



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Nachtwerk en Gezondheidseffecten

Een literatuur update

RIVM rapport 340001002/2011

W. Rodenburg | K.C.G. Van Dycke | P.E.D. Eysink |

J.G.C. van Amsterdam | K.I. Proper | H. van Steeg



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Nachtwerk en Gezondheidseffecten

Een literatuur update

RIVM Rapport 340001002/2011

Colofon

© RIVM 2011

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

W. Rodenburg
K.C.G. Van Dycke
P.E.D. Eysink
J.G.C. van Amsterdam
K.I. Proper
H. van Steeg

Contact:

Wendy Rodenburg
RIVM Laboratorium voor Gezondheidsbeschermingsonderzoek
wendy.rodenburg@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, in het kader van Kennisvraag 11.16

Rapport in het kort

Nachtwerk en Gezondheidseffecten

Een literatuur update

Verband nachtwerk en gezondheidsschade onduidelijk

Er bestaat nog veel onduidelijkheid over een mogelijk verband tussen nachtwerk en het ontstaan van aandoeningen als (borst)kanker, hart- en vaatziekten en obesitas.

De huidige epidemiologische studies, waarvoor bij een groep mensen die 's nachts werken is onderzocht hoe vaak deze aandoeningen voorkomen, geven inconsistente bevindingen en kennen beperkingen. Sommige van deze studies beschrijven een verband tussen nachtwerk en gezondheidseffecten, in andere studies is dat niet aangetroffen. Daarnaast is het onduidelijk of een dag-en-nachtritmeverstoring als gevolg van nachtwerk de oorzaak is van gezondheidsschade of dat daarvoor andere factoren gerelateerd aan nachtwerk, zoals veranderde leefstijl, verantwoordelijk zijn. Ook is meer inzicht nodig in de mechanismen die eventuele effecten veroorzaken.

16 procent beroepsbevolking heeft nachtdienst

Het onduidelijke verband tussen nachtwerk en gezondheidsschade blijkt uit een literatuurstudie van het RIVM, in opdracht van het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW). In deze literatuurstudie is een overzicht gemaakt van aandoeningen die vaak voorkomen in de Nederlandse (beroeps)bevolking en mogelijk een relatie hebben met werken in nachtdiensten. In Nederland werkt 16 procent van de beroepsbevolking soms of regelmatig in de nachtdienst. Meer inzicht in mogelijke effecten en de onderliggende mechanismen is nodig om te bepalen of het nodig is om maatregelen te ontwikkelen die gezondheidsrisico's van ploegendienstwerk kunnen beperken.

Aanbevelingen voor onderzoek

Aanbevolen wordt om in studies naar de relatie tussen nachtwerk en gezondheid ook andere factoren te betrekken die gezondheidsproblemen kunnen veroorzaken. Voorbeelden zijn leefstijlfactoren zoals voeding, roken en alcoholgebruik. Ook is gedetailleerde informatie over roosterkenmerken nodig, omdat er aanwijzingen zijn dat bepaalde roosters schadelijker zijn voor de gezondheid dan andere. Een voorbeeld daarvan is hoeveel nachten achter elkaar er wordt gewerkt. Bovendien is onderzoek nodig naar de invloed van individuele gevoeligheid voor dag-en-nachtritmeverstoring.

Trefwoorden: nachtwerk, borstkanker, gezondheid

Abstract

Night work and Health effects

A literature update

Association between night work and negative effects on health unclear

The association between night work and the development of conditions like (breast) cancer, heart disease and obesity remain uncertain. Epidemiological studies that investigate the incidence of these conditions in night workers versus day workers, give inconsistent results as well as having limitations. Some of these studies do report an association between night work and negative health effects while others does not. Furthermore, it is unclear whether a day and night rhythm disruption resulting from night work is responsible for negative health effects or whether other factors related to night work, such as changes in lifestyle are responsible. Finally, more knowledge on the mechanisms responsible for potential health effects is required.

16 percent of working population works night shifts

The unclear relation between night work and negative health effects was shown by a literature update conducted by the RIVM, commissioned by the Ministry of Social Affairs and Employment (Social Affairs). The literature study provides an overview of conditions that occur frequently in the Dutch (working) population and that are possibly related to working night shifts. In the Netherlands, 16 percent of the working population works night shifts occasionally or regularly. More insight into the possible effects of night work and its underlying mechanisms is required to determine whether preventive measures are required for limiting health risks associated with shift work.

Recommendations for further research

The report recommends future studies on the relationship between night work and health to include other factors that could cause health risks, for example, lifestyle factors such as diet, smoking and alcohol consumption. Also, detailed information about shift work schedules is required, since there are indications that some schedules are more harmful to health than others. One example of this is the number of nights worked successively. Furthermore, more insight into an individual's susceptibility for day and night rhythm disruption is required.

Keywords: night shift, breast cancer, health

Inhoud

Samenvatting 7

1 Inleiding 11

1.1 Indeling van het rapport 11

2 Methoden 13

2.1 Update IARC- en GR- rapporten (borst)kanker 13

2.2 Overzicht overige chronische ziekten 13

2.3 Definities en begrippen 13

2.3.1 Ploegendienst 13

2.3.2 Dag-en-nachtritmen 14

2.3.3 Individuele verschillen 14

3 Verstoring en borstkanker 15

3.1 Incidentie en risicofactoren voor borstkanker 15

3.2 Maatschappelijke aandacht voor ploegendienst en borstkanker 15

3.3 IARC- en Gezondheidsraadrapportages ploegendienst met nachtwerk en (borst)kanker 16

3.3.1 Gezondheidsraad 16

3.3.2 International Agency for Research on Cancer 16

3.4 Recente epidemiologische studies ploegendienst en borstkanker 17

3.5 Mogelijke onderliggende mechanismen 18

3.5.1 Overzicht causale dierstudies naar circadiane verstoring en borstkanker 19

4 Verstoring en overige vormen van kanker 21

4.1 Incidentie en risicofactoren kanker 21

4.1.1 Algemeen 21

4.1.2 Risicofactoren 21

4.2 Epidemiologische studies naar associatie ploegendienst en kanker 21

4.2.1 Prostaatkanker 21

4.2.2 Gynaecologische kanker 22

4.2.3 Overige kankers 22

4.3 Mogelijke onderliggende mechanismen 22

5 Verstoring en hart- en vaatziekten 25

5.1 Incidentie en risicofactoren hart- en vaatziekten 25

5.1.1 Algemeen 25

5.1.2 Risicofactoren 25

5.2 Epidemiologische studies naar associatie ploegendienst en hart- en vaatziekten 25

5.2.1 Coronaire hartziekten 26

5.2.2 Ischemische beroerte 26

5.2.3 Vroege risicomarkers 26

5.3 Mogelijke onderliggende mechanismen 27

5.3.1 Circadiane mechanismen 27

5.3.2 Leefstijl en stress 27

5.3.3 Fysiologische verstoring en vroege markers 28

6 Verstoring en metabool syndroom 29

6.1 Incidentie en risicofactoren metabool syndroom 29

6.1.1 Algemeen 29

- 6.1.2 Risicofactoren 29
- 6.2 Epidemiologische studies naar associatie ploegendienst en metabool syndroom, diabetes type-II en obesitas 30
 - 6.2.1 Metabool syndroom 30
 - 6.2.2 Diabetes type-II 30
 - 6.2.3 Overgewicht 30
- 6.3 Mogelijke onderliggende mechanismen 31
 - 6.3.1 Verstoring circadiane ritme in hormonen en klokgenen 31
 - 6.3.2 Verstoring van leefstijl en voedingsgewoonten 32
 - 6.3.3 Slaapduur en kwaliteit 33

7 Verstoring en overige ziekten 35

- 7.1 Maag-darmaandoeningen 35
 - 7.1.1 Algemeen 35
 - 7.1.2 Risicofactoren 35
- 7.2 Ploegendienst en darmklachten, inflammatoire darmziekten en maagzweer 35
 - 7.2.1 Darmklachten, inflammatoire darmziekten 36
 - 7.2.2 Maagzweer 36
- 7.3 Mechanisme 36
 - 7.3.1 Circadiane ritmen in het maag-darmsysteem 36
 - 7.3.2 Leefstijl 36
- 7.4 Psychische aandoeningen 37
 - 7.4.1 Algemeen 37
 - 7.4.2 Risicofactoren 37
- 7.5 Ploegendienst en depressieve klachten 38

8 Conclusies en aanbevelingen 39

- 8.1 Conclusies literatuurupdate 39
- 8.2 Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek 39
 - 8.2.1 Risico's: leefstijl, individuele verschillen, type rooster, blootstelling schadelijke stoffen 39
 - 8.2.2 Gedrag ploegendienstmedewerkers 40
 - 8.2.3 Invloed van veranderende (leefstijl) gewoonten van ploegendienstmedewerkers op gezondheid 40
 - 8.2.4 Alternatieven voor minimaliseren gezondheid effecten 40
- 8.3 Lopende initiatieven 40

9 Literatuur 43

10 Appendix I: overzicht van Epidemiologische studies vanaf 2007 naar associatie tussen ploegendienst en aandoeningen 51

Samenvatting

In Nederland werkt 16% van de beroepsbevolking soms of regelmatig in de nachtdienst en naar verwachting zal dit aantal door de groeiende 24 uren economie nog verder toenemen. Verstoring van het dag-en-nachtritme door ploegdienst met nachtwerk leidt tot gezondheidsklachten. Op de korte termijn kan dit leiden tot concentratieverlies met verhoogde kans op bedrijfsongevallen, verhoogde prikkelbaarheid en chronische vermoeidheid. Op de lange termijn kan nachtwerk leiden tot het ontwikkelen van chronische ziekten zoals (borst)kanker, hartfalen en metabool syndroom.

De Gezondheidsraad concludeerde in 2006 dat er een verband is tussen ploegdienst met nachtwerk en borstkanker, in 2007 beoordeelde het International Agency For Research on Cancer (IARC) ploegdienst met nachtwerk als carcinogeen groep 2A. Deze classificatie houdt in dat deze vorm van ploegdienst in de mens – op basis van gelimiteerd humaan bewijs en voldoende dierexperimenteel bewijs – waarschijnlijk carcinogeen is. Deze literatuurstudie gaat verder waar het IARC stopte: het geeft een overzicht van recente literatuur. Naast borstkanker bevat dit rapport een samenvatting van de epidemiologische gegevens van studies naar associaties tussen ploegdienst en hart- en vaatziekten, metabole aandoeningen, darmklachten en psychische klachten. Verder beschrijft dit rapport kort de beschikbare mechanistische studies in relatie tot dag-en-nachtritmeverstoring en de beschreven aandoeningen.

Epidemiologie

Epidemiologische studies naar borstkanker en ploegdienst verschenen na IARC geven inconsistente associaties. Sommige studies beschrijven een verhoogd risico, andere beschrijven geen risico. Twee studies beschrijven risico's die zijn geassocieerd met het type ploegdienststrooster; rotatiesnelheid en rotatieduur. Er is op basis van bestaande studies geen indicatie voor een verhoogd risico op borstkanker bij kortdurende deelname aan ploegdienst met nachtwerk (< 5 jaar).

Hormoon gereguleerde kankers zijn oververtegenwoordigd in de epidemiologische studies verschenen na 2007 en er worden uiteenlopende risico's beschreven.

De meerderheid van de epidemiologische studies naar de associatie tussen ploegdienst en hart- en vaatziekte (HVS) en metabool syndroom (MBS) en obesitas geven positieve associaties. Ook voor aandoeningen in het maag-darmsysteem wordt verhoogd risico gevonden in relatie met ploegdienst. De studies naar ploegdienst en gezondheidsaandoeningen verzamelen niet allemaal dezelfde informatie over mogelijke beïnvloedende factoren zoals voeding, roken, bewegen en slaapproblemen of stress. Daarnaast is in de beschikbare epidemiologische studies de data over exacte ploegdienstblootstelling niet altijd goed gedefinieerd.

Voor veel chronische aandoeningen waaronder HVZ, MBS en maag-darmaandoeningen is bekend dat leefstijlfactoren horend bij ploegdienstmedewerkers mogelijk een rol spelen (voeding, bewegen, roken)

en dit kan de uitkomsten van de studies beïnvloeden. Doordat deze gegevens niet altijd compleet zijn kan niet iedere studie hiervoor corrigeren.

Mechanistische studies

Biologisch mechanisme

Er is nog geen biologisch mechanisme bekend wat verantwoordelijk gehouden kan worden voor mogelijke gezondheidseffecten van verstoord dag-en-nachtritme door ploegdienst. Mogelijke mechanismen zijn verstoring van de hormoonbalans, klokgenen en/of het immuunsysteem. Mechanistisch onderzoek wordt vooral gedaan met behulp van dierexperimenteel onderzoek.

Leefstijl

Ploegdienstmedewerkers vertonen een aantal veranderingen ten opzichte van dagwerkers waaronder veranderde eetpatronen, leefstijl (roken, alcohol), lichamelijke activiteit en slaapritmen. De rol van de verschillende factoren in mogelijk verhoogde gezondheidsrisico's door ploegdienst is niet duidelijk.

Conclusies

Het overzicht van de literatuur heeft een aantal kennishiaten opgeleverd waar toekomstig onderzoek nodig is.

Leefstijl

Er is beperkt inzicht in de rol van leefstijlfactoren (voeding, roken, bewegen en slaap) gerelateerd aan ploegdienst op gezondheid. De uitkomst van nieuwe cohortstudies zal een aantal jaar op zich laten wachten. Een mogelijkheid van preventie is om al eerder in te zetten op leefstijladvies voor ploegdienstmedewerkers met betrekking tot gezonde voeding en meer bewegen. Studies naar de effecten van dit soort interventies op circadiane verstoring en gezondheid ontbreken.

Individuele verschillen

Het is mogelijk dat mensen die ploegdienst met nachtwerken langdurig volhouden/prefereren om andere redenen een verhoogd gezondheidsrisico hebben. Bijvoorbeeld doordat hun biologische klok afwijkt van de groep die geen nachtdiensten draait. Nieuwe studies naar individuele verschillen zijn nodig om de vraag te beantwoorden; bij wie treedt ontregeling op en krijgt later gezondheidsproblemen en wie past zich goed of minder goed aan? Zijn er verschillen in dit opzicht tussen 'ochtendmensen' en 'avondmensen'?

Roosters

Er zijn aanwijzingen dat er een relatie bestaat tussen het type ploegdienstrooster en gezondheidsklachten op korte en lange termijn. Onderzoek conform de in Nederland gebruikte roosters en werksituatie van ploegdiensten ontbreekt.

Blootstelling

Blootstelling aan arbeidsgerelateerde risico's tijdens de nacht kan schadelijker zijn dan tijdens de dag doordat 's nachts allerlei herstelmechanismen in het lichaam minder actief zijn. Een voorbeeld is blootstelling aan kosmische straling en elektromagnetische velden tijdens de nacht bij vliegtuigpersoneel of het in aanraking komen met medicijnen (zoals cytostatica) en het werken met bepaalde apparatuur (zoals MRI- of röntgenapparatuur) bij verpleegkundigen.

Verhoogde risico's van chemische blootstelling tijdens nachtwerk is nog weinig onderzocht.

Toekomstig onderzoek

Najaar 2011 gaat een grootschalig onderzoek Nightingale (NKI, IRAS) van start naar de mogelijke relaties tussen het beroep en de gezondheid van 200.000 verpleegkundigen én voormalig verpleegkundigen. Er zal onder meer gekeken worden naar nachtwerk, het in aanraking komen met medicijnen (zoals cytostatica) en het werken met bepaalde apparatuur (zoals MRI- of röntgenapparatuur). Ziektes als kanker, hart- en vaatziekten en neurologische aandoeningen zullen worden bestudeerd. Resultaten laten nog aantal jaar op zich wachten.

1 Inleiding

In Nederland werkt 16% van de beroepsbevolking soms of regelmatig in de nachtdienst(1) en naar verwachting zal het aantal door de groeiende 24 uren economie slechts toenemen. Er zijn indicaties dat langdurige verstoring van het dag-en-nachtritme (circadiane ritme) door ploegdienst, inclusief nachtdienst, leidt tot chronische gezondheidsklachten, zoals (borst)kanker, hartfalen, diabetes type-II en obesitas.(2)

In 2006 heeft de Gezondheidsraad (GR) in opdracht van het Ministerie van Sociale zaken en Werkgelegenheid (SZW) een advies uitgebracht over de relatie tussen ploegdienst met nachtwerk en borstkanker.(3) In zijn advies concludeerde de GR dat er een zeker verband bestond tussen het langdurig verrichten van ploegdienst met nachtwerk en borstkanker bij vrouwen. De GR was van mening dat er onvoldoende gegevens waren om de conclusie te rechtvaardigen dat dit verband oorzakelijk was en adviseerde om verder onderzoek te verrichten naar de epidemiologie en het mogelijke werkingsmechanisme van dit probleem.

In 2007 classificeerde de International Agency for Research on Cancer (IARC) dat ploegdienst met nachtwerk leidt tot verstoring van het dag-en-nachtritme als een categorie 2A-carcinogeen.(4) Deze classificatie houdt in dat deze vorm van ploegdienst in de mens – op basis van gelimiteerd humaan bewijs en voldoende dierexperimenteel bewijs – waarschijnlijk carcinogeen is. Tevens concludeerde het IARC in zijn rapport dat vooralsnog geen mechanistische verklaring voor het verhoogde kankerrisico van ploegdienst met nachtwerk gegeven kan worden.

