpływać na umieralność z powodu chorób, które przez dłuższy czas przebiegają bezobjawowo (np. nowotwory) (8). Badanie przeprowadzone przez Goldbalta (15) potwierdza tę tezę, gdyż wyniki wskazują na większą różnicę dla wskaźników umieralności z powodu chorób układu oddechowego oraz układu krążenia niż z powodu nowotworów.

Oceniając to, czy występuje efekt zdrowego robotnika, należy uwzględnić inne czynniki, które mogą być związane z selekcją osób pracujących. Kilka z nich podał Choi (18), a są to regionalne różnice w umieralności, selekcja do pracy związana ze stylem życia (otyłość, palenie tytoniu, spożycie alkoholu), odchodzenie z pracy związane ze stylem życia robotnika oraz pozytywny wpływ czynników związanych z samą pracą (wysiłek fizyczny, lepsza opieka medyczna, lepszy status ekonomiczny).

Należy jednak zauważyć, że wpływ większości powyższych czynników może prowadzić zarówno do zwiększenia umieralności w badanej populacji, jak i do jej zmniejszenia. W odróżnieniu od efektów zdrowego robotnika wyżej wymienione przyczyny selekcji będą wpływały na inną niż w populacji generalnej umieralność w całym okresie obserwacji kohorty.

Jako przykład negatywnej selekcji do pracy może służyć kohorta pracowników bazy lotniczej na Grenlandii (19), w której ryzyko umieralności z powodu wszystkich przyczyn wynosiło 1,38, co oznacza, że było wyższe



od umieralności mężczyzn pracujących w innych zawodach. Autor przypisuje podwyższoną umieralność stylowi życia, o czym może świadczyć szczególnie zwiększona umieralność z powodu AIDS (RR = 3,55), alkoholizmu (RR = 4,04) i marskości wątroby (RR = 2,45).

Selekcja związana ze stylem życia bardzo często dotyczy osób krótko pracujących (tzn. odchodzących z pracy w ciągu pierwszego roku pracy). Największą umieralność obserwuje się wśród pracowników, którzy pracowali krócej niż miesiąc. Jest ona wyższa o 20–40% w porównaniu do pracujących co najmniej 1 rok (20,21).

Guberman (20) ocenił u pracowników zakładów przemysłu perfumeryjnego narażenie na kancerogeny w innych miejscach pracy (tj. po zatrudnieniu w zakładach przemysłu perfumeryjnego) oraz częstość palenia papierosów. Okazało się, że pracownicy o krótkim stażu pracy częściej palili tytoń (67,3% i 32,3% palaczy), byli również częściej narażeni na azbest podczas swojej pracy zawodowej niż osoby o dłuższym stażu pracy. Zwiększone ryzyko zgonu w grupie pracowników o krótkim stażu pracy można zatem w większości przypadków przypisać czynnikom związanym ze stylem życia.

Do czynników mogących wpłynąć na zaobserwowanie obniżonej umieralności należy zaliczyć również lokalnie odmienny sposób klasyfikacji przyczyn zgonów (22), braki danych dotyczących przyczyn zgonu, braki danych w zakładzie dla pracowników, którzy zmarli, straty z obserwacji podczas śledzenia kohorty, a także nieprawidłowy sposób analizy czynników zmiennych w czasie obserwacji (23).

METODY KONTROLI

Zaproponowano cztery sposoby eliminacji błędu związanego z pierwszym z przedstawionych procesów selekcji, a mianowicie efektu zatrudniania zdrowego robotnika (18):

- wybór podkohorty osób nienarażonych jako grupy referencyjnej dla osób narażonych,
- eliminacja z analizy pewnej liczby lat obserwacji po rozpoczęciu pracy,
- analiza umieralności przy pomocy wskaźników umieralności proporcjonalnej,
- korekta wskaźników umieralności.

Pierwsza z metod odnosi się bezpośrednio do samego źródła problemu, ponieważ umieralność osób narażonych porównuje się do umieralności osób nienarażonych, ale pracujących, zatem jest bardzo

prawdopodobne, że obie porównywane grupy podlegały takiej samej selekcji podczas zatrudniania. Dodatkową zaletą tego typu wewnętrznej grupy porównawczej jest to, że zwykle mniej się ona różni od grupy badanej pod względem czynników zakłócających związanych ze stylem życia niż populacja generalna. W przypadku analizy narażenia, które jest zmienne w czasie obserwacji (np. stężenie kumulowane), sam dobór wewnętrznej grupy referencyjnej jest niewystarczający. Należy więc w analizie dodatkowo uwzględnić czas, jaki upłynął od chwili zatrudnienia (23), aby w pełni wyeliminować skutki selekcji pracowników podczas zatrudniania.