Doelstellingen van de rapportage

1. Geef een wetenschappelijke *update* van het rapport van de Gezondheidsraad en het IARC uit respectievelijk 2006 en 2007 op het gebied van borstkanker. Geef bij deze update bijzondere aandacht aan beschikbare studies over onderliggende mechanismen.
2. Geef naast borstkanker een overzicht van de epidemiologie van de mogelijke associaties tussen ploegdienst en andere soorten kanker en chronische ziekten. Beschrijf hierbij in het kort de beschikbare mechanistische studies die aan deze aandoeningen gerelateerd zijn.
3. Identificeer voor iedere aandoening die gerelateerd is aan nachtwerk de kennishiaten waarnaar toekomstig onderzoek noodzakelijk is.

1.1 Indeling van het rapport

Om de doelstellingen van dit rapport te bereiken wordt per aandoening een overzicht van epidemiologische studies gegeven met de gevonden risico's van ploegdienst en de betreffende aandoening. Naast gevonden risico's kunnen deze studies inzicht geven in mogelijke leefstijl of gedragverklaringen van ploegdienst op de gezondheid. Voor de verschillende aandoeningen worden mechanistische studies besproken. Tevens worden kennishiaten, tekortkomingen in huidig onderzoek en daaraan gerelateerde aanbevelingen gedaan.

In hoofdstuk 2 worden de methoden beschreven, daarnaast worden gebruikte definities en begrippen toegelicht. In hoofdstuk 3 wordt de stand van de wetenschap samengevat voor de effecten van nachtdienst op borstkanker. Dit gebeurt aan de hand van de eerder besproken studies in rapporten van de GR en IARC, aangevuld met recente studies die verschenen zijn na deze rapportages. Tevens wordt in dit hoofdstuk literatuur over dierexperimentele studies naar borstkanker en dag-en-nachtverstoring beschreven. Hoofdstuk 4 beschrijft studies naar ploegendienst met nachtwerk en andere soorten kanker dan borstkanker, met de nadruk op recente epidemiologische literatuur. In hoofdstuk 5 tot en met 7 komen zowel epidemiologische als de mechanistische kennis van overige aandoeningen geassocieerd met ploegendienst aan bod. In hoofdstuk 8 volgen de conclusies.

Per hoofdstuk staan de hoofdlijnen samengevat in omkaderde tekstblokken.

2 Methoden

2.1 Update IARC- en GR- rapporten (borst)kanker

De aanleiding van dit rapport zijn de publicaties van twee rapporten:

- Het GR rapport *Nachtwerk en borstkanker: een oorzakelijk verband?* uit 2006;
- IARC monograph *Shiftwork*. Het IARC-monograph is uitgekomen in 2010, maar is gebaseerd op literatuur tot 2007.

Het GR-rapport richt zich alleen op borstkanker, het IARC op kanker in het algemeen. Deze rapportage geeft een update van beide rapporten. Daarom richt het rapport zich op literatuur vanaf 2007.

2.2 Overzicht overige chronische ziekten

Naast borstkanker geeft deze rapportage een overzicht van andere aandoeningen waar een relatie wordt gevonden met ploegendienst. Het rapport beperkt zich tot:

- Chronische ziekten met hoge prevalentie en ziektelast onder beroepsbevolking (werkgerelateerde ziekte, ziekteverzuim, uitkeringen)
- Net als bij borstkanker beperkt het rapport zich tot recente studies vanaf 2007.
- Voor literatuur vóór 2007 wordt verwezen naar reviewartikelen.

Epidemiologische studies werden geïnccludeerd als ze informatie gaven over de relatie tussen ploegendienst inclusief nachtwerk en de geselecteerde chronische aandoeningen. Geprobeerd is om alle beschikbare studies mee te nemen zonder een onderscheid te maken tussen kwalitatief goede en minder goede studies, omdat beperkingen van bestaande studies verbeterpunten voor vervolgonderzoek kunnen geven.

2.3 Definities en begrippen

2.3.1 Ploegendienst

Volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) is er sprake van ploegendienst als mensen aangeven soms of regelmatig na zeven uur 's avonds en voor zes uur 's morgens te werken (1). Daarbinnen is een onderverdeling te maken tussen avondwerkers die tussen zeven uur 's avonds en twaalf uur 's nachts werken en nachtwerkers die tussen twaalf uur 's nachts en zes uur 's morgens werken.

Volgens cijfers van het CBS (1) werkt bijna de helft van de Nederlandse beroepsbevolking soms of regelmatig in de avond (mannen 48,6% en vrouwen 44,7%). Een op de vijf mannen en een op de tien vrouwen in de Nederlandse beroepsbevolking werkt soms of regelmatig in de nachtdienst. In bepaalde sectoren werkt meer dan 35% van de werknemers buiten de normale kantoortijden inclusief nachtwerk (5).

Zowel GR als de IARC gaan uit van ploegendienst met nachtwerk als versturende factor, dit rapport gaat ook uit van ploegendienst met nachtwerk, tenzij anders vermeld.

2.3.2 *Dag-en-nachtritmen*

Het lichaam van een mens is ingesteld op een 24 uursritme. Naast het slaap-waakritme geldt dit ritme ook voor een groot aantal andere lichaamsprocessen. Deze ritmen worden circadiane ('circa één dag') ritmen genoemd en worden aangestuurd door de biologische klok. De biologische klok bestaat uit een centrale klok in de hersenen de Suprachiasmatische nucleus (SCN) en perifere klokken in andere organen. De biologische klok stuurt de ritmiek van hormoonafgifte aan. Dit geldt bijvoorbeeld voor de afgifte van melatonine en, cortisol. Ook de 24 uursritmen van belangrijke lichamelijke functies zoals de lichaamstemperatuur, honger en verzadiging worden door de klok gereguleerd. Het gevolg hiervan is dat belangrijke functies van het lichaam op elkaar zijn afgestemd. Hierdoor heeft het lichaam 's nachts geen behoefte aan eten of drinken.

Een andere belangrijke functie van de klok is het voorbereiden van het lichaam voor de dag, de klok zorgt dat het lichaam aan het einde van de nacht klaar is voor de actieve periode overdag. Tussen vier en zes uur 's nachts stijgt het cortisolniveau in het bloed met een piek vlak voor het opstaan. Daarnaast wordt eind van de nacht bijvoorbeeld meer glucose beschikbaar gemaakt voor de stofwisseling. Bij deze processen spelen klokgenen in organen en cellen een belangrijke rol, deze genen regelen en beïnvloeden diverse processen in lichaamscellen. Licht is de voornaamste aansturing van de klok, maar ook moment van eten heeft invloed op de klok.

2.3.3 *Individuele verschillen*

De laatste jaren is er groeiende aandacht voor individuele verschillen in circadiane ritmen. Mensen zijn op basis van voorkeur voor slaaptijden of meest alerte tijdstip van de dag in te delen in drie chronotypen: ochtendmens, avondmens of gemiddeld type. Er zijn aanwijzingen dat naast voorkeur voor slaaptijd het chronotype een rol speelt in meer algemene fysiologie (6).

Ploegendienst

- 16% van de werkende beroepsbevolking werkt soms of regelmatig in de nacht.
- Ploegendienstmedewerkers hebben andere eetpatronen, leefstijl en slaappatronen dan dagwerkers.

24 uursritme

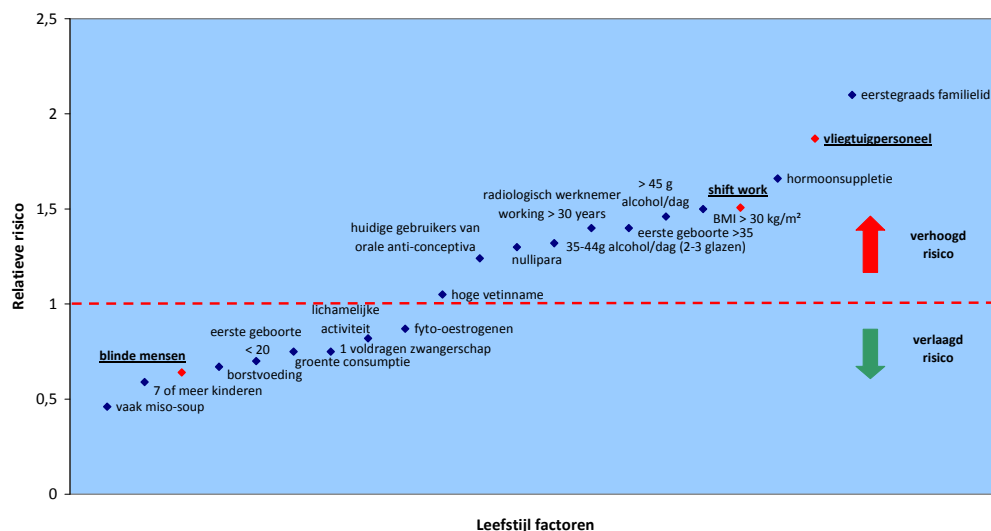
- Het lichaam van een mens is ingesteld op een 24 uursritme, het circadiane ritme.
- Naast waak-slaapritmen zijn er vele processen in het lichaam met een circadiane ritme.
- Er bestaan individuele verschillen in voorkeur voor slaaptijd in te delen in avondmensen, ochtendmensen en gemiddelde typen.
- Ploegendienst met nachtwerk verstoort biologische en sociale ritmen.

3 Verstoring en borstkanker

Dit hoofdstuk beschrijft de recente kennis op het gebied van borstkanker en verstoring van het dag-en-nachtritme. Het beschrijft hoe vaak borstkanker in Nederland voorkomt en wat de risicofactoren zijn. Daarnaast komt aan de orde waarom er wetenschappelijk en maatschappelijk zoveel aandacht is voor ploegendienst met nachtwerk en borstkanker. Vervolgens beschrijft het kort de conclusies van de GR- en IARC-rapportages uit 2006 en 2007. Daarna volgt een update van epidemiologische studies verschenen na 2007, met een korte conclusie. Tot slot volgt een uitgebreide bespreking van dierexperimentele studies gericht op borstkanker – waar de IARC-conclusie mede op gebaseerd is – en studies daarna.

3.1 Incidentie en risicofactoren voor borstkanker

In Nederland is de jaarlijkse incidentie van borstkanker 300 per 100.000 inwoners. Daarmee is het de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Er is een aantal factoren dat de kans op het ontwikkelen van borstkanker beïnvloeden, waaronder een eerstegraads familielid met borstkanker, hormoonsuppletie en alcoholconsumptie (7). In Figuur 1 wordt het relatieve risico van alle bekende beïnvloedende factoren met elkaar vergeleken, hierbij staat ook het mogelijke relatieve risico van ploegendienst aangegeven (8).



Figuur 1. Factoren die invloed hebben op het relatieve borstkankerrisico (8).

3.2 Maatschappelijke aandacht voor ploegendienst en borstkanker

Zowel in Nederland als internationaal gaat er veel aandacht uit naar de relatie tussen verstoord dag-en-nachtritme door nachtdiensten en het krijgen van borstkanker. In 2002 bracht het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) in haar signaleringsrapport de mogelijke relatie tussen nachtwerk en

borstkanker voor het eerst naar voren (9). Naar aanleiding van deze signalering vroeg de staatssecretaris van SZW de GR in 2004 om de stand van kennis in kaart te brengen en om na te gaan of die aanleiding geeft tot verder onderzoek. Na het uitkomen van het GR-rapport is er ook internationaal aandacht voor de mogelijke relatie tussen verstoring van het dag-en-nachtritme en (borst)kanker. In 2007 bracht het IARC een rapport (monograph) uit naar carcinogeniteit van ploegdienst met nachtwerk.

Het IARC-rapport gaf maatschappelijk veel onrust binnen en buiten Nederland. In Denemarken zijn in 2008, 38 verpleegkundigen met borstkanker die meer dan 15 jaar in de nachtdienst hebben gewerkt, financieel gecompenseerd. Naar aanleiding van dit bericht riep de FNV in Nederland vrouwen met borstkanker, die meer dan 10 jaar in nachtdiensten gewerkt hebben, op zich te melden. Recent is er een bijeenkomst geweest van het Nationaal Preventie Platform met diverse spelers op het gebied van Borstkanker en Nachtarbeid (RIVM, TNO, IRAS, GR, Nederlands centrum voor beroepsziekten, Coronel instituut voor Arbeid en Gezondheid, vakbond FNV, Werkgeversorganisatie VNO-NCW en verschillende verzekeraars). De belangrijkste conclusie die uit de bijeenkomst naar voren kwam was dat het probleem 'Borstkanker en nachtarbeid' relevant is, aandacht verdient vanuit zowel werkgevers als de overheid en dat meer onderzoek noodzakelijk is om tot de juiste adviezen en preventieve maatregelen te komen. Er is vooral meer inzicht nodig in causale verbanden tussen ploegdienst met nachtwerk en borstkanker en mechanismen die deze relatie kunnen verklaren.

3.3 IARC- en Gezondheidsraadrapportages ploegdienst met nachtwerk en (borst)kanker

Omdat het GR-rapport *Nachtwerk en borstkanker: een oorzakelijk verband?* uit 2006 en het monograph *Shiftwork* van het IARC uit 2007 een belangrijke basis vormen voor deze rapportage, volgt in de paragraaf de samenvatting van de bevindingen.

3.3.1 Gezondheidsraad

De GR concludeert in zijn advies uit 2006 dat er een verband is tussen het langdurig verrichten van nachtwerk en borstkanker bij vrouwen. De raad vindt echter ook dat de beschikbare gegevens onvoldoende grond bieden om te concluderen dat er een oorzakelijk verband is. De commissie adviseert verder onderzoek, zowel epidemiologisch als naar een mogelijk werkingsmechanisme. Op basis van de stand van kennis in 2006 achten zij het niet nodig om beleidsveranderingen door te voeren.

3.3.2 International Agency for Research on Cancer

Het IARC beoordeelde in 2007 dat ploegdienst met daarbij betrokken circadiane verstoring geclassificeerd wordt als 'waarschijnlijk humaan carcinogeen', groep 2A.

Dit oordeel is gebaseerd op beperkt bewijs uit humane studies¹⁰ en 'voldoende bewijs uit dierexperimentele studies'. De beschikbare humane studies leveren volgens IARC consistent bewijs voor een associatie tussen ploegdienst met nachtwerk en (borst)kanker. Zes van de acht epidemiologische studies naar ploegdienst en borstkanker vonden een verhoogd risico oplopend tot relatieve

risico's van 1.79 bij verpleegkundigen die langdurig nachtdiensten hadden uitgevoerd ten opzichte van verpleegkundigen die geen nachtdiensten hadden gedraaid.(4, 10-15) De dierexperimentele studies lieten een toename van tumorgroei zien bij verstoring van het circadiane ritme door blootstelling aan licht gedurende de nacht of door verlaagde melatonineconcentraties gedurende de nacht.

Het IARC geeft aan dat de humane studies een aantal beperkingen hebben, namelijk inconsistente definiëring van ploegendienst en nachtwerk, en verschillende hantering van mogelijke beïnvloedende (confounders) zoals blootstelling van stoffen of straling tijdens de nacht en reproductieverschillen. Een beperking vanuit de dierexperimentele studies is de nadruk op het effect van circadiane verstoring op tumorgroei en minder op het ontstaan van tumoren doordat deze studies voornamelijk bestaan uit tumortransplantatiestudies. Op basis van de huidige kennis kan geen mechanistische verklaring voor een verhoogd kankerrisico door ploegendienst nachtwerk gegeven worden.

3.4 Recente epidemiologische studies ploegendienst en borstkanker

Sinds het oordeel van het IARC in 2007 dat ploegendienst met nachtwerk tot de groep 2A-carcinogenen behoort, zijn er vier nieuwe humane studies gepubliceerd waarin de relatie ploegendienst en borstkanker is onderzocht.(16-19) (Zie Appendix I, Tabel 1.) In een patiënt-controlestudie vond men onder vrouwen die meer dan twintig jaar ploegendienst met nachtwerk hadden uitgevoerd een verhoogd risico op borstkanker (OR 2.48 gebaseerd op 12 personen met borstkanker en 5 controles), maar deze uitkomsten waren niet significant (18). Een andere patiënt-controlestudie vond geen verhoogd risico als alleen naar het aantal jaar ploegendienst met nachtwerk gekeken werd, bij meer dan 12 jaar werd een risico van 1.3 (0.9-1.8) gevonden. Er werd wel een significant verhoogd risico (OR 1.8 (1.1-2.8)) gevonden bij vrouwen die meer dan vijf jaar ploegendienst met nachtwerk uitgevoerd hadden in combinatie met zes of meer aaneengesloten nachten per dienst.(17) Een derde studie in een Deense populatie verpleegkundigen vond verhoogde associatie na ploegendienst met nachtwerk (OR 1.8 (1.2-2.8)).(16) Ploegendienst met alleen avonddienst gaf geen associatie (OR 0.9 (0.4-1.9)). De associatie werd gevonden na meer dan vijf jaar ploegendienst met nachtwerk en de risico's waren naast duur afhankelijk van rotatietype: dag-nachtrotatie gaf een hogere associatie (OR 2.6 (1.8-3.8)) dan dag-avond-nachtrotatie (OR1.9 (1.1-3.3)). Een grote prospectieve cohortstudie met 73.049 verpleegkundigen vond geen associatie tussen de frequentie, duur en totale hoeveelheid nachtwerk en borstkanker.(19) Deze studie betrof een Chinese populatie waar de borstkankerincidentie lager ligt dan bij westerse populatie. Onderzoekers van bovenstaande studies geven zelf aan dat de beschikbare informatie rond ploegendienst en beïnvloedende factoren mogelijk niet compleet is en niet consistent is tussen de studies.(20) Iedere studie heeft een ander niveau van informatie over de studiepopulatie beschikbaar vanuit bedrijfsadministratie of vragenlijsten. Optimale informatie is nodig voor ploegendienstdetails, beïnvloedende factoren en algemene risicofactoren. Voor informatie rond ploegendienst zijn gegevens nodig over tijdstip van de dienst, lengte van de dienst, snelheid van rotatie (aantal nachten achter elkaar) en

richting van ploegendienst (voorwaartse of achterwaartse rotering).(16-18, 20, 21) Bij beïnvloedende of confounding-factoren zijn gegevens over leefstijlfactoren zoals roken, alcohol, voeding en fysieke activiteit belangrijk. Deze leefstijlfactoren kunnen zowel als confounder als mediator optreden. Dit laatste betekent dat effecten van ploegendienst op gezondheid via deze leefstijlfactoren veroorzaakt worden. Bij algemene risicofactoren zijn gegevens nodig over gezondheidsindicatoren (bloeddruk, familiehistorie), beroepsmatige blootstellingen (chemisch, fysisch, psychosociale belasting) en sociaaleconomische status (ses).