Grupa referencyjna składająca się z robotników niepracujących w narażeniu może też w niektórych przypadkach być nieodpowiednia. Będzie to miało miejsce wtedy, gdy selekcja osób do pracy w narażeniu była silniejsza niż tych niepracujących w narażeniu (np. górników pracujących pod ziemią).

Druga z metod kontroli efektu zatrudniania zdrowego robotnika korzysta z faktu, który wynika z teoretycznego modelu dla efektu zdrowego robotnika, a mianowicie tego, że różnica w umieralności w kohorcie robotników zbliża się do tej w populacji generalnej wraz z wydłużaniem się okresu, jaki upłynął od chwili zatrudnienia. Nie ma jednak zgodności co do długości okresu, jaki powinien zostać wyłączony z analizy, a proponowane wartości wahają się od kilku do kilkunastu lat.

Trzecia z metod opiera się na wykorzystaniu wskaźnika umieralności proporcjonalnej (PMR — proportional mortality ratio) lub ilorazu szans zgonu (MOR — mortality odds ratio). Wskaźnik umieralności proporcjonalnej jest to iloraz wskaźnika umieralności z jednej przyczyny zgonu do wskaźnika umieralności z innej przyczyny lub z powodu wszystkich przyczyn. Analogicznie jest obliczany iloraz szans zgonu, tylko zamiast wskaźnika umieralności używa się szansy zgonu (szansa zgonu jest to iloraz prawdopodobieństwa zgonu dzielony przez prawdopodobieństwo przeżycia). Ta metoda pozwala na wyeliminowanie efektu zdrowego robotnika w przypadku, gdy efekt ten w jednakowym stopniu dotyczy umieralności z obu porównywanych przyczyn zgonów. Wtedy iloraz analizowanych współczynników umieralności pozostanie taki sam, jak gdyby efekt ten nie występował.

W świetle wiedzy dotyczącej efektu zdrowego robotnika wydaje się jednak, że powyższe założenie jest w najlepszym przypadku spełnione jedynie w przybliżeniu. Stosując tę metodę, należy pamiętać, aby przy-



czyny zgonów służące za referencję nie były związane z badanym narażeniem.

Czwarta z wymienionych metod kontroli zaproponowana została przez Choi (18). Zakłada się w niej, że osoby z pewną chorobą mają mniejszą szansę zatrudnienia, co w efekcie prowadzi do niższej umieralności w populacji osób pracujących. Autor opiera się na wzorze podanym przez Axelsona (24), aby wyliczyć poprawkę dla zmniejszonej umieralności. We wzorze tym jest uwzględniona umieralność z powodu choroby, która była podstawą selekcji, oraz częstość tej choroby w populacji generalnej i w badanej kohorcie robotników. Ze względu na to, że informacje, które są potrzebne, aby tę metodę korekty wskaźników umieralności zastosować, są często nieznane, ma ona bardzo ograniczone zastosowanie w praktyce.

Z kolei w odniesieniu do metody kontroli efektu przeżycia zdrowego robotnika należy zdawać sobie sprawę z tego, że selekcja pracowników z populacji pracujących nie obarcza błędem ryzyka zgonu w przypadku, gdy analizowana przez nas zmienna opisująca narażenie nie zmienia się w czasie obserwacji (np. narażenie definiujemy jako pracę na pewnym stanowisku). Wynika to z tego, że selekcja ta następuje już po wystąpieniu narażenia, a zatem nie ma to wpływu na porównywalność populacji narażonych i nienarażonych.

W przypadku analizy ryzyka umieralności w zależności od narażenia, która zmienia się w czasie obserwacji kohorty (staż pracy, stężenie kumulowane), status określający zatrudnienie (pracujący/niepracujący) jest czynnikiem zakłócającym (25). Jest tak, ponieważ odejście z zatrudnienia spełnia następujące dwa warunki dla czynnika zakłócającego — jest czynnikiem ryzyka zgonu (jeżeli odejście jest związane ze stanem zdrowia) oraz jest związane z wielkością narażenia (niepracujący nie są narażeni). Kontrolując zatem w modelu regresji (Poissona lub Coxa) ten czynnik zakłócający, eliminujemy efekt przeżycia zdrowego robotnika. Jak jednak zauważyli inni autorzy (10), kontrolowanie jedynie statusu zatrudnienia może być niewystarczające albo może wręcz prowadzić do jeszcze większego błędu, niż w przypadku, gdy takiej zmiennej nie będziemy kontrolować wcale. Autorzy ci zaproponowali więc uwzględnienie czasu, jaki upłynął od chwili odejścia z pracy jako czynnika zakłócającego, co pozwala rozwiązać ten problem.