De huidige studies tonen grote variatie in populatie, design en hoeveelheid beschikbare informatie. Dit maakt het lastig om de gevonden associatie tussen ploegendienst en borstkanker te vergelijken.

Samenvatting van epidemiologische studies naar ploegendienst en borstkanker

In het IARC-rapport vonden zes van de acht epidemiologische studies een verhoogde associatie tussen ploegendienst met nachtwerk en borstkanker. Twee van de vier recente epidemiologische studies naar ploegendienst met nachtwerk en borstkanker rapporteren geen verhoogd risico op borstkanker bij kortdurende blootstelling aan nachtwerk (< 5 jaar). Na langdurig nachtwerk vinden twee studies een positief verband, één studie al na vijf jaar, een ander na twintig jaar. Eén studie vindt een niet-significante associatie na meer dan twaalf jaar en één studie vindt geen associatie (> 20 jaar). Naast aantal jaar blootstelling worden in twee studies associaties met type nachtrooster gevonden. Eén studie vindt een associatie van rotatiesnelheid met borstkanker: bij meer dan zes aaneengesloten nachten per dienst werd een verhoogde associatie gevonden, bij minder nachten niet. Een andere studie vindt associaties afhankelijke van rotatietype: dag-nachtrotatie gaf een hoger borstkanker risico dan dag-avond-nachtrotatie. De beschikbare studies verschillen in methodologische aanpak en etniciteit van de studiepopulatie.

3.5 Mogelijke onderliggende mechanismen

De GR concludeerde in 2006 dat inzicht in het mechanisme achter het verband tussen nachtwerk en een verhoogd risico op borstkanker ontbreekt. De GR gaf de aanbeveling verder onderzoek te doen naar het werkingsmechanisme. Het IARC concludeerde in 2007 dat op basis van de huidige kennis geen mechanistische verklaring voor een verhoogd risico op kanker door ploegendienst met nachtwerk gegeven kan worden, maar het IARC-rapport geeft wel een uitgebreid overzicht over mogelijke mechanismen. Samengevat zijn er aanwijzingen dat verstoring van hormonen (onder andere melatonine) en verstoring van klokgenen effect hebben op kankervergelateerde processen. Daarnaast kan circadiane verstoring effect hebben op het immuunsysteem en daarmee op anti-tumorsurveillance. Gekoppeld aan circadiane verstoring zouden deze processen samen het risico op tumorontwikkeling en groei verhogen. Om meer inzicht te krijgen in onderliggende mechanismen zijn er naast epidemiologische aanwijzingen veel dierexperimentele studies uitgevoerd naar

de relatie tussen een verstoord dag-en-nachtritme met kanker, waaronder borstkanker (Appendix II). De meerderheid van deze studies laat een positief verband zien tussen circadiane verstoring en verhoogd kankerrisico. Ondanks deze studies is nog niet onomstotelijk vastgesteld welk mechanisme hieraan ten grondslag ligt. In paragraaf 3.5.1 wordt beschreven hoe dierexperimentele studies naar circadiane verstoring en borstkanker worden uitgevoerd en waarom dat tot nu toe nog geen mechanisme heeft blootgelegd.

3.5.1 Overzicht causale dierstudies naar circadiane verstoring en borstkanker

Het IARC oordeelde in 2007 dat 45 van de 56 beschikbare dierstudies voldoende bewijs geven voor mogelijke carcinogeniteit van het werken in ploegendienst. Van de 56 dierstudies binnen het IARC-rapport richten 18 studies (binnen 15 publicaties) zich op borstkanker (Tabel 1 en Appendix II). 10 studies laten een positief effect zien van circadiane verstoring op borstkanker. 6 van deze studies zijn gebaseerd op snellere groei van tumoren bij continue blootstelling aan licht, en 3 aan verstoring van de interne klok door verwijdering van de hypofyse. Slechts 1 studie toont aan dat verstoring van licht de groei van tumoren bevordert.

*Tabel 1. Positieve studies voor ieder borstkankerinductiemodel en blootstellingsprotocol. (Weergegeven als positieve studies/totaal uitgevoerde studies.)**

Borstkanker inductie↓ Blootstelling→	Licht verstoring ¹	Licht continu	Endogene verstoring ²	Totaal
Spontane kanker	-	1/1	-	1/1
Chemisch geïnduceerde kanker	0/1	4/6	3/8	7/15
Getransplanteerde kanker	1/1	1/1	-	2/2
Totaal	1/2	6/8	2/8	10/18

¹Chronische jetlag, nachtelijke lichtpuls

²Verwijdering hypofyse

*Samenvatting van studies binnen IARC-rapportage (studies gepubliceerd voor 2007).

Na 2007 zijn nog 8 studies verschenen die de relatie tussen een verstoord circadiaans ritme en borstkanker bestuderen (Tabel 2 en Appendix II). Ook voor deze studies geldt dat de meerderheid (6 van de 8) positieve effecten laat zien. 5 van de 6 positieve studies zijn gebaseerd op verstoring van de interne klok door uitschakeling van klokgenen, 1 studie is gebaseerd op blootstelling aan continu licht. Na 2007 zijn geen studies verricht die effecten van verstoring van licht bestuderen.

*Tabel 2. Positieve studies voor ieder borstkankerinductiemodel en blootstellingsprotocol. (Weergegeven als positieve studies/totaal uitgevoerde studies)**

Borstkanker inductie↓	Licht	Licht	Endogene	Totaal
-----------------------	-------	-------	----------	--------

Blootstelling→	verstoring	continu	verstoring ¹	
Spontane kanker	-	0/2	2/2	2/4
Chemisch geïnduceerde kanker	-	-	1/1	1/1
Getransplanteerde kanker	-	1/1	2/2	3/3
Totaal	-	1/3	5/5	6/8

¹klokgen knock-down of knock-out.

*Samenvatting van studies vanaf 2007.

Er zijn weinig studies die de relatie bestuderen van verschuivingen van lichtregimes en de relatie met borstkanker. Verschuiving van lichtregime komt echter meer overeen met de humane blootstelling aan ploegendienst dan continue blootstelling aan licht of uitschakeling van de interne klok. Er zijn wel studies die effecten van lichtverstoring op andere soorten kanker bestuderen. Een studie van Filipowski et al.(22) laat zien dat chronische jet-lagcondities (8 uur verschuiving van licht iedere 2 dagen) het ontstaan en de groei van chemisch geïnduceerde levertumoren bevordert.

Bij de studies voor 2007 ligt de nadruk op chemisch geïnduceerde kankers en transplantatiemodellen, meer recente studies gebruiken ook modellen voor spontane kanker. Voor de humane problematiek zijn deze spontane modellen een essentiële benadering, wanneer we een antwoord willen geven op de vraag of werken in ploegendiensten borstkanker veroorzaakt.

In de toekomst zullen humaan relevante circadiane blootstellingsprotocollen toegepast op humaan relevante borstkankermodellen inzicht kunnen geven in een mogelijk causale relatie en de mechanismen van circadiane verstoring op borstkanker. Studies conform humane ploegendienstroosters bevorderen de mogelijkheid om dierexperimentele studies te koppelen aan humane studies. Bijvoorbeeld door de ontwikkeling van markers die inzicht kunnen geven in de mate van verstoring.

Samenvatting van mechanistische studies borstkanker

Een direct (zogenoemd causaal) verband tussen werken in ploegendiensten en het ontstaan van borstkanker is nog niet eenduidig aangetoond. Ook de mechanismen zijn nog onduidelijk. 16 van de 26 dierexperimentele studies geven een positieve relatie tussen circadiane verstoring en groei van borsttumoren, maar deze studies geven nog beperkt inzicht in mechanismen omdat de meerderheid van de studies de relatie tussen continu licht of endogene verstoring en borstkanker bestudeert. Er zijn slechts enkele studies die effecten van verstoring conform ploegendienstroosters bestuderen.

4 Verstoring en overige vormen van kanker

Dit hoofdstuk beschrijft de huidige kennis op het gebied van andere soorten kanker dan borstkanker en verstoring van het dag-en-nachtritme. Het gaat in op hoe vaak kanker in Nederland voorkomt en wat de risicofactoren zijn. Vervolgens gaat dit hoofdstuk in op wat er in de literatuur bekend is uit epidemiologische studies en uit dierexperimentele studies. Hierbij komen achtereenvolgens aan de orde: kanker algemeen, prostaatkanker, gynaecologische kanker en overige kankers.

4.1 Incidentie en risicofactoren kanker

4.1.1 *Algemeen*

Kankers komen veel voor: elk jaar wordt in Nederland bij bijna 90.000 mensen kanker vastgesteld.(7) In 2009 stierven er ruim 42.000 mensen aan kanker. Kanker is daarmee de belangrijkste doodsoorzaak in Nederland.(7) In 2008 kwam bij mannen prostaatkanker het meest voor, daarna longkanker en darmkanker. Bij vrouwen kwam borstkanker het meest voor – ruim 30% van alle kankers bij vrouwen is borstkanker – daarna darmkanker en longkanker.(7, 23)

4.1.2 *Risicofactoren*

Er bestaan verschillende risicofactoren voor (de verschillende soorten) kanker, een risico voor de ene soort kanker hoeft dat niet te zijn voor een andere soort. Het is bekend dat bepaalde leefgewoonten en/of -omstandigheden het risico op een aantal soorten kanker vergroot, zoals: roken, ongezonde voeding, overmatig alcoholgebruik, onvoldoende lichaamsbeweging en overmatige blootstelling aan de zon.(24) Daarnaast zijn er arbeidsgerelateerde omstandigheden door werken met kankerverwekkende stoffen, zoals asbest, die het risico op bepaalde soorten kanker verhogen.(7, 25) De meeste factoren beïnvloeden het risico pas bij langdurige blootstelling. Ondanks de aanwijzingen uit epidemiologische studies is het risico op kanker door ploegendienst en het onderliggende mechanisme nog onbekend.

4.2 Epidemiologische studies naar associatie ploegendienst en kanker

Sinds het oordeel van het IARC in 2007 dat ploegendienst met nachtwerk tot de groep 2A-carcinogenen behoort, zijn zes humane studies gepubliceerd waarin de relatie ploegendienst en kanker wordt onderzocht. IARC onderzocht borstkanker, prostaatkanker, endometrium kanker en dikke-darmkanker. Net als de studies binnen de IARC-rapportage zijn ook in nieuwe studies de hormonaal gereguleerde kankers oververtegenwoordigd, maar andere soorten kankers zijn ook onderzocht (Appendix I, Tabel 1).

4.2.1 *Prostaatkanker*

Na de IARC-rapportage zijn er twee nieuwe studies verschenen naar het risico op prostaatkanker door het werken in ploegendiensten.(26, 27) In een retrospectieve studie vond men onder mannen die gemiddeld 25 jaar roterende

ploegendienst hadden uitgevoerd een verhoogd risico op prostaatkanker (RR 1.79 (0.57-5.68)), maar deze uitkomsten waren niet significant.(27) Gebrek aan significantie kan verklaard worden door het lage aantal gevallen van prostaatkanker (n=17) en door de relatief jonge leeftijd van de individuen (55 jaar gemiddeld op moment van onderzoek). Een tweede studie betrof een patiënt-controlestudie onder 760 patiënten met prostaatkanker en 1632 controles.(26) Deze studie rapporteert een licht verhoogd risico voor het ooit uitvoeren van nachtwerk en prostaatkanker (OR= 1.19 (1.00-1.42)). Het risico was het hoogst onder mannen die minder dan zeven jaar nachtdienst hadden uitgevoerd met een OR van 1.44 (1.10-1.87)

4.2.2 *Gynaecologische kanker*

Endometriose is geen vorm van kanker, maar wel een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van ovariumkanker.(28) De groei van endometrioseweefsel is gerelateerd aan oestrogeen synthese en -metabolisme, wat deze aandoeningen in het licht van hormonale verstoring een mogelijke risicoaandoening maakt. (28, 29) Een patiëntcontroleonderzoek laat zien dat het uitvoeren van ploegendienst, waarvan meer dan de helft van de diensten inclusief nachtwerk geassocieerd is met bijna 50%-toename in risico op endometriose (OR 1.98, 95% CI 1.01, 3.85)(30). In de *Nurses' Health Study*, een grote Amerikaanse cohortstudie onder meer dan 50.000 verpleegkundigen, werd een verhoogd risico op baarmoederkanker gevonden bij meer dan 19 jaar nachtwerk. Het risico nam toe met bijna 50% (RR 1.47 95% CI 1.03-2.10).(31) In ditzelfde cohort werd geen verhoogd risico gevonden op ovariumkanker.(32)

4.2.3 *Overige kankers*

In een grote Finse cohortstudie, met ruim 3 miljoen werknemers, is de relatie tussen ploegendienst en 29 verschillende kankers bekeken. In deze studies werd alleen een significante associatie met schildklierkanker gevonden bij mannen, niet bij vrouwen.(14) Er werden in deze studie geen relaties gevonden met borst-, ovarium- of prostaatkanker. Een retrospectieve cohortstudie laat zien dat mannen mogelijk een 28% verhoogde kans hebben op non-hodgkinlymfoom na meer dan 20 jaar werken in de nachtdienst.(33) In deze studie werd geen verhoogd effect gevonden voor vrouwen.

Hormoongerelateerde kankers zijn oververtegenwoordigd in de epidemiologische studies verschenen na het IARC monograph. De studies hebben inconsistente uitkomsten.

4.3 **Mogelijke onderliggende mechanismen**

Zoals genoemd in hoofdstuk 3 concludeerde de IARC in 2007 dat op basis van de huidige kennis geen mechanistische verklaring voor een verhoogd risico op kanker door ploegendienst gegeven kan worden. De 56 beschikbare dierstudies die volgend IARC voldoende bewijs geven voor mogelijke carcinogeniteit van het werken in ploegendienst geven geen duidelijk mechanisme. Modellen met nadruk op humaan voorkomende hormoongevoelige tumoren zouden meer

inzicht kunnen geven in de causaliteit van ploegendienst en deze soorten kanker.

Naast circadiane verstoring van biologische mechanismen zou blootstelling aan risicofactoren op het verkeerde moment van de dag een verhoogd gezondheidsrisico kunnen geven. Zo is het bekend dat ploegendienstmedewerkers een andere leefstijl hebben op het gebied van eetgewoonten en roken. Daarnaast kan blootstelling aan arbeidsgerelateerde risico's tijdens de nacht schadelijker zijn dan tijdens de dag doordat 's nachts verschillende herstelmechanismen minder actief zijn.(34) Vanuit recent dierexperimenteel onderzoek is duidelijk dat blootstelling aan schadelijke stoffen gedurende de inactieve periode van de dag schadelijker is dan blootstelling gedurende de actieve periode van de dag.(35) Een voorbeeld van arbeidsgerelateerde blootstelling aan schadelijke stoffen is blootstelling aan kosmische straling en elektromagnetische velden tijdens de nacht bij vliegtuigpersoneel.

Net als bij borstkanker komen protocollen voor verstoring van dag-en-nachtritme niet overeen met de humane ploegendienstroosters.

Samenvatting van mechanistische studies kanker

Voor kanker algemeen geldt net als bij borstkanker (hoofdstuk 3) dat een direct verband tussen werken in ploegdiensten en het ontstaan van kanker nog niet eenduidig is aangetoond. Dierexperimentele studies hebben dezelfde beperkingen in niet-humaan relevante blootstelling aan circadiane verstoring als genoemd bij borstkanker. Daarnaast wordt de oververtegenwoordiging van hormoongevoelige kankers bij humane studies niet overgenomen in dierexperimentele studies. Er is nog geen duidelijk mechanisme. IARC noemde een mogelijke rol van blootstelling aan schadelijke invloeden en stoffen tijdens de nacht. Recente dierexperimentele studies onderbouwen dit mogelijke risico, maar hier is meer onderzoek naar nodig.

5 Verstoring en hart- en vaatziekten

Dit hoofdstuk beschrijft de huidige kennis op het gebied van hart- en vaatziekten (HVZ) en verstoring van het dag-en-nachtritme. Aan de orde komt hoe vaak HVZ in Nederland voorkomt en wat de risicofactoren zijn. Vervolgens gaat dit hoofdstuk in op wat er in de literatuur bekend is uit epidemiologische studies. Hierbij komen achtereenvolgens aan de orde coronaire hartziekten, ischemische beroerte en tussentijdse risicomarkers. Tot slot volgt een korte beschrijving van mechanistische studies.

5.1 Incidentie en risicofactoren hart- en vaatziekten

5.1.1 Algemeen

Hart- en vaatziekten vormen na kanker de grootste doodsoorzaak in Nederland: één op de drie inwoners sterft eraan. Onder HVZ worden alle aandoeningen van het hart en de bloedvaten verstaan. Ernstige en qua prevalentie belangrijke aandoeningen zijn onder andere coronaire hartziekten (acuut hartinfarct en angina pectoris), hartfalen, aneurysma van de buikaorta, beroerte (herseninfarct) maar ook aandoeningen als hoge bloeddruk en adervernauwing vallen binnen deze groep aandoeningen. HVZ beslaan slechts 0,5% van de gemelde beroepsziekten(25) wat het topje van de ijsberg kan zijn.(36) HVZ zijn verantwoordelijk voor 5% van de arbeidsongeschiktheidsuitkeringen.(1)

5.1.2 Risicofactoren

Er zijn veel risicofactoren voor HVZ, de belangrijkste risicofactoren zijn leefstijlfactoren waaronder roken, alcohol, stress, weinig beweging en ongezonde voeding. (7) Maar ook genetische en lichamelijke factoren zoals hoog cholesterol, hoge bloeddruk en overgewicht verhogen het risico op HVZ. Er is toenemend bewijs voor een verband tussen een aantal arbeidsgebonden risicofactoren zoals chronische werkstress, lawaai, fijn stof en een verhoogde kans op het ontwikkelen van HVZ. Ook werken in ploegendienst wordt als risicofactor genoemd op het ontstaan van HVZ door verstoring van het circadiane systeem, maar ook door ploegendienst gerelateerde leefstijlfactoren. Zo roken medewerkers die in ploegendienst werken bijvoorbeeld meer dan dagwerkers.(37)

5.2 Epidemiologische studies naar associatie ploegendienst en hart- en vaatziekten

Voor studies voor 2007 wordt verwezen naar een systematische review van Frost et al. waar 14 studies naar de relatie tussen coronaire hartziekten en ploegendienst van voor 2007 zijn gereviewd.(38) De gevonden associaties varieerden in 12 van de 14 studies van 0.6-1.4, en in twee papers een risico boven de 2. De reviewers concludeerden op basis van deze 14 studies dat er beperkt bewijs is voor een causaal verband tussen ploegendienst en coronaire hartziekten.

Er zijn sinds 2007 7 studies gedaan naar de relatie tussen (het werken in) ploegendienst en een verhoogd risico op het krijgen van HVZ-aandoeningen (Appendix I, Tabel 2). Vijf studies vinden een verhoogd risico. De studies zijn onder te verdelen in studies naar coronaire hartziekten, ischemische beroerte en vroege risicomarkers.

5.2.1 *Coronaire hartziekten*

Van de twee studies naar coronaire hartziekten rapporteert één studie verhoogd risico's van 1.65 (1.38-1.97) voor hartziekten en 1.60 (1.30-1.97) voor vaatziekten bij ploegendienstmedewerkers.(39) De onderzoekers geven geen informatie of gecorrigeerd is voor eventuele confounding-factoren. Een andere studie laat geen associatie zien voor coronaire hartziekten. Deze studie vond wel een verhoogd risico van 29% bij meer dan 10 jaar ploegendienst, maar deze toename was niet significant (1.29 (0.94-1.77)).(40)

5.2.2 *Ischemische beroerte*

Twee studies naar ischemische beroerte rapporteren verschillende uitkomsten.(41, 42) In een de patiënt-controlestudie vond men onder zowel mannen als vrouwen geen associatie. Correctie voor stress, roken, serum triglyceriden, cholesterol en bloeddruk had geen effect op het risico. De onderzoekers geven zelf aan dat de definitie van ploegendienst in de vragenlijst beperkt was, en mogelijk misclassificatie geeft van personen. Een grote prospectieve studie met 80.108 deelnemers gaf wel een 41% verhoogd risico in de groep die langer dan 15 jaar in ploegendienst gewerkt heeft. Voor iedere 5 jaar werken in ploegendienst werd een 4% toename van het risico op ischemische beroerte gevonden.

5.2.3 *Vroege risicomarkers*

Drie recente studies keken niet (alleen) naar de relatie ploegendienst met ziekte-eindpunt maar naar vroege risicomarkers voor HVZ. Een voorbeeld van een risicomarker voor arteriosclerose is de dikte van de vaatwand van de halsslagaderen. Twee cross-sectionele studies die deze risicomarker gebruiken beschrijven een significant verhoogde toename in de dikte van de vaatwand.(43, 44) Een van deze studies maakt onderscheid tussen mannen en vrouwen en vindt de verhoging alleen onder mannen, maar niet onder vrouwen.(44) In de andere studie wordt wel gecorrigeerd voor geslacht, wat het risico niet veranderde. In een van de studies werd naast dikte van de vaatwand gekeken naar het risico op hartinfarct en in ploegendienstmedewerkers werd een significant verhoogd risico van 53% op hartinfarct gevonden.(43) In een andere studie werd gekeken naar een set arteriosclerose gerelateerde markers in het bloed.(45) Bij ploegendienstmedewerkers werd een verhoogde waarde van een van de risicomarkers gevonden vergeleken met dagdienstmedewerkers.

In alle studies wordt het belang van controle voor beïnvloedende factoren benadrukt. Factoren zoals roken, stress en hoge bloeddruk zijn belangrijke risicofactoren voor HVZ. Deze factoren kunnen een mediator zijn van de gevonden risico's. Het is daarbij mogelijk dat ploegendienst met nachtwerk onafhankelijk van deze factoren geen risicofactor is. Door te corrigeren voor

deze factoren kan het effect van ploegendienst onderschat worden. De verschillende studies corrigeren voor andere factoren, wat de verschillen in de gevonden risico's kan verklaren. Meer inzicht in het mechanisme – en daarbij de rol van individuele factoren – kan in de toekomst helderheid geven.

Samenvatting van de epidemiologische studies ploegendienst en HVZ

Bij de oudere studies (vanaf 1972) wordt weinig bewijs gevonden voor een relatie tussen ploegendienst en HVZ. De meerderheid van de recente epidemiologische studies naar de relatie ploegendienst en HVZ vinden een verhoogd risico. Vijf van de zeven studies na 2007 geven een significant verhoogd risico op HVZ oplopend tot tweemaal verhoogd risico. Recente populatiestudies richten zich op één of meerdere HVZ-gerelateerde aandoeningen waaronder coronaire hartziekten en ischemische beroerte. Naast ziekte-uitkomst of dood door HVZ zijn er meerdere studies die zich richten op vroege risicomarkers voor HVZ. Alle studies benadrukken mogelijke effecten van beïnvloedende factoren zoals roken en stress.

5.3 Mogelijke onderliggende mechanismen

Er zijn verschillende hypothesen over de mogelijke relatie tussen ploegendienst en HVZ. Deze zijn onder te verdelen in verstoring van circadiane mechanismen in het lichaam, gedrag en leefstijlfactoren geassocieerd met ploegendienst en psychologische stress.

5.3.1 Circadiane mechanismen

Klinisch is bekend dat bepaalde HVZ, zoals hartinfarct, voornamelijk in de vroege ochtend plaatsvinden, maar het mechanisme hiervan is onbekend. Er wordt gedacht dat circadiane mechanismen in hart- en vaatcellen een rol spelen.(46) Zo vertonen hartcellen circadiane activiteit in een groot aantal biologische processen waaronder groei, metabolisme en contractiele functie. Ook processen in de vaatwand zoals bloeddruk zijn gereguleerd door klokgenen.(47) Het bloeddrukverschil over de dag verdween bij muizen bij de uitschakeling van slechts één klokgen. In dierexperimentele studies naar de effecten van langdurige verstoring van circadiane ritmen werd blootstelling aan chronische 'jetlag' geassocieerd met versneld hartfalen en vroegtijdige dood.(48, 49)

5.3.2 Leefstijl en stress

Humane studies naar HVZ laten zien dat leefstijl en stress belangrijke risicofactoren zijn om HVZ te ontwikkelen. Het is bekend dat ploegendienstmedewerkers in vergelijking met dagwerkers verhoogde stress en ongunstige veranderingen in rook- en eetgedrag vertonen.(50) Ook is bekend dat ploegendienstmedewerkers verminderd bewegen en verstoorde werk-privébalans hebben doordat zij werken en slapen op tijden die conflicteren met samenlevingsritmen.(51) Deze leefstijl- en stressfactoren kunnen een rol spelen in een verhoogd risico als mediator tussen ploegendienst en HVZ.(50) Meer inzicht in de rol van deze factoren kan helpen om gerichte preventie

maatregelen te treffen bij ploegdienstmedewerkers om het risico van ploegdienst op HVZ mogelijk te verlagen.

5.3.3 *Fysiologische verstoring en vroege markers*

Er zijn bekende vroege risicoprofielen aanwezig voor HVZ zoals biochemische markers (cholesterol, triglyceriden), lichaamsgewicht en hoge bloeddruk. Recente studies laten associaties zien van ploegdienst met enkele vroege risicomarkers.(43-45) Meer onderzoek naar welk van deze of andere vroege risicomarkers associëren met een eventuele causale relatie tussen ploegdienst en HVZ, zou kunnen bijdragen aan het identificeren van medewerkers in ploegdienst met een verhoogd risico op HVZ.

Samenvatting van mechanistische studies HVZ

Bij de relatie tussen het werken in ploegdienst en een mogelijk verhoogd risico op HVZ kunnen meerdere factoren een rol spelen. Naast circadiane mechanismen kunnen leefstijlfactoren zoals roken, voeding en beweging en stress een rol spelen. Meer inzicht in de rol van deze leefstijlfactoren en stress kan helpen om gerichte preventie maatregelen te treffen. De rol van vroege markers kan bijdragen aan vroege identificering van ploegdienstmedewerkers met een verhoogd risico.

6 Verstoring en metabool syndroom

Dit hoofdstuk beschrijft de huidige kennis op het gebied van het metabool syndroom (MBS) en verstoring van het dag-en-nachtritme. Daarna volgt een beschrijving wat het MBS is, hoe vaak het voorkomt en wat de risicofactoren zijn. Vervolgens komt aan de orde wat er in de literatuur bekend is uit epidemiologische studies. Naast MBS richt dit hoofdstuk zich ook op de epidemiologische studies naar de relatie tussen ploegendienst en diabetes type-II en obesitas, omdat dit gerelateerde aandoeningen zijn met een toenemende prevalentie. Tot slot volgt een beschrijving van mechanistische en causale studies in dierexperimentele studies.

6.1 Incidentie en risicofactoren metabool syndroom

6.1.1 Algemeen

Het MBS is een aandoening die bestaat uit een cluster van risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetes type-II waaronder obesitas. Het MBS kenmerkt zich door een cluster van metabole afwijkingen als gevolg van een verminderde gevoeligheid voor insuline. Er bestaan verschillende definities van het MBS. De definitie uit het *Third Report of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP-III) wordt het meest gebruikt en is gebaseerd op een aantal criteria zoals bloeddruk, middelomvang, bloedsuikerspiegel, HDL-cholesterol en triglyceriden. Er is sprake van het MBS wanneer drie of meer van deze risicofactoren gelijktijdig bij iemand voorkomen. De aandoening kan op lange termijn leiden tot diabetes type-II maar ook tot HVZ (zie hoofdstuk 5 voor de relatie tussen ploegendienst en HVZ) en sommige vormen van kanker.(52, 53) In Nederland komt het MBS voor bij ongeveer 15% van de bevolking tussen 25 en 50 jaar.(54) Een belangrijke risicofactor voor MBS is obesitas. Obesitas vormt een groeiend volksgezondheidsprobleem, met stijgende ziektekosten door overgewicht gerelateerde ziekten maar ook door verlies aan productiviteit en kosten van arbeidsongeschiktheid.(55)

6.1.2 Risicofactoren

Risicofactoren voor het MBS bestaan uit genetische en omgevingsfactoren, waaronder overmatige voedselopname en een tekort aan lichaamsactiviteit. Door de enorme stijging van het aantal mensen met overgewicht en MBS de afgelopen jaren, wordt naar meerdere verklarende risico's gezocht. Er is een vermoeden dat een gestoord dag-en-nachtritme ook zou kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van het MBS. De oorzaak is nog niet bekend maar zou liggen in een ontregelde synchronisatie tussen en binnen organen. Zo kunnen de hersenen zich instellen op de nacht terwijl metabool actief weefsel zoals de lever zich instelt op de dag.(56)

6.2 **Epidemiologische studies naar associatie ploegendienst en metabool syndroom, diabetes type-II en obesitas**

Omdat MBS gerelateerd is aan obesitas en diabetes type-II wordt naast de relatie ploegendienst en MBS ook de mogelijke relatie met deze aandoeningen in dit hoofdstuk beschreven.

Een recent systematisch review van Wang et al. (2) geeft een overzicht van alle beschikbare epidemiologische studies naar MBS en diabetes type-II na 2007 tot heden (juli 2011). Daarom volgt in deze paragraaf slechts een korte toelichting van de bevindingen van dit review. Voor de volledigheid is de data van individuele studies toegevoegd in Appendix I, Tabel 3.

6.2.1 *Metabool syndroom*

De zeven beschikbare studies naar ploegendienst en MBS dateren allemaal na 2007 ((2), Appendix I Tabel 3). Vijf van de zeven studies geven een significante associatie tussen ploegendienst en het ontwikkelen van MBS. Er werden significant verhoogde risico's voor MS gevonden tussen ploegendienstmedewerkers en dagwerkers van rond de 1,5 (57, 58) tot een meer dan verdubbeld risico.(59-61)

Eén van de negatieve studies laat zien dat het verschil in definities voor MBS invloed kan hebben op gevonden risico's.(62) Gebruik van de NCEP-definitie gaf een odds ratio (OR) van 2.38 (1.13-4.98), als de International Diabetes Federation (IDF)-definitie werd gebruikt vonden ze een OR van 0.95 (0.51-1.78). Een andere negatieve studie betrof een cohort politieagenten (63) waar een niet-significante toename in risico werd gevonden (prevalence ratio (PR)PR 1.57 (0.41-5.95). Dit werd verklaard door het rooster van de dagwerkers dat om vier uur 's morgens begon, wat deze groep geen typische dagwerkpopulatie maakt.

6.2.2 *Diabetes type-II*

Er zijn weinig studies naar de relatie tussen ploegendienst en diabetes type-II, zeven in totaal (Wang et al. (2) en Appendix I Tabel 3). Twee van de zeven studies laten een verhoogd risico zien van ploegendienst op diabetes type-II. Vijf studies voor 2007 staan beschreven in Wang et al.(2) Van de twee meest recente studies (sinds 2007) (64, 65) laat één studie een verhoogd risico zien van 1.64 (1.11-2.37) wat verdwijnt na additionele correctie voor Body Mass Index (BMI).(64) Een recente studie naar een relatie tussen ploegendienst en een marker voor glucosemetabolisme, Hemoglobine A1c, laat een licht verhoogd risico zien op stijging van deze marker na langdurige (>11 jaar) ploegendienst.(65)

6.2.3 *Overgewicht*

Recent zijn veel studies naar de relatie ploegendienst en overgewicht uitgevoerd, zeven van de twaalf geven een verhoogd risico, de gevonden risico's zijn laag. Een systematische review van Van Drongelen et al. naar de effecten van ploegendienst op verandering van lichaamsgewicht behandelt acht studies tot 2008.(66) Vier van de acht studies vonden een significante toename in lichaamsgewicht bij ploegendienstmedewerkers vergeleken met dagwerkers, één

studie vond een afname in gewicht en drie studies vonden geen verschil. Naast de studies in van Drongelen et al.(64) zijn nog vier recente studies verschenen naar de relatie ploegendienst en het ontwikkelen van overgewicht. Drie van de vier studies vinden een beperkte positieve associatie variërend van 14% tot 25% (zie Tabel 5, (67-69)). Niet alle studies houden rekening met risicofactoren voor overgewicht, zo is in de studie van Kubo et al.(68) geen informatie beschikbaar over voeding en lichamelijke activiteit. Een grote cohortstudie met 21.693 medewerkers laat zien dat het risico op het ontstaan van overgewicht in ploegendienstmedewerkers in relatie staat tot slaapduur.(70) Bij mannelijke ploegendienstmedewerkers met een slaapduur korter dan vijf uur was het risico op het ontstaan van overgewicht 20% verhoogd, bij ploegendienstmedewerkers met een slaapduur van meer dan zeven uur was dit risico niet aanwezig (OR 1.0).

De studies geven inconsistente uitkomsten, de gevonden risico's zijn klein en in alle studies wordt benadrukt dat in toekomstige studies meer informatie verzameld moet worden over mogelijke beïnvloedende factoren. In een aantal studies verdween het risico na correctie met leefstijl en lichamelijke activiteit.(66) Er is net als bij HVZ meer inzicht nodig in de rol van leefstijl en lichamelijke activiteit in relatie tot ploegendienst en overgewicht .

Samenvatting epidemiologische studies MBS, diabetes type-II en obesitas

Er is wetenschappelijk veel aandacht voor een relatie tussen ploegendienst en MBS en obesitas. Vijf van de zeven studies naar ploegendienst en MBS laten statistische significante verhoogde risico's boven de 1.5 zien. Zeven van de twaalf studies naar obesitas geven kleine risico's (14-25%). Voor diabetes type-II zijn zeven studies beschikbaar, slechts twee recente na 2007. Vijf van de zeven studies laten geen bewijs zien voor een relatie met ploegendienst. Interpretatie van de data wordt bemoeilijkt door beïnvloedende factoren of mediators zoals leefstijlfactoren (voeding, roken, alcoholgebruik) en lichamelijke activiteit. Het is momenteel onduidelijk wat de rol van deze factoren is in de relatie ploegendienst en MBS en obesitas.

6.3 Mogelijke onderliggende mechanismen

Mogelijke mechanismen voor effecten van ploegendienst op metabolisme en overgewicht zijn onbekend. Er lijken drie mechanismen mogelijk aan de basis te liggen van de gevonden associaties:

- verstoring circadiane ritme in hormonen en klokgenen;
- leefstijlveranderingen geassocieerd met ploegendienst;
- effecten van slaapduur en kwaliteit.