Robins (26) zauważył, że czynnik taki, jak odejście z pracy może być równocześnie czynnikiem zakłócającym i pośredniczącym na ścieżce przyczynowo-skutkowej między narażeniem a umieralnością. Wynika to

z tego, że nie można wykluczyć, iż odejście jest związane z pracą w narażeniu. Sytuacja taka może mieć miejsce np. wtedy, gdy narażenie na azbest ma działanie drażniące, co przyczynia się do odejścia pracownika z pracy w narażeniu.

Standardowe modele regresji nie umożliwiają kontrolowania czynnika, który jednocześnie jest czynnikiem zakłócającym i skutkiem ekspozycji. Okazuje się jednak, że możliwe jest analizowanie zależności między narażeniem a umieralnością nawet w tym przypadku, a odpowiedni sposób analizy (G-estymacja) podaje Robins (27).

Choć teoretycznie możliwe, w praktyce w populacjach pracowniczych jest mało prawdopodobne, aby odejście z pracy było bezpośrednim skutkiem pracy w narażeniu (28). W związku z tym kontrola czasu od chwili odejścia z zatrudnienia w modelu regresji wydaje się wystarczająca.

Niestety, status określający zatrudnienie nie jest precyzyjną miarą selekcji zdrowotnej, ponieważ część osób odchodzi z pracy z innych przyczyn. W związku z tym nie będzie można w pełni kontrolować efektu przeżycia zdrowego robotnika. Aby było to możliwe, wymagana byłaby dodatkowa informacja o przyczynie odejścia z pracy, a najczęściej w badaniach kohortowych robotników jest ona niedostępna.

PODSUMOWANIE

Na efekt zdrowego robotnika składają się dwa procesy selekcji. Pierwszy z nich występuje w chwili zatrudnienia pracowników, a drugi dotyczy osób już pracujących. Nasilenie powyższych procesów selekcji może być różne w poszczególnych populacjach robotniczych, a zatem w różnym stopniu zniekształcać ocenę zależności między narażeniem a umieralnością.

Przedstawione w tym artykule metody kontroli efektu zdrowego robotnika są ograniczone jedynie do tych, w odniesieniu do których ich autor był w stanie uzasadnić, że są one w stanie taki błąd wyeliminować.

Najlepszą metodą eliminacji efektu zatrudniania zdrowego robotnika w przypadku analizy narażenia niezmiennego w czasie jest dobór grupy referencyjnej spośród pracowników, którzy są nienarażeni, a w przypadku narażenia zmiennego w czasie — pracowników zakładu, którzy nie są narażeni oraz kontrolowanie czasu od chwili zatrudnienia jako czynnika zakłócającego.

Selekcja zdrowotna odchodzących z pracy w narażeniu nie wpływa na analizę ryzyka zgonu w zależności



od narażenia, które jest niezmiennie w czasie. Najlepszą metodą eliminacji efektu przeżycia zdrowego robotnika jest dobór jako grupy referencyjnej pracowników zakładu, którzy nie są narażeni, oraz kontrolowanie czasu od chwili zakończenia pracy jako czynnika zakłócającego.

Występowanie efektu zdrowego robotnika nie jest ograniczone jedynie do przypadków, gdy obserwowana umieralność jest niższa od oczekiwanej, ale może również występować wtedy, gdy obserwujemy podwyższone ryzyko zgonu. W takiej sytuacji obserwowane podwyższone ryzyko jest niedoszacowane. W praktyce, analizując dane o umieralności w kohorcie, należy stosować przedstawione metody analizy w celu wyeliminowania błędu związanego selekcją zdrowotną pracowników, co przyczyni się do wyciągnięcia prawidłowych wniosków z badania.