6.3.1 Verstoring circadiane ritme in hormonen en klokgenen

Het metabolisme van de mens is afgestemd op overdag eten en 's nachts vasten. Metabole hormonen zoals insuline, cortisol en groeihormoon vertonen dan ook een duidelijk circadiaan ritme. Een voorbeeld is een nachtelijke piek van cortisol met als doel om tijdens nachtelijk vasten glucose uit de lever vrij te

maken.(71) Daarnaast vertonen ook honger en verzadigingshormonen zoals leptine en ghreline duidelijk circadiane ritmen.(71, 72) Omdraaien van eet- en slaapritmen zoals bij ploegendienst gebeurt, kan deze hormoonhuishouding verstoren. Het is waarschijnlijk dat zo'n verstoring kan leiden tot verschijnselen als het MBS. Dit wordt ondersteund door een aantal dierstudies waar endogeen verstoorde dieren (klokgen-mutantmuizen) ook verstoord raken in metabole processen met effecten op verzadigingshormonen (leptine), glucosehuishouding en lichaamsgewicht.(73, 74)

Naast hormonen is er groeiend bewijs dat klokgenen een belangrijke rol spelen in metabole processen in het lichaam.(75, 76) Sinds 2000 groeit het inzicht dat circadiane regulatie niet alleen vanuit de hersenen wordt gereguleerd, maar dat alle weefsels circadiane mechanismen bezitten, aangestuurd door klokgenen. Celkweekstudies en dierstudies tonen aan dat deze genen niet alleen de circadiane ritmen van weefsels reguleren maar ook een regulerende rol spelen in de metabole processen in deze cellen. Over dit raakvlak van circadiane en metabole processen in weefsel is nog veel onbekend, zo is nog niet bekend hoe deze circadiane mechanismen worden aangestuurd. De centrale klok in de hersenen (suprachiasmatische nucleus (SCN)) wordt voornamelijk gereguleerd door licht en stuurt de perifere klok in alle weefsels aan via een nog onbekend mechanisme. Recente dierstudies tonen aan dat de perifere klok in veel weefsels gevoelig blijkt voor andere signalen dan licht via de SCN, namelijk: voeding en beweging.(76) Het is tot nu toe onbekend hoe voeding de perifere klok dirigeert en of alle soorten voeding dat in dezelfde mate doet. Meer inzicht in deze regulatie kan leiden tot voedingsadvies voor nachtdienstmedewerkers.

6.3.2 *Verstoring van leefstijl en voedingsgewoonten*

Het werken in ploegendienst gaat vaak samen met een aantal leefstijlfactoren die een bekend risico op het metabool syndroom of obesitas vormen, zoals lichamelijke activiteit en voedingsgewoonten. Voedingstudies onder ploegendienstmedewerkers laten duidelijk zien dat ploegendienstmedewerkers hun totale energie-inname niet sterk veranderen, maar dat de medewerkers op andere tijden eten en hun energie in een andere samenstelling binnenkrijgen.(66, 71) Vanuit dierexperimentele studies zijn aanwijzingen dat het moment van eten effect heeft op metabolisme en lichaamsgewicht. Zo is in ratten aangetoond dat dieren die voedsel innamen tijdens de inactieve of slaapfase meer in gewicht toenamen dan dieren die een gelijke hoeveelheid voedsel innamen tijdens de actieve fase.(77) Dat de aanpassing van het voedingstijdstip mogelijk cruciaal is voor gewichtstoename blijkt ook uit een ander experiment naar moment van eten. In deze studie is aangetoond dat eten van een dieet met een hoog vetgehalte gedurende de rustfase voor meer gewichtstoename zorgt dan wanneer ditzelfde dieet wordt toegediend tijdens de actieve fase.(78) Daarnaast wordt in dierstudies gevonden dat lichaamsgewicht van dieren toeneemt bij nachtelijke blootstelling aan licht in vergelijking met dieren onder een normaal licht-donkerregime ondanks een gelijke voedselinname.(79) Ook hier werd de oorzaak gezocht in het eten op momenten dat het metabolisme in rust is.

Momenteel is er onvoldoende kennis om voedingsgerelateerde aanbevelingen voor ploegendienstmedewerkers te kunnen maken. Er is geen kennis wat voor

type voeding 's nachts vermeden zou moeten worden of juist gegeten kan worden.

6.3.3 *Slaapduur en kwaliteit*

Naast voeding is het bekend dat ploegendienst effect heeft op slaapduur en kwaliteit. Er zijn veel humane studies die effecten van slaapduur of -kwaliteit op MBS, overgewicht of insulinegevoeligheid laten zien.(80) In de studie van Itani et al.(70) was het risico van ontstaan van overgewicht bij ploegendienstmedewerkers beperkt tot de mensen met een slaapduur < 5 uur. Een mogelijke mechanistische relatie tussen slaap en metabolisme is nog onduidelijk, maar er zijn aanwijzingen dat slaapttekort leidt tot verstoring van honger- en verzadigingshormonen waardoor mensen meer gaan eten.(81, 82) Bij mensen is gevonden dat een reductie in slaapduur al na één nacht resulteert in verminderde glucosetolerantie en inductie van insulineresistentie.(83)

Samenvatting mechanistische studies MBS en overgewicht

Er zijn meerdere hypothesen welke mechanismen verantwoordelijk zijn voor een mogelijke relatie tussen ploegendienst en MBS en obesitas. Hieronder vallen 1) verstoring van circadiane ritmen in metabolisme, 2) veranderde leefstijlfactoren zoals voeding en lichamelijke activiteit en 3) veranderde slaapduur en kwaliteit.

Meer inzicht in wat voor type voeding 's nachts vermeden zou moeten worden of juist gegeten kan worden, kan leiden tot voedingsadviezen voor nachtdienstmedewerkers.

7 Verstoring en overige ziekten

Dit hoofdstuk beschrijft een mogelijke relatie van verstoring van het dag-en-nachtritme met overige ziekten, namelijk maag-darmaandoeningen en psychische aandoeningen. Aan de orde komt hoe vaak de aandoening in Nederland voorkomt en wat de risicofactoren zijn. Vervolgens volgt een beschrijving wat er in de literatuur bekend is uit epidemiologische studies en uit dierexperimentele studies.

7.1 Maag-darmaandoeningen

7.1.1 Algemeen

Maag-darmaandoeningen omvatten aandoeningen aan het hele maag-darmsysteem en zijn een van de meest voorkomende klachten die huisartsen in hun praktijk tegenkomen. In 2007 waren er bijna 39.000 mensen tussen de 20-65 jaar met een inflammatoire darmziekte.(7) Maagzweren komen meer voor op hogere leeftijd. In de leeftijdsklasse van de beroepsbevolking in de categorie 20-65 jaar, betrof dit in 2007 ongeveer 5.000 mensen. Maag-darmaandoeningen staan niet hoog in de lijst van beroepsziekten, slechts 0,8% van de gemelde beroepsziekten valt binnen de diagnosecategorie ziekten van spijsverteringsstelsel.(25) De aandoeningen zijn verantwoordelijk voor 2% van de arbeidsongeschiktheidsuitkeringen.(1)

7.1.2 Risicofactoren

Algemene oorzaken van maag-darmaandoeningen zijn infecties, ongezonde voeding, stress en bijwerkingen van medicatie. Maar ook reizen over tijdzones is een bekende oorzaak. Bij inflammatoire darmziekten zijn interacties tussen risicofactoren zoals genetische factoren, micro-organismen, immunologische factoren en leefstijl van invloed (7). Een infectie van het maagslijmvlies met de bacterie *Helicobacter pylori* wordt momenteel als de belangrijkste determinant gezien voor zweren in maag. Daarnaast dragen genetische factoren en leefstijlfactoren zoals stress, roken en alcoholgebruik, bij aan het ontstaan, het ontwikkelen en het in stand houden van zweren in de maag.

Ploegendienstmedewerkers rapporteren vaker buik- en darmklachten en eetlustproblemen dan medewerkers die niet in ploegendienst werken. Deze symptomen overlappen met symptomen gerelateerd aan patiënten met darmziekten zoals het prikkelbare darmsyndroom (PDS) en inflammatoire darmziekten.

7.2 Ploegendienst en darmklachten, inflammatoire darmziekten en maagzweer

Er zijn in het verleden enkele studies gedaan naar de relatie tussen onregelmatige werktijden en maag-darmklachten. In een systematisch review uit 2010 werd in vier van de zes beschikbare studies een significante associatie gevonden van ploegendienst en darmaandoeningen en in vijf van de zes studies een associatie van ploegendienst met maagzweren.(84)

7.2.1 *Darmklachten, inflammatoire darmziekten*

Er is niet veel onderzoek naar de relatie tussen ploegendienst en maag-darmaandoeningen. Na bovengenoemd review zijn er twee studies verschenen (85, 86) (Appendix I, Tabel 4). Eén studie toont een meer dan verdubbeld risico tussen roterende nachtdienst en het ontwikkelen van PDS en buikpijn.(85) In een andere studie wordt een significant hogere prevalentie van maag-darmsymptomen gerapporteerd bij verpleegkundigen met een roterend nachtdienstrooster dan bij verpleegkundigen in dagdienst.(86) Dit verschil was onafhankelijk van onregelmatige maaltijden.

7.2.2 *Maagzweer*

Na bovengenoemd review is slechts één studie verschenen binnen een groep van 615 fabrieksmedewerkers die geen associatie vond tussen ploegendienstmedewerkers en maag-darmklachten of maagzweren. Wel vonden de onderzoekers in deze studie een verhoogde positieve *Helicobacter.pylori* (*H. pylori*)-test in ploegendienstmedewerkers ten opzichte van dagwerkers.(87) Verder vonden ze een correlatie tussen roken en maagzweren.

7.3 **Mechanisme**

De mechanismen voor de verschillende maag- en darmaandoeningen kunnen verschillend zijn. Naast mogelijke effecten van circadiane verstoring in het maag-darmsysteem wordt bij alle aandoeningen een mogelijke associatie gezocht in leefstijl, eetpatroon en effecten van slaapkwaliteit.

7.3.1 *Circadiane ritmen in het maag-darmsysteem*

Het maag-darmsysteem heeft een duidelijk circadiaan ritme in darmbeweging, uitscheiding van verteringsenzymen, galzuursynthese en immuunactiviteit. Zowel maag- als darmmotiliteit laten een lage activiteit zien tijdens de nacht of voor maaltijden en pieken 's morgens na het ontwaken of na een maaltijd.(88) Dit suggereert dat maag-darmmotiliteit onder invloed staat van twee mechanismen: het centrale circadiane mechanismen vanuit de hersenen en voedinggestuurde mechanismen. Vanuit muizenstudies is bekend dat klokgenen in de darm onder controle staan van de centrale klok, maar dat voeding dit kan ontkoppelen.(89) Hoe deze mechanismen samenwerken is onduidelijk. Meer inzicht in de regulatie van het circadiane ritme in de darm zou kunnen leiden tot het ontwikkelen van optimale tijdstippen voor de maaltijd voor ploegendienstmedewerkers.

Ploegendienstmedewerkers hebben vaker een positieve *H. pylori*-test dan dagwerkers, wat kan duiden op een verlaagde afweer tegen de *H. pylori*-infectie. Eerder is aangetoond dat beschermende factoren in de maag een circadiaan ritme laat zien met een hoge piek in de nacht en een daling na voedselinname.(90)

7.3.2 *Leefstijl*

Andere factoren die meespelen bij mogelijke maag-darmproblemen zijn roken en misschien cafeïne en alcohol. Dit betreft allemaal factoren die meer

voorkomen bij ploegdienstmedewerkers.(71) Net zoals vermeld in hoofdstuk 6 is er momenteel onvoldoende kennis om voedingsgerelateerde aanbevelingen voor ploegdienstmedewerkers te kunnen maken. Dit geldt ook voor de relatie tussen slaapverstoring en algemene maag-darmsymptomen.(85, 91, 92)

Samenvatting van de epidemiologische en mechanistische studies maag-darmaandoeningen

Het merendeel van de epidemiologische studies geven een verhoogd risico op darmaandoeningen (zes van de acht) en maagzweren of infectie met *H Pylori* (vijf van de zeven) in relatie met onregelmatige werktijden. Inzicht in de regulatie van circadiane ritmen in het maag-darmsysteem door omgevingsfactoren zoals verschillende roosters en eetpatronen is nodig om in de toekomst adviezen over optimale eetpatronen tijdens nachtdiensten te kunnen geven. Daarnaast is meer inzicht in de relatie slaapkwaliteit en maag-darm aandoeningen nodig.

7.4 Psychische aandoeningen

7.4.1 Algemeen

Onder psychische aandoeningen worden de volgende aandoeningen onderverdeeld: depressieve klachten en aandoeningen, burn-out en overspannenheid. Naar schatting waren er in 2007 in Nederland 642.800 mensen van 18 tot 65 jaar die in het jaar daarvoor gedurende enige tijd leden aan een stemmingsstoornis. Daarvan hadden naar schatting 545.100 een depressieve stoornis.(7) In de werkzame beroepsbevolking rapporteert 15,8-22,4% van de werknemers milde depressieve klachten en verzuim en arbeidsongeschiktheid nemen toe naarmate deze klachten toenemen.(93) Psychische problemen dragen voor een belangrijk deel bij aan de toename van ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid op lange termijn. Van alle lopende uitkeringen in 2005 is ongeveer 38% toe te schrijven aan psychische aandoeningen.(7, 94)

7.4.2 Risicofactoren

Er bestaat niet één oorzaak voor depressie, aangenomen wordt dat het om een samenspel van factoren gaat waaronder persoonsgebonden factoren, omgevingsgebonden factoren en levensgebeurtenissen. Onderzoeken naar de relatie psychische aandoeningen met werk zijn schaars omdat arbeidsongeschiktheid toeneemt naarmate de klachten toenemen. Daarom richten de beschikbare studies zich niet op het 'eindpunt' van depressies maar op depressieve klachten als voorloper van een depressie. De studies kijken vooral naar de relatie tussen arbeidsduur en verdeling van uren en depressieve klachten, en minder naar roosters zoals ploegdienst.(93) Depressieve aandoeningen in relatie tot arbeid kunnen veroorzaakt worden door psychologische werkdruk, emotionele werkdruk en fysieke belasting.(95, 96) Ook thuisfactoren zoals leefsituatie en slaapkwaliteit spelen een rol.(97)

7.5 Ploegendienst en depressieve klachten

Er zijn in de wetenschappelijke literatuur veel verwijzingen naar een relatie tussen ploegendienst en depressieve klachten(98), maar slechts weinig epidemiologische studies bestuderen het effect van ploegendienst op het ontstaan van depressieve aandoeningen (Appendix I, Tabel 4). Een aantal studies(99-101) richt zich op het voorkomen van depressieve klachten in ploegendienstmedewerkers, maar in deze studies ontbreekt een vergelijking met dagwerkers. Beschikbare studies richten zich op vroegtijdige klachten zoals depressieve gemoedstoestand(93), omdat het waarschijnlijk is dat actieve werknemers in een vroegtijdig stadium van een depressieve aandoening verkeren. Eén studie toont een associatie aan met type ploegdienstschema, waar bij werknemers op een drie- en vijfploegdienstrooster een hoger risico werd gevonden dan bij werknemers met onregelmatige roosters.(102) In een prospectieve studie binnen hetzelfde cohort werd een verhoogd risico gevonden bij mannen, maar het risico nam af na correctie van confounding-factoren. Bij vrouwen wordt ook een lager risico gevonden in ploegdienstmedewerkers dan dagwerkers. Het is bekend dat ploegdienst een verstoring met huiselijke en sociale activiteiten veroorzaakt, dit kan leiden tot verminderde sociale support. Verminderde sociale support is een belangrijke risicofactor voor depressieve aandoeningen. Eén studie laat zien dat invloed op werkschema belangrijk lijkt, ploegdienstmedewerkers met een grote invloed op hun werkschema scoorden hoger voor mentale gezondheid dan dagwerkers.(103) Terwijl ploegdienstmedewerkers met een matige of lage invloed op werktijd aanzienlijk slechter scoorden dan dagwerkers. Als verklaring wordt gegeven dat een grote invloed op het werkschema een ploegdienstmedewerker meer in invloed geeft om aan te sluiten op de thuissituatie en sociale verplichtingen. Dit kan minder psychische stress opleveren dan bij weinig tot geen invloed op werkschema.

Samenvatting van de epidemiologische en mechanistische studies psychische aandoeningen

Momenteel is er onvoldoende wetenschappelijk bewijs om conclusies te trekken over een relatie tussen ploegdienst en psychische aandoeningen. Een relatie tussen psychische aandoeningen en ploegdienst is nog onduidelijk, toch wordt er in de wetenschappelijke literatuur veel naar verwezen. Een mogelijke relatie zal moeilijk aan te tonen zijn gezien de multifactoriële achtergrond van stressfactoren en de interindividuele variatie. Onderzoek bij ploegdienstsituaties geeft wel aan dat de arbeidsomstandigheden, arbeidsverhoudingen en arbeidsvoorwaarden tot stress kunnen leiden, maar het is onduidelijk in hoeverre deze ploegdienstsituatie gezondheidsklachten of een ziektebeeld doet ontstaan of verergert.

8 Conclusies en aanbevelingen

8.1 Conclusies literatuurupdate

Borstkanker, overige kankers

Na het verschijnen van het IARC monograph *Shiftwork* zijn 10 nieuwe epidemiologische studies naar ploegendienst met nachtwerk en kanker verschenen. Deze studies geven net als de studies binnen de IARC-rapportage inconsistente data. Sommige studies beschrijven een verhoogd risico, andere beschrijven geen risico.