PIŚMIENICTWO

1. Szeszenia-Dąbrowska N., Wilczyńska U., Szymczak W.: Mortality of workers at two asbestos-cement plants in Poland. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2000;13(2):121–130
2. Wilczyńska U., Szadkowska-Stańczyk I., Szeszenia-Dąbrowska N., Sobala W., Strzelecka A.: Cancer mortality in rubber tire workers in Poland. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2001;14(2):115–125
3. Wartenberg D., Brown S., Mohr S., Cragle D., Friedlander B.: Are African-American nuclear workers at lower mortality risk than Caucasian. *J. Occup. Environ. Med.* 2001;43:861–871
4. Fox A.J., Collier P.F.: Low mortality rates in industrial cohort studies due to selection for work and survival in the industry. *Br. J. Prev. Soc. Med.* 1976;30:225–230
5. Beaumont J.J., Chu G.S.T., Jones J.R., Schenker M.B., Singleton J.A., Piantanida L.G. i wsp.: An epidemiologic study of cancer and other causes of mortality in San Francisco fire fighters. *Am. J. Ind. Med.* 1991;19:357–372
6. Guidotti T.L.: Mortality of urban fire fighters in Alberta, 1927–1987. *Am. J. Ind. Med.* 1993;23:921–940
7. Registrar General: Supplement to the Forty-Fifth Annual Report of the Registrar General. His Majesty's Stationery Office, London 1885
8. McMichael A.J.: Standardized mortality ratios and the „Healthy Worker Effect”; Scratching beneath the surface. *J. Occup. Med.* 1976;18:165–168
9. Dezell E., Monson R.R.: Mortality among rubber workers. IV. General mortality ratios. *J. Occup. Med.* 1981;23:850–856
10. Richardson D., Wing S., Steenland K., McKelvey W.: Time-related aspects of the Healthy Worker survivor effect. *Ann. Epidemiol.* 2004;9:633–639
11. Blanc P.D., Katz P., Yelin E.: Mortality risk among elderly workers. *Am. J. Ind. Med.* 1994;26:543–547
12. Siebert U., Rothenbacher D., Daniel U., Brenner H.: Demonstration of the healthy worker survivor effect in a cohort of workers in the construction industry. *Occup. Environ. Med.* 2001;58:774–779
13. Szubert Z., Sobala W.: Current determinants of early retirement among blue-collar workers in Poland. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2005;18(2):177–184
14. Kostland H.A., Olsen J.: Why do short-term workers have high mortality? *Am. J. Epidemiol.* 1999;149:347–352
15. Goldblatt P., Fox J., Leon D.: Mortality of Employed Men and Women. *Am. J. Ind. Med.* 1991;20:285–306
16. Lea C.S., Hertz-Picciotto I., Andersen A., Chang-Claude J., Olsen J.H., Pesatori A.C. i wsp.: Gender differences in the healthy worker effect among synthetic vitreous fiber workers. *Am. J. Epidemiol.* 1999;10:1099–1106
17. Baillargeon J., Wilkinson G.S.: Characteristics of the healthy survivor effect among male and female Hanford Workers. *Am. J. Ind. Med.* 1999;35:343–347
18. Choi B.C.K.: Definition, sources, magnitude, effect modifiers and strategies of reduction of the healthy worker effect. *J. Occup. Med.* 1992;34:979–988
19. Juel K.: High mortality in the Thule cohort: an unhealthy worker effect. *Int. J. Epidemiol.* 1994;23:1174–1178
20. Guberan E., Usel M.: Unusual mortality pattern among short-term workers in the perfumery industry in Geneva. *Br. J. Ind. Med.* 1987;44:595–601
21. Boffetta P., Sali D., Kolstad H., Coggon D., Olsen J., Andersen A. i wsp.: Mortality of short term workers in two international cohorts. *J. Occup. Environ. Med.* 1998;40:1120–1126
22. Peplowska B., Szeszenia-Dąbrowska N., Sobala W., Wilczyńska U.: A mortality study of workers with reported chronic occupational carbon disulfide poisoning. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 1996;9(4):291–299
23. Flanders W.D., Cardenas V.M., Austin H.: Confounding by time since hire in internal comparisons of cumulative exposures in occupational cohort studies. *Epidemiology* 1993;4(4):336–341
24. Axelson O.: Aspects on confounding in occupational health epidemiology. *Scand. J. Work Environ. Health* 1978;4:85–89
25. Steenland K., Stayner L.: The importance of employment status in occupational cohort mortality studies. *Epidemiology* 1991;2:418–421
26. Robins J.: A graphical approach to the identification and estimation of causal parameters in mortality studies with sustained exposure periods. *J. Chronic Dis.* 1987;40:139S–161S
27. Robins J.M., Blevins D., Ritter G., Wulfsohn M.: G-estimation of the effect of prophylaxis therapy for pneumocystis carinii pneumonia on the survival of AIDS patients. *Epidemiology* 1992;3:319–336
28. Steenland K., Deddens J., Salvan A., Stayner L.: Negative bias in exposure-response trends in occupational studies: modeling the healthy workers survivor effects. *Am. J. Epidemiol.* 1996;143(2):202–210