Er verschijnen veel studies naar mogelijke mechanismen van verstoring van dag-en-nachtritme en kanker. Maar tot op heden is geen causaal verband of verklarend mechanisme gevonden.

Overige aandoeningen

Er is een mogelijke associatie tussen ploegendienst met nachtwerk en HVZ. Ditzelfde geldt voor MBS. Bij beide aandoeningen geldt echter dat er beperkt inzicht is in de rol van beïnvloedende factoren zoals roken, stress, voeding en slaap.

Bij gevonden associaties van ploegendienst met diabetes type-II, overgewicht en maag- darmaandoeningen lijkt voeding als beïnvloedende factor een rol te spelen.

8.2 Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek

8.2.1 *Risico's: leefstijl, individuele verschillen, type rooster, blootstelling schadelijke stoffen*

8.2.1.1 Leefstijl

Ploegendienst heeft invloed op veel factoren, bijvoorbeeld leefstijl. Als er meer inzicht komt in de rol van leefstijlfactoren zoals voeding, roken en bewegen en slaapproblemen door ploegendienst op de gezondheid, kunnen preventieve maatregelen en beleid ontwikkeld worden teneinde de gezondheidsrisico's van ploegendienstmedewerkers te beperken.

8.2.1.2 Individuele verschillen

Naast beïnvloedende externe factoren zijn er aanwijzingen dat biologische verstoring een rol kan spelen in de verschillende aandoeningen. Huidige markers om bij een individu te bepalen of het dag-en-nachtritme verstoord wordt, zijn melatonine, cortisol en lichaamstemperatuur. De relatie van deze markers met gezondheid is beperkt. Meer inzicht en beter voorspellende markers zijn nodig om individuele verschillen te meten: wie is verstoord en wie niet.

8.2.1.3 Type rooster

Er zijn aanwijzingen dat er een relatie bestaat tussen het type ploegendienstrooster en gezondheidsklachten op de korte en lange termijn. Onderzoek conform de in Nederland gebruikte roosters en werksituatie van ploegendiensten kunnen preventieve maatregelen ondersteunen.

8.2.1.4 Blootstelling

Er zijn weinig studies gedaan naar mogelijke verhoogde risico's door blootstelling in de nacht aan schadelijke stoffen gerelateerd aan werk, zoals het in aanraking komen met medicijnen (zoals cytostatica) en het werken met bepaalde apparatuur (zoals MRI- of röntgenapparatuur). Dit wordt in de nieuwe Nederlandse cohortstudie *Nightingale* meegenomen.

8.2.2 Gedrag ploegdienstmedewerkers

Er is nog veel onduidelijk over het effect van ploegdienst op leefstijl. Waarin verschillen de voedingsgewoonten van ploegdienstmedewerkers zich met die van dagwerkers?

Aan welke andere beroepsmatige blootstellingen staan ploegdienstmedewerkers verder bloot?

Hebben ploegdienstmedewerkers meer stress dan dagwerkers?

Versillen nachtwerkers in slaapgewoonten van dagwerkers (avond- versus ochtendmensen)?

8.2.3 Invloed van veranderende (leefstijl) gewoonten van ploegdienstmedewerkers op gezondheid

Onderzoek dient zich te richten op omstandigheden conform bovenstaande bevindingen zodat de bevindingen preventieve maatregelen kunnen opleveren dan wel ondersteunen.

Voor dit onderzoek is het nodig om de verstoring beter te kunnen meten met betrouwbare markers. Naast de beschikbare markers voor dag-en-nachtritme zoals melatonine, cortisol en lichaamstemperatuur, zijn beter voorspellende markers nodig.

8.2.4 Alternatieven voor minimaliseren gezondheid effecten

Er is beter inzicht nodig in de effecten van verschillende roosters op verstoring. Een voorbeeld is te kijken welk rooster de minste verstoring geeft op metabolisme, hormoonverstoring, enzovoort.

8.3 Lopende initiatieven

In het najaar van 2011 is een grootschalig onderzoek naar de mogelijke relaties tussen het beroep en de gezondheid van 200.000 verpleegkundigen en voormalig verpleegkundigen van start gegaan. Deze *Nightingale*-studie wordt uitgevoerd door het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AVL) in Amsterdam in samenwerking met het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) van de Universiteit Utrecht.

Aanleiding voor het onderzoek is dat er nog veel onduidelijkheid bestaat over de invloed van beroepsmatige blootstellingen op de gezondheid van verpleegkundigen. Er zal onder meer gekeken worden naar nachtwerk, het in aanraking komen met medicijnen (zoals cytostatica) en het werken met bepaalde apparatuur (zoals MRI- of röntgenapparatuur). Ziekten als kanker, HVZ en neurologische aandoeningen, zullen worden bestudeerd. Internationaal lopen ook een aantal initiatieven, onder andere in Engeland. Resultaten worden over een aantal jaar verwacht.

Momenteel inventariseert het RIVM of lopende Nederlandse cohortstudies aangevuld kunnen worden met informatie zodat deze op korte termijn gebruikt kunnen worden om inzicht in ploegendienst op een aantal gezondheidsaandoeningen te vergroten (128).

9 Literatuur

1. CBS. CBS Statline Beroepsbevolking; regeling werktijden 2010; Available from: <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?DM=SLNL&PA=71959ned&D1=2-6&D2=0&D3=a&D4=a&HDR=T&STB=G1,G2,G3&VW=T>.
2. Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ, Key TJ, Travis RC. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup Med (Lond)*. 2011;61:78-89.
3. Gezondheidsraad pn. Nachtwerk en borstkanker: een oorzakelijk verband? Den Haag 2006.
4. IARC. Monograph Volume 98: Painting, firefighting, and shiftwork / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2010.
5. Parent-Thirion A, FME, Hurley J., Vermeulen G. Fourth European working conditions survey: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions 2007.
6. Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int*. 2006;23:497-509.
7. VTV. Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. RIVM rapport. Bilthoven 2010; Available from: <http://www.nationaalkompas.nl>.
8. Moser M, Schaumberger K, Schernhammer E, Stevens RG. Cancer and rhythm. *Cancer Causes Control*. 2006;17:483-7.
9. Everaert C. Signaleringsrapport Beroepsziekten '02. Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde. 2003;11:102-.
10. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology*. 2001;12:74-7.
11. Lie JA, Roessink J, Kjaerheim K. Breast cancer and night work among Norwegian nurses. *Cancer Causes Control*. 2006;17:39-44.
12. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*. 2006;17:108-11.
13. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1563-8.
14. Schwartzbaum J, Ahlbom A, Feychting M. Cohort study of cancer risk among male and female shift workers. *Scand J Work Environ Health*. 2007;33:336-43.
15. Tynes T, Hannevik M, Andersen A, Vistnes AI, Haldorsen T. Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. *Cancer Causes Control*. 1996;7:197-204.
16. Hansen J, Stevens RG. Case-control study of shift-work and breast cancer risk in Danish nurses: Impact of shift systems. *Eur J Cancer*. 2011.
17. Lie JA, Kjuus H, Zienolddiny S, Haugen A, Stevens RG, Kjaerheim K. Night work and breast cancer risk among Norwegian nurses: assessment by different exposure metrics. *Am J Epidemiol*. 2011;173:1272-9.
18. Pesch B, Harth V, Rabstein S, Baisch C, Schiffermann M, Pallapies D, et al. Night work and breast cancer - results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health*. 2010;36:134-41.
19. Pronk A, Ji BT, Shu XO, Xue S, Yang G, Li HL, et al. Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women. *Am J Epidemiol*. 2010;171:953-9.

20. Erren TC, Pinger A, Morfeld P. Re: "Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women". *Am J Epidemiol*. 2010;172:866-7; author reply 7-8.
21. Erren TC, Morfeld P, Stork J, Knauth P, von Mulmann MJ, Breitstadt R, et al. Shift work, chronodisruption and cancer?--The IARC 2007 challenge for research and prevention and 10 theses from the Cologne Colloquium 2008. *Scand J Work Environ Health*. 2009;35:74-9.
22. Filipski E, Subramanian P, Carriere J, Guettier C, Barbason H, Levi F. Circadian disruption accelerates liver carcinogenesis in mice. *Mutat Res*. 2009;680:95-105.
23. Integraal Kankercentrum Nederland. Cijfers en Onderzoek. Available from: <http://www.ikc.nl/page.php?id=298>.
24. Kankerbestrijding K. risicofactoren-van-kanker. Available from: <http://preventie.kwfkankerbestrijding.nl/risicofactoren-van-kanker/Pages/default.aspx>.
25. van der molen HS, D. Kuijjer, P. Nieuwenhuijsen, K. Bakker, J. de Groene, G. et al. Beroepsziekten in cijfers, 2010. Nederlands centrum voor beroepsziekten. 2010.
26. Conlon M, Lightfoot N, Kreiger N. Rotating shift work and risk of prostate cancer. *Epidemiology*. 2007;18:182-3.
27. Kubo T, Oyama I, Nakamura T, Kunimoto M, Kadowaki K, Otomo H, et al. Industry-based retrospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers. *Int J Urol*. 2011;18:206-11.
28. Sayasneh A, Tsivos D, Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *ISRN Obstet Gynecol*. 2011;2011:140310.
29. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshihara H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002;83:149-55.
30. Marino JL, Holt VL, Chen C, Davis S. Shift work, hCLOCK T3111C polymorphism, and endometriosis risk. *Epidemiology*. 2008;19:477-84.
31. Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res*. 2007;67:10618-22.
32. Poole EM, Schernhammer ES, Tworoger SS. Rotating night shift work and risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:934-8.
33. Lahti TA, Partonen T, Kyronen P, Kauppinen T, Pukkala E. Night-time work predisposes to non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 2008;123:2148-51.
34. Hogenesch JB. It's all in a day's work: Regulation of DNA excision repair by the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:2481-2.
35. Kang TH, Lindsey-Boltz LA, Reardon JT, Sancar A. Circadian control of XPA and excision repair of cisplatin-DNA damage by cryptochrome and HERC2 ubiquitin ligase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:4890-5.
36. Pal t. Aantal meldingen van een hartinfarct als beroepsziekte topje van de ijsberg? . *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde* 2008;16:85-6.
37. Boggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25:85-99.
38. Frost P, Kolstad HA, Bonde JP. Shift work and the risk of ischemic heart disease - a systematic review of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health*. 2009;35:163-79.
39. Ellingsen T, Bener A, Gehani AA. Study of shift work and risk of coronary events. *J R Soc Promot Health*. 2007;127:265-7.
40. Yadegarfar G, McNamee R. Shift work, confounding and death from ischaemic heart disease. *Occup Environ Med*. 2008;65:158-63.

41. Brown DL, Feskanich D, Sanchez BN, Rexrode KM, Schernhammer ES, Lisabeth LD. Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke. *Am J Epidemiol.* 2009;169:1370-7.
42. Hermansson J, Gillander Gadin K, Karlsson B, Lindahl B, Stegmayr B, Knutsson A. Ischemic stroke and shift work. *Scand J Work Environ Health.* 2007;33:435-9.
43. Haupt CM, Alte D, Dorr M, Robinson DM, Felix SB, John U, et al. The relation of exposure to shift work with atherosclerosis and myocardial infarction in a general population. *Atherosclerosis.* 2008;201:205-11.
44. Puttonen S, Kivimaki M, Elovainio M, Pulkki-Raback L, Hintsanen M, Vahtera J, et al. Shift work in young adults and carotid artery intima-media thickness: The Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Atherosclerosis.* 2009;205:608-13.
45. Burgueno A, Gemma C, Gianotti TF, Sookoian S, Pirola CJ. Increased levels of resistin in rotating shift workers: a potential mediator of cardiovascular risk associated with circadian misalignment. *Atherosclerosis.* 2010;210:625-9.
46. Durgan DJ, Young ME. The cardiomyocyte circadian clock: emerging roles in health and disease. *Circ Res.* 2010;106:647-58.
47. Curtis AM, Cheng Y, Kapoor S, Reilly D, Price TS, Fitzgerald GA. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:3450-5.
48. Davidson AJ, Sellix MT, Daniel J, Yamazaki S, Menaker M, Block GD. Chronic jet-lag increases mortality in aged mice. *Curr Biol.* 2006;16:R914-6.
49. Penev PD, Kolker DE, Zee PC, Turek FW. Chronic circadian desynchronization decreases the survival of animals with cardiomyopathic heart disease. *Am J Physiol.* 1998;275:H2334-7.
50. Puttonen S, Harma M, Hublin C. Shift work and cardiovascular disease - pathways from circadian stress to morbidity. *Scand J Work Environ Health.* 2010;36:96-108.
51. van Amsterdam JGC. Voldoet de huidige ATW? Het belang van een goed herstel. RIVM Rapport 340039001. 2011.
52. Rosato V, Zucchetto A, Bosetti C, Dal Maso L, Montella M, Pelucchi C, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Ann Oncol.* 2011;22:884-9.
53. Stocks T, Borena W, Strohmaier S, Bjorge T, Manjer J, Engeland A, et al. Cohort Profile: The Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *Int J Epidemiol.* 2010;39:660-7.
54. van den Donk M, Bobbink IW, Gorter KJ, Salome PL, Rutten GE. Identifying people with metabolic syndrome in primary care by screening with a mailed tape measure: a survey of 14,000 people in the Netherlands. *Prev Med.* 2009;48:345-50.
55. van Duijvenbode DC, Hoozemans MJ, van Poppel MN, Proper KI. The relationship between overweight and obesity, and sick leave: a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:807-16.
56. Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res.* 2010;106:447-62.
57. De Bacquer D, Van Risseghem M, Clays E, Kittel F, De Backer G, Braeckman L. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *Int J Epidemiol.* 2009;38:848-54.
58. Sookoian S, Gemma C, Fernandez Gianotti T, Burgueno A, Alvarez A, Gonzalez CD, et al. Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. *J Intern Med.* 2007;261:285-92.
59. Lin YC, Hsiao TJ, Chen PC. Persistent rotating shift-work exposure accelerates development of metabolic syndrome among middle-aged female employees: a five-year follow-up. *Chronobiol Int.* 2009;26:740-55.

60. Lin YC, Hsiao TJ, Chen PC. Shift work aggravates metabolic syndrome development among early-middle-aged males with elevated ALT. *World J Gastroenterol.* 2009;15:5654-61.
61. Pietroiusti A, Neri A, Somma G, Coppeta L, Iavicoli I, Bergamaschi A, et al. Incidence of metabolic syndrome among night-shift healthcare workers. *Occup Environ Med.* 2010;67:54-7.
62. Esquirol Y, Bongard V, Mabile L, Jonnier B, Soulat JM, Perret B. Shift work and metabolic syndrome: respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms. *Chronobiol Int.* 2009;26:544-59.
63. Violanti JM, Burchfiel CM, Hartley TA, Mnatsakanova A, Fekedulegn D, Andrew ME, et al. Atypical work hours and metabolic syndrome among police officers. *Arch Environ Occup Health.* 2009;64:194-201.
64. Kroenke CH, Spiegelman D, Manson J, Schernhammer ES, Colditz GA, Kawachi I. Work characteristics and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Epidemiol.* 2007;165:175-83.
65. Suwazono Y, Dochi M, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Sakata K. Shiftwork and impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers. *Chronobiol Int.* 2009;26:926-41.
66. van Drongelen A, Boot CR, Merkus SL, Smid T, van der Beek AJ. The effects of shift work on body weight change - a systematic review of longitudinal studies. *Scand J Work Environ Health.* 2011;37:263-75.
67. Biggi N, Consonni D, Galluzzo V, Sogliani M, Costa G. Metabolic syndrome in permanent night workers. *Chronobiol Int.* 2008;25:443-54.
68. Kubo T, Oyama I, Nakamura T, Shirane K, Otsuka H, Kunimoto M, et al. Retrospective cohort study of the risk of obesity among shift workers: findings from the Industry-based Shift Workers' Health study, Japan. *Occup Environ Med.* 2011;68:327-31.
69. Zhao I, Bogossian F, Song S, Turner C. The association between shift work and unhealthy weight: a cross-sectional analysis from the Nurses and Midwives' e-cohort Study. *J Occup Environ Med.* 2011;53:153-8.
70. Itani O, Kaneita Y, Murata A, Yokoyama E, Ohida T. Association of onset of obesity with sleep duration and shift work among Japanese adults. *Sleep Med.* 2011;12:341-5.
71. Lowden A, Moreno C, Holmback U, Lennernas M, Tucker P. Eating and shift work - effects on habits, metabolism and performance. *Scand J Work Environ Health.* 2010;36:150-62.
72. Morris CJ, Fullick S, Gregson W, Clarke N, Doran D, MacLaren D, et al. Paradoxical post-exercise responses of acylated ghrelin and leptin during a simulated night shift. *Chronobiol Int.* 2010;27:590-605.
73. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature.* 2010;466:627-31.
74. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science.* 2005;308:1043-5.
75. Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science.* 2010;330:1349-54.
76. Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell.* 2008;134:728-42.
77. Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, Sadari N, Buijs RM, Escobar C. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *Endocrinology.* 2010;151:1019-29.
78. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:2100-2.

79. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, Weil ZM, Morris JS, Haim A, et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:18664-9.
80. Cizza G. Major depressive disorder is a risk factor for low bone mass, central obesity, and other medical conditions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13:73-87.
81. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:4453-8.
82. van Amelsvoort LG, Jansen NW, Swaen GM, van den Brandt PA, Kant I. Direction of shift rotation among three-shift workers in relation to psychological health and work-family conflict. *Scand J Work Environ Health*. 2004;30:149-56.
83. Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, van Kralingen KW, et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2963-8.
84. Knutsson A, Boggild H. Gastrointestinal disorders among shift workers. *Scand J Work Environ Health*. 2010;36:85-95.
85. Nojkov B, Rubenstein JH, Chey WD, Hoogerwerf WA. The impact of rotating shift work on the prevalence of irritable bowel syndrome in nurses. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:842-7.
86. Saberi HR, Moravveji AR. Gastrointestinal complaints in shift-working and day-working nurses in Iran. *J Circadian Rhythms*. 2010;8:9.
87. van Mark A, Spallek M, Groneberg DA, Kessel R, Weiler SW. Correlates shift work with increased risk of gastrointestinal complaints or frequency of gastritis or peptic ulcer in *H. pylori*-infected shift workers? *Int Arch Occup Environ Health*. 2010;83:423-31.
88. Lindberg G, Iwarzon M, Hammarlund B. 24-hour ambulatory electrogastrography in healthy volunteers. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:658-64.
89. Hoogerwerf WA. Role of clock genes in gastrointestinal motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299:G549-55.
90. Semple JI, Newton JL, Westley BR, May FE. Dramatic diurnal variation in the concentration of the human trefoil peptide TFF2 in gastric juice. *Gut*. 2001;48:648-55.
91. Cremonini F, Camilleri M, Zinsmeister AR, Herrick LM, Beebe T, Talley NJ. Sleep disturbances are linked to both upper and lower gastrointestinal symptoms in the general population. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:128-35.
92. Zhen Lu W, Ann Gwee K, Yu Ho K. Functional bowel disorders in rotating shift nurses may be related to sleep disturbances. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:623-7.
93. Driesen K, Jansen NW, van Amelsvoort LG, Kant I. The mutual relationship between shift work and depressive complaints - a prospective cohort study. *Scand J Work Environ Health*. 2011;37:402-10.
94. Lexis MA, Jansen NW, van Amelsvoort LG, van den Brandt PA, Kant I. Depressive complaints as a predictor of sickness absence among the working population. *J Occup Environ Med*. 2009;51:887-95.
95. Andrea H, Beurskens AJ, Kant I, Davey GC, Field AP, van Schayck CP. The relation between pathological worrying and fatigue in a working population. *J Psychosom Res*. 2004;57:399-407.
96. Bonde JP. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med*. 2008;65:438-45.

97. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*. 2004;184:386-92.
98. van Amsterdam J. Herstel binnen de ATW: gebruik de tijd goed ! Een overzicht van de kwalitatieve aspecten van de hersteltijd. RIVM Rapport. te verschijnen.
99. Bara AC, Arber S. Working shifts and mental health--findings from the British Household Panel Survey (1995-2005). *Scand J Work Environ Health*. 2009;35:361-7.
100. Saijo Y, Ueno T, Hashimoto Y. Twenty-four-hour shift work, depressive symptoms, and job dissatisfaction among Japanese firefighters. *Am J Ind Med*. 2008;51:380-91.
101. Willis TA, O'Connor, D.B. Smith, L. Investigating effort-reward imbalance and work-family conflict in relation to morningness-eveningness and shift work. *Work & Stress*. 2008;22:125-37.
102. Driesen K, Jansen NW, Kant I, Mohren DC, van Amelsvoort LG. Depressed mood in the working population: associations with work schedules and working hours. *Chronobiol Int*. 2010;27:1062-79.
103. Nabe-Nielsen K, Garde AH, Albertsen K, Diderichsen F. The moderating effect of work-time influence on the effect of shift work: a prospective cohort study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2011;84:551-9.
104. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, et al. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters. *Scand J Work Environ Health*. 2007;33:45-50.
105. Suwazono Y, Dochi M, Sakata K, Okubo Y, Oishi M, Tanaka K, et al. A longitudinal study on the effect of shift work on weight gain in male Japanese workers. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:1887-93.
106. Anisimov VN, Baturin DA, Popovich IG, Zabezhinski MA, Manton KG, Semenchenko AV, et al. Effect of exposure to light-at-night on life span and spontaneous carcinogenesis in female CBA mice. *Int J Cancer*. 2004;111:475-9.
107. Khaetski IK. Effect of hypothalamo-pituitary lesions induced by constant illumination on development of induced mammary tumors in rats. *Vopr Exp Oncol*. 1965;1:87-93.
108. Hamilton T. Influence of environmental light and melatonin upon mammary tumour induction. *Br J Surg*. 1969;56:764-6.
109. Kothari LS, Shah PN, Mhatre MC. Pineal ablation in varying photoperiods and the incidence of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene induced mammary cancer in rats. *Cancer Lett*. 1984;22:99-102.
110. Mhatre MC, Shah PN, Juneja HS. Effect of varying photoperiods on mammary morphology, DNA synthesis, and hormone profile in female rats. *J Natl Cancer Inst*. 1984;72:1411-6.
111. Shah PN, Mhatre MC, Kothari LS. Effect of melatonin on mammary carcinogenesis in intact and pinealectomized rats in varying photoperiods. *Cancer Res*. 1984;44:3403-7.
112. Cos S, Mediavilla D, Martinez-Campa C, Gonzalez A, Alonso-Gonzalez C, Sanchez-Barcelo EJ. Exposure to light-at-night increases the growth of DMBA-induced mammary adenocarcinomas in rats. *Cancer Lett*. 2006;235:266-71.
113. Anderson LE, Morris JE, Sasser LB, Stevens RG. Effect of constant light on DMBA mammary tumorigenesis in rats. *Cancer Lett*. 2000;148:121-6.
114. Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA, Krause JA, Brainard GC. Growth and fatty acid metabolism of human breast cancer (MCF-7) xenografts in nude rats: impact of constant light-induced nocturnal melatonin suppression. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;79:313-20.
115. Blask DE, Brainard GC, Dauchy RT, Hanifin JP, Davidson LK, Krause JA, et al. Melatonin-depleted blood from premenopausal women exposed to light at

night stimulates growth of human breast cancer xenografts in nude rats. *Cancer Res.* 2005;65:11174-84.

116. Subramanian A, Kothari L. Suppressive effect by melatonin on different phases of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA)-induced rat mammary gland carcinogenesis. *Anticancer Drugs.* 1991;2:297-303.

117. Blask DE, Pelletier DB, Hill SM, Lemus-Wilson A, Grosso DS, Wilson ST, et al. Pineal melatonin inhibition of tumor promotion in the N-nitroso-N-methylurea model of mammary carcinogenesis: potential involvement of antiestrogenic mechanisms in vivo. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1991;117:526-32.

118. Lapin V. Effects of reserpine on the incidence of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene-induced tumors in pinealectomised and thymectomised rats. *Oncology.* 1978;35:132-5.

119. Aubert C, Janiaud P, Lecalvez J. Effect of pinealectomy and melatonin on mammary tumor growth in Sprague-Dawley rats under different conditions of lighting. *J Neural Transm.* 1980;47:121-30.

120. Tamarkin L, Cohen M, Roselle D, Reichert C, Lippman M, Chabner B. Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in the rat. *Cancer Res.* 1981;41:4432-6.

121. Travlos GS, Wilson RE, Murrell JA, Chignell CF, Boorman GA. The effect of short intermittent light exposures on the melatonin circadian rhythm and NMU-induced breast cancer in female F344/N rats. *Toxicol Pathol.* 2001;29:126-36.

122. Climent J, Perez-Losada J, Quigley DA, Kim IJ, Delrosario R, Jen KY, et al. Deletion of the PER3 gene on chromosome 1p36 in recurrent ER-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:3770-8.

123. Yang X, Wood PA, Oh EY, Du-Quiton J, Ansell CM, Hrushesky WJ. Down regulation of circadian clock gene Period 2 accelerates breast cancer growth by altering its daily growth rhythm. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117:423-31.

124. Yang X, Wood PA, Ansell CM, Quiton DF, Oh EY, Du-Quiton J, et al. The circadian clock gene Per1 suppresses cancer cell proliferation and tumor growth at specific times of day. *Chronobiol Int.* 2009;26:1323-39.

125. Vinogradova IA, Anisimov VN, Bukalev AV, Semenchenko AV, Zabezhinski MA. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats. *Aging (Albany NY).* 2009;1:855-65.

126. Vinogradova IA, Anisimov VN, Bukalev AV, Ilyukha VA, Khizhkin EA, Lotosh TA, et al. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in young but not in old rats. *Aging (Albany NY).* 2010;2:82-92.

127. Wu J, Dauchy RT, Tirrell PC, Wu SS, Lynch DT, Jitawatanarat P, et al. Light at night activates IGF-1R/PDK1 signaling and accelerates tumor growth in human breast cancer xenografts. *Cancer Res.* 2011;71:2622-31.

128. Proper K, van Kranen H, Bueno-de-Mesquita B, Rodenburg W, Eysink P, van Steeg H. Nachtwerk en Gezondheidseffecten; Een inventarisatie van Nederlandse cohorten. RIVM Briefrapport Z/340001/2011

10 Appendix I: overzicht van Epidemiologische studies vanaf 2007 naar associatie tussen ploegendienst en aandoeningen

Tabel 1. Epidemiologische studies vanaf 2007 naar associatie tussen ploegendienst en kanker.

Ploegendienst en kanker				
Studie/auteur	Studiepopulatie	Eindpunt	Blootstelling	Risico
Nested patiënt-controlestudie <i>Lie et al. 2011(17)</i>	Verpleegkundigen ♂ (Noorwegen) 699 patiënten 895 controles	borstkanker	Ploegendienst vastgesteld door interviews 1) > 12 jaar 2) ≥ 5 jaar ≥ 3 nachten 3) ≥ 5 jaar ≥ 4 nachten 4) ≥ 5 jaar ≥ 5 nachten 5) ≥ 5 jaar ≥ 6 nachten 6) ≥ 5 jaar ≥ 7 nachten	Odds Ratio 1) 1.3 (0.9-1.8) 2) 1.1 (0.8-1.5) <i>P</i> trend = 0.92 3) 1.4 (0.9-1.9) <i>P</i> trend = 0.10 4) 1.6 (1.0-2.4) <i>P</i> trend = 0.05 5) 1.8 (1.1-2.8) <i>P</i> trend = 0.02 6) 1.7 (1.1-2.8) <i>P</i> trend = 0.0
Patiënt-controlestudie <i>Pesch et al. 2010(18)</i>	GENICA-studie (Duitsland) 857 patiënten 892 controles	borstkanker	Ploegendienst vastgesteld door interviews 1) Ooit shiftwerk / nachtwerk 2) > 20 jaar 3) > 806 nachtdiensten 4) Leeftijd bij eerste nachtdienst 5) Tijd sinds laatste nachtdienst	Odds Ratio 1) 0.96 (0.67-1.38) 2) 2.48 (0.62-9.99) 3) 1.73 (0.71-4.22) 4) Geen associatie 5) Geen associatie
Prospectief cohortstudie <i>Pronk et al. 2010(19)</i>	Shanghai Women's Health Study 73.049 vrouwen 40-70 jaar	borstkanker	Nachtwerk, vastgesteld met een job-blootstellingsmatrix (score van 1-3) 1) 0-1.28 2) 1.29-2.38	Hazard Ratio 1) 1.0 (0.8-1.2) 2) 1.1 (0.9-1.3)

			3) > 2.38 Aantal jaar nachtwerk 4) > 20 jaar 5) > 30 jaar	3) 0.9 (0.7-1.2) <i>p</i> voor trend 0.73 4) 1.0 (0.8-1.2) 5) 1.1 (0.9-1.5)
Nested patiënt- controlestudie <i>Hansen et al. 2011(16)</i>	<i>Verpleegkundigen</i> ♂ (Denemarken) 267 patiënten 1035 controles	borstkanker	Ploegendienst vastgesteld door interviews Type rooster 1) avonddienst, geen nachtdienst 2) roterende nachtdienst, nooit permanente nachtdienst 3) permanente nachtdienst naast roterende nachtdienst Duur ploegendienst met nachtdienst 4) 1-5 jaar 5) 5-10 jaar 6) 10-20 jaar 7) ≥ 20 jaar	Odds Ratio 1) 0.9 (0.4-1.9) 2) 1.8 (1.2-2.8) 3) 2.9 (1.1-8.0) 4) 1.5 (0.99-2.5) 5) 2.3 (1.4-3.5) 6) 1.9 (1.1-2.8) 7) 2.1 (1.3-3.2)
Patiënt-controlestudie <i>Conlon et al. 2007(26)</i>	Mannen (Canada) Ploegendienst: 1092 Dagdienst: 1300	prostaat­kanker	Ploegendienst vastgesteld door vragenlijst 1) Ooit in ploegendienst gewerkt 2) ≤ 7 jaar 3) 7.1-22.0 jaar 4) 22.1-34 jaar 5) > 34 jaar	Odds Ratio 1) 1.19 (1.0-1.42) 2) 1.44 (1.10-1.87) 3) 1.14 (0.86-1.52) 4) 0.93 (0.70-1.23) 5) 1.30 (0.97-1.74)
Retrospectief cohortstudie <i>Kubo et al. 2011(27)</i>	Werknemers van Japans industri­eel bedrijf 4995 mannen	prostaat­kanker	Roterende drieploegendienst, geregistreerd in bedrijfs­database	Relatieve risico 1.79 (0.57-5.68) <i>p</i> = 0.32
Prospectief cohortstudie <i>Viswanathan 2007(31)</i>	<i>Nurses' Health Study (VS)</i> 53.487 verpleegkundigen	baarmoederkanker	Nachtwerk, vastgesteld door vragenlijsten 1) 1-9 jaar	Risico Ratio 1) 0.89 (0.74-1.08)

			2) 10-19 jaar 3) > 19 jaar	2) 1.06 (0.76-1.49) 3) 1.47 (1.03-2.10) p voor trend 0.04
Prospectief cohortstudie <i>Poole et al, 2011(32)</i>	<i>Nurses' Health Study I & II (VS)</i> 68.999 en 112.549 verpleegkundigen	ovariumkanker	Nachtwerk, vastgesteld door vragenlijsten 1) 1-2 jaar 2) 3-5 jaar 3) 6-9 jaar 4) 10-14 jaar 5) 15-19 jaar 6) > 19 jaar	Hazard Ratio 1) 1.07 (0.89-1.29) 2) 0.90 (0.72-1.13) 3) 0.92 (0.68-1.25) 4) 1.14 (0.81-1.60) 5) 1.28 (0.84-1.94) 6) 0.80 (0.51-1.23) p voor trend 0.74
Prospectief cohortstudie <i>Schwartzbaum et al. 2007(14)</i>	3.250.787 Finse werknemers: 2.102.126 mannen 1.148.661 vrouwen	Kanker algemeen	Shiftwerk, vastgesteld door job- blootstellingsmatrix	Geen associatie tussen shiftwerk en kanker, behalve schildklierkanker bij mannen SIR 1.35 (1.02-1.79)
Retrospectief cohortstudie <i>Lahti et al. 2008(33)</i>	Finse populatie geboren tussen 1906-1945: 3.813 mannen 2.494 vrouwen	non-Hodgkin lymphoma	Nachtwerk, vastgesteld met een job blootstellingsmatrix (vertragingstijd 10 jaar) Mannen 1) low 2) moderate 3) high Vrouwen 4) low 5) moderate 6) high	Risico Ratio 1) 1.10 (1.02-1.18) 2) 1.02 (0.84-1.23) 3) 1.28 (1.03-1.59) p voor trend 0.008 4) 1.00 (0.91-1.09) 5) 1.24 (1.02-1.51) 6) 1.04 (0.79-1.36) p voor trend not given

Tabel 2. Epidemiologische studies vanaf 2007 naar associatie tussen ploegendienst en hart- en vaatziekten.

Ploegendienst en hart- en vaatziekten				
Studie/auteur	Studiepopulatie	Eindpunt	Blootstelling	Risico
Case serie van cohortstudie <i>Ellingsen et al. 2007(39)</i>	Fabriekmedewerkers ♂ (Qatar) Ploegendienst: 648 Dagdienst: 1914	Coronaire hartziekte en vaatziekten	Ploegendienst vastgesteld via bedrijfsadministratie 1) Ploegendienst coronaire hartziekte 2) Vaatziekten	Relatieve Risico 1) 1.65 (1.38-1.97) p<0.001 2) 1.60 (1.30-1.97) p<0.001
Nested case-controlestudie <i>Yadegarfar et al. 2008(40)</i>	Industrie medewerkers ♂ (Groot Britannië)	Ischemische hartziekte	Ploegendienst vastgesteld via bedrijfsadministratie 1) Ploegendienst 2) ≥10 jaar ploegendienst	Odds ratio 1) 1.04 (0.83-1.30) Niet significant 2) 1.29 (0.94-1.77) Niet significant
Nested case-controlestudie <i>Hermansson et al. 2007(42)</i>	Algemene populatie ♂ en ♀ Ploegendienst: 138 Dagdienst: 469	Ischemische Beroerte	Ploegendienst vastgesteld via vragenlijst 1) Ploegendienst mannen 2) Ploegendienst vrouwen	Odds ratio 1) 1.2 (0.6-2.3) Niet significant 2) 1.0 (0.6-2.0) Niet significant
Prospectieve cohortstudie <i>Brown et al.2009(41)</i>	Verpleegkundigen ♀, vrouwen (USA) Ploegendienst: 52.093 Dagdienst: 28.015	Ischemische Beroerte	Nachtwerk (incl. roterende dienst), vastgesteld door vragenlijsten 1) lineaire trend op duur nachtwerk 2) Ploegendienst 1-14 jaar 3) Ploegendienst > 15 jaar	Relatieve Risico 1) 1.04 (1.01-1.07) <i>ptrend</i> =0.01 2) 1.01 (0.91-1.12) 3) 1.41 (1.19-1.66)
Cross-sectionele populatiestudie <i>Haupt et al 2008(43).</i>	Algemene populatie ♂ en ♀ (Duitsland) Ploegendienst: 698 Dagdienst: 1812	Arteriosclerose en hartinfarct	Ploegendienst vastgesteld door interview 1) Ploegendienst, leeftijd ≥ 45 jaar 2) Ploegendienst, leeftijd eerste hartinfarct	Risico 1) Verhoogd risico arteriosclerose 2) Hazard ratio 1.53 (1.06-2.22)

<p>Cross-sectionele populatiestudie <i>Puttonen et al. 2009(44)</i></p>	<p>Algemene populatie ♂ en ♀ (Finland) Ploegendienst: 409 ♂, 554 ♀ Leeftijd 24-39 jaar</p>	<p>Subklinische arteriosclerose (vernauwing halsslagader)</p>	<p>Ploegendienst vastgesteld via vragenlijst 1) Ploegendienst mannen, correctie biologische factoren 2) Ploegendienst mannen, correctie biologische factoren en leefstijl 3) Ploegendienst vrouwen</p>	<p>Odds ratio 1) 2.04 (1.09-3.81) p=0.026 2) 2.02 (0.97-4.21) p=0.06 3) 0.59 (0.25-1.36) p=0.21</p>
<p>Cross-sectionele studie <i>Burgueno et al. 2010(45)</i></p>	<p>Fabriekmedewerkers ♂ (Argentinië) Ploegendienst: 148 Dagdienst: 255</p>	<p>Arteriosclerose biomarkers (PAI-1, CD40L, MCP-1, Resistin)</p>	<p>Ploegendienst vastgesteld via interviews 1) PAI-1, CD40L, MCP-1 2) Resistin</p>	<p>Verskil ploegendienst vs dagdienst 1) Niet significant verschillend 2) Hoger in ploegendienst groep p<0.017</p>

Tabel 3. Epidemiologische studies vanaf 2007 naar associatie tussen ploegendienst en metabool syndroom, diabetes type-II en obesitas.

*NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, +IDF: International Diabetes Federation

Ploegendienst en metabool syndroom				
Studie/auteur	Studiepopulatie	Eindpunt	Blootstelling	Risico
Cross-sectionele populatiestudie <i>Sookoian et al.2007(58)</i>	Fabrieksmedewerkers ♂ (Argentinië) Ploegendienst: 474 Dagdienst: 877	Metabool Syndroom (volgens NCEP* & IDF ⁺)	Ploegendienst vastgesteld door interviews	Odds Ratio 1) 1.51 (1.01-2.25) p<0.04
Retrospectieve cohortstudie <i>Lin et al.2009(59)</i>	Fabrieksmedewerkers ♀ (Taiwan) Ploegendienst: 102 Dagdienst: 102	Metabool Syndroom (volgens IDF)	Roterende ploegendienst, vastgesteld door vragenlijsten 1) dagdienst vs continu ploegendienst	Odds Ratio 1) 3.5 (1.3-9.0) p0.0105
Retrospectieve cohortstudie <i>Lin et al. 2009(60)</i>	Fabrieksmedewerkers ♂ (Taiwan) Ploegendienst: 381 Dagdienst: 615	Metabool Syndroom (volgens IDF)	Roterende ploegendienst, vastgesteld door vragenlijsten 1) dagdienst vs continu ploegendienst	Odds Ratio 1) 2.7 (1.4-5.3)
Cross-sectionele studie <i>Violanti et al.2009(63)</i>	Politieagenten (VS) 61 mannen; 37 vrouwen	Metabool Syndroom (volgens NCEP)	Dagdienst, middagdienst of nachtdienst 1) nachtdienst vs middagdienst	Prevalence Ratio 1) 1.57 (0.41-5.95)
Prospectieve cohortstudie <i>De Bacquer et al.2009(57)</i>	BELSTRESS-studie ♂, 9 bedrijven (België) Ploegendienst: 309 Dagwerkers: 1220	Metabool Syndroom (volgens IDF)	Roterende ploegendienst, vastgesteld door vragenlijsten 1) Roterende ploegendienst vs dagwerkers 2) Leeftijd <45 jaar, >10 jaar ploegendienst	Odds Ratio 1) 1.77 (1.34-2.32) 2) 1.61 (0.9-2.84) p voor trend 0.11

			3) Leeftijd >45 jaar, >10 jaar ploegendienst	3) 1.82 (1.23-2.69) p voor trend 0.003
Cross-sectionele studie <i>Esquirol et al.2009(62)</i>	Medewerkers chemisch bedrijf, mannen (Frankrijk) Ploegendienst: 100 Dagdienst: 98	Metabool Syndroom (volgens NCEP & IDF)	Roterende ploegendienst vs dag dienst controles 1) MS NCEP criteria 2) MS IDF criteria	Odds Ratio 1) 2.38 (1.13-4.98) 2) 0.95 (0.51-1.78)
Prospectieve cohortstudie <i>Pietrojusti et al.2010(61)</i>	Verplegers ♂ en ♀ (Italië) Nachtdienst: 402 Dagdienst: 336	Metabool Syndroom (volgens NCEP)	Nachtwerk (incl. roterende dienst) >4 nachten per maand. Vastgesteld door Ziekenhuis rooster 1) Nachtdienst versus dagdienst 2) Sedentair, Zittend werk	Hazard Ratio 1) 5.1 (2.15-12.11) p<0.001 2) 2.92 (1.64-5.18) p=0.02
Ploegendienst en diabetes type-II				
Studie/auteur	Studiepopulatie	Eindpunt	Blootstelling	Risico
Prospectieve cohortstudie <i>Suwazono et al. 2009(65)</i>	Fabrieksmedewerkers, ♂ (Japan) Dagdienst: 4219 Ploegendienst: 2885	Glucose metabolisme marker: Hemoglobine A1c	Ploegendienst vastgesteld via loonadministratie. Hemoglobine A1c bepaling aan start en eind van de 14-jarige studie 1) ≥ 20% Hemoglobine A1c stijging 2) ≥ 25% Hemoglobine A1c stijging	Odds Ratio 1) 1.23 (1.11-1.37) p < 0.001 2) 1.19 (1.03-1.36) p = 0.017
Prospectieve cohortstudie <i>Kroenke et al. 2007(64)</i>	Verpleegkundigen ♀, (USA) 62.574	Diabetes gebaseerd op vragenlijst	Nachtwerk (incl. roterende dienst), vastgesteld door vragenlijsten 1) lineaire trend op duur nachtwerk 2) gecorrigeerd voor lichaamsgewicht	Relatieve Risico 1) 1.64 (1.11-2.37) ptrend < 0.001 2) 0.98 (0.66-1.45) ptrend = 0.30
Ploegendienst en obesitas				

Studie/auteur	Studiepopulatie	Eindpunt	Blootstelling	Risico
Retrospectieve cohortstudie <i>Kubo T et al. 2011(68)</i>	Fabrieksmedewerkers ♂ (Japan) Dagdienst: 8892 Ploegendienst 920	Overgewicht	Ploegendienst vastgesteld door bedrijfsadministratie	Relatieve Risico 1.14 (1.01-1.28) p = 0.029
Cross-sectionele studie <i>Zhao I et al. 2011(69)</i>	Verpleegkundigen en verloskundigen ♀ (Australië, Nieuw Zeeland, Engeland) Dagdienst: 1259 Ploegendienst 1235	Overgewicht	Ploegendienst vastgesteld door vragenlijst 1) BMI 25.0-29.9 2) BMI > 30	Relatieve Risico 1) 1.15 (1.03-1.28) p = 0.013 2) 1.15 (1.02-1.30) p = 0.02
Retrospectieve Longitudinale cohortstudie <i>Itani O, et al. 2011(70)</i>	Overheid medewerkers ♂ (Japan) Dagdienst: 9967 Ploegendienst: 11.726	Ontstaan overgewicht	Ploegendienst en slaapduur 1) ploegendienst 2) ploegendienst en slaapduur < 5 uur 3) ploegendienst en slaapduur > 7 uur	Adjusted odds ratio 1) 1.06 (0.97-1.17) p = 0.20 2) 1.20 (1.09-1.32) p < 0.01 3) 1.00 (0.51-1.94) p=0.99
Retrospectieve longitudinale studie <i>Biggi N et al. 2008(67)</i>	Medewerkers vuilnisdienst ♂ (Italië) Dagdienst: 157 Ploegendienst: 331	Toename BMI	Nachtwerk vastgesteld door rooster. 1) nacht- versus dagwerkers zelfde beroep	Verskil in BMI-toename 1) 1.25 (0.63, 1.87) p < 0.001
Cross-sectionele studie <i>Morikawa Y et al. 2007(104)</i>	Fabrieksmedewerkers ♂ (Japan) 712 dagwerkers 434 ploegendienst werkers	Toename BMI	Ploegendienst, vastgesteld door vragenlijsten. 1) nachtwerkers versus dagwerkers	Verskil in BMI-toename 1) 1.03 (SE 0.12) p < 0.05
Longitudinale cohortstudie	Fabrieksmedewerkers ♂ (Japan)	Toename BMI	Ploegendienst vastgesteld via	Odds Ratio

<i>Suwazono Y et al.</i> <i>2008(105)</i>	Dagdienst: 4328 Ploegendienst: 2926		loonadministratie. 1) 5% toename BMI 2) 7.5% toename BMI 3) 10% toename BMI	1) 1.14 (1.06-1.23) $p = 0.001$ 2) 1.13 (1.03-1.245) $p = 0.012$ 3) 1.13 (1.00-1.28) $p=0.041$
--	--	--	--	--

Tabel 4. Epidemiologische studies vanaf 2007 naar associatie tussen ploegendienst en overige aandoeningen.

Ploegendienst en darmaandoeningen				
Studie/auteur	Studiepopulatie	Eindpunt	Blootstelling	Risico
Cross-sectionele observatieve studie <i>Nojkov et al. 2010(85)</i>	Verpleegkundigen ♀ en ♂ (USA) Roterende ploegendienst: 75 Permanente nachtdienst: 110 Dagdienst: 214	IBS, constipatie, diarree, buikpijn via vragenlijst	Ploegendienst vastgesteld via vragenlijst 1) IBS dagdienst versus roterend 2) Buikpijn dagdienst versus roterend	Odds ratio 1) 2.14 (1.14-3.03) significant 2) 2.80 (1.35-5.80) significant
Cross-sectionele studie <i>Saberi et al. 2010(86)</i>	Verpleegkundigen ♀ en ♂ (Iran) Ploegendienst: 133 Dagdienst: 27	Maag- darmsymptomen via vragenlijst 16 symptomen	Ploegendienst vastgesteld via vragenlijst 6) Symptomen dagdienst versus ploegendienst	Risico 1) 52.2% versus 81.9% p = 0.009
Ploegendienst en maagzweer				
Studie/auteur	Studiepopulatie	Eindpunt	Blootstelling	Risico
Cross-sectionele studie <i>Van Mark et al. 2010(87)</i>	fabrieksmedewerkers ♀ en ♂ Ploegendienst: 384 Dagdienst: 231	Hp-test en maag- darmklachten via medische gegevens of vragenlijst	Ploegendienst vastgesteld via bedrijfsadministratie 7) Positieve <i>H. pylori</i> -test dagdienst versus ploegendienst 8) Maag-darmklachten	1) 34.7 % versus 13.4 % p < 0.001 2) niet significant
Ploegendienst en psychische aandoeningen				
Studie/auteur	Studiepopulatie	Eindpunt	Blootstelling	Risico

Cross-sectionele studie <i>Driesen et al. 2010(102)</i>	Algemene arbeidspopulatie ♂ en ♀ (Nederland) Ploegendienst: 2439 Dagdienst: 6404	Depressieve stemming	Ploegendienst vastgesteld via vragenlijst 1) Mannen in driedienstenrooster 2) Mannen in vijfdienstenrooster 3) Mannen in onregelmatige dienst 4) Vrouwen in driedienstenrooster 5) Vrouwen in vijfdienstenrooster 6) Vrouwen in onregelmatige dienst	Odds Ratio 1) 2.05 (1.52-2.77) 2) 1.34 (1.0-1.8) 3) 1.79 (1.27-2.53) 4) 1.02 (0.34-3.05) 5) 5.96 (2.83-12.56) 6) 0.75 (0.37-1.50)
Prospectieve cohortstudie <i>Driesen et al. 2011(93)</i>	Algemene arbeidspopulatie ♂ en ♀ (Nederland) Ploegendienst: 2452 Dagdienst: 6438	Depressieve stemming	Ploegendienst vastgesteld via vragenlijst 1) Vrouwen ongecorrigeerd 2) Mannen ongecorrigeerd 3) Mannen gecorrigeerd	Hazard Ratio 1) 0.67 (0.35-1.28) 2) 1.22 (1.02-1.46) 3) 0.86 (0.69-1.08)
Prospectieve cohortstudie <i>Nabe-Nielsen et al. 2011(103)</i>	Gezondheidszorg medewerkers ♂ en ♀ (Denemarken) Ploegendienst: 1016 Dagdienst: 1132	Mentale gezondheid	Ploegendienst vastgesteld via vragenlijst 1) Ploegendienst, grote invloed op werktijden 2) Ploegendienst, matige invloed op werktijden 3) Ploegendienst, lage invloed op werk tijden	Verskil in score 1) 5.0 (2.1-7.8) p = 0.001 2) -2.3 (-5.9-1.2) 3) -5.3 (-8.8—1.8)

Appendix II: Overzicht van dierexperimenteel onderzoek relatie borstkanker en circadiane verstoring

Tabel IA. Studies naar associatie tussen circadiaanse verstoring en borstkanker.
Dierexperimenteel onderzoek. van voor 2007, meegenomen in IARC-rapport.

Studie/auteur	Studiepopulatie	Eindpunt	Borstkanker inductie	Blootstelling	Vindingen
<i>Anisimov V.N., 2004(106)</i>	Muizen	Tumor spectrum	Spontaan	Continu licht	Verhoogde tumorincidentie
<i>Khaetski IK, 1965(107)</i>	Ratten	Mammatumor	DMBA	Continu licht	Verhoogde tumorincidentie
<i>Hamilton T., 1969(108)</i>	Ratten	Mammatumor	DMBA	Continu licht	Verhoogde tumorincidentie
<i>Shah P.N., 1984, Kothari L.S., 1984, Mhatre M.C., 1984(109-111)</i>	Ratten	Mammatumor	DMBA	1) Continu licht 2) Pinealectomy	1) Verhoogde tumorincidentie 2) No effect
<i>Cos 2006(112)</i>	Ratten	Mammatumor groei	DMBA	Continu licht	Verhoogde tumor groei
<i>Anderson L.E., 2000(113)</i>	Ratten	Mammatumor	DMBA	Continu licht	Verlaagde tumorincidentie
<i>Blask D.E., 2003(114)</i>	Ratten	MCF7 tumorgraft	Tumor cellijn Graft	Continu licht	Verhoogde tumorgroei
<i>Blask D.E., 2005(115)</i>	Ratten	MCF7 tumorgraft	Tumor cellijn Graft	Infusie met bloed van dieren blootgesteld aan nachtelijke lichtpuls	Verhoogde tumorgroei
<i>Subramanian A., 1991(116)</i>	Ratten	Mammatumor	DMBA	Pinealectomy	Verhoogde tumorincidentie en groei

<i>Blask D.E., 1991(117)</i>	Ratten	Mammatumor	NMU	Pinealectomy	Geen effect
<i>Shah 1984(111)</i>	Ratten	Mammatumor	DMBA	Pinealectomy	Geen effect
<i>Lapin V., 1978(118)</i>	Ratten	Mammatumor	DMBA	Pinealectomy	Verhoogde tumorincidentie
<i>Aubert C., 1980(119)</i>	Ratten	Mammatumor	DMBA	Pinealectomy	Geen effect
<i>Tamarkin L., 1981(120)</i>	Ratten	Mammatumor	DMBA	Pinealectomy	Verhoogde tumorincidentie
<i>Travlos G.S., 2001(121)</i>	Ratten	Mammatumor	NMU	1) Pinealectomy 2) Nachtelijke lichtpuls	1) Geen effect 2) Geen effect

Tabel IB. Studies vanaf 2007 naar associatie tussen circadiaanse verstoring en kanker. Dierexperimenteel onderzoek.

Studie/auteur	Studiepopulatie	Eindpunt	Borstkanker inductie	Blootstelling	Vindingen
<i>Climent J., 2010(122)</i>	Muizen	Mammatumor	1) DMBA 2) MMTV-Neu 3) Spontaan	Per3 knock-out	1), 2), 3) Verhoogde mammatumorincidentie
<i>Yang X., 2009(123)</i>	Muizen	MTCL Mammary graft	Tumor cellijn graft	Per2 knock-down	Toename tumorgroei in PER2-knock-down
<i>Yang X., 2009(124)</i>	Muizen	MTCL Mammary graft	Tumor cellijn graft	Per1 knock-down	Toename tumorgroei in PER1-knock-down
<i>Vinogradova I.A., 2009(125)</i>	Vrouwelijke ratten	Tumor spectrum	Spontaan	Continu licht	Verhoogde tumorgroei, geen effect op mammatumor en
<i>Vinogradova I.A., 2010(126)</i>	Vrouwelijke ratten	Tumor spectrum	Spontaan	Continu licht	Verhoogde tumorgroei, geen effect op mammatumor en

<i>Wu J., 2011(127)</i>	Ratten	MCF7 tumorgraft	Tumor cellijn Graft	Continu licht (LAN)	Versnelde tumorgroei
-------------------------	--------	-----------------	---------------------	---------------------	----------------------

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl