

Nachtwerk na borstkanker: verstandig of niet?

Evidence over nachtwerk en de kans op (terugkeer van) borstkanker

Anouk Pijpe, Matti Rookus, David Bruinvels

CASUS

Op uw spreekuur komt een 47-jarige vrouw die advies vraagt over terugkeer naar nachtwerk. Zij heeft anderhalf jaar geleden een mamma-sparende operatie gehad in verband met een T1N0 mammacarcinoom links. Zij werkt full-time als verpleegkundige in de nachtdienst bij een forensisch psychiatrisch centrum en doet dit al bijna twintig jaar en heeft haar leven hierop ingericht. Samen met een groepsleider en twee portiers is ze 's nachts verantwoordelijk voor 24 patiënten met een verstandelijke beperking of een psychiatrische stoornis. De meeste patiënten zijn veroordeeld voor een strafbaar feit en hebben een gevangenisstraf en/of TBS, sommigen zelfs levenslang. Zij heeft een goede band met de patiënten, maar soms is het werk mentaal zwaar.

Op advies van de verpleegkundig specialist en onder uw begeleiding heeft ze het werk weer snel hervat. Zij heeft daarbij alle steun van haar teamleider gehad en heeft in een halfjaar haar werktijden geleidelijk kunnen uitbreiden, zodat zij inmiddels een halfjaar haar normale aantal uren werkt. Maar ze loopt door het over-

dag werken haar onregelmatigheidstoeslag mis. Haar vraag aan u is of het verstandig is om weer terug te gaan naar de nachtdienst. Ze kan het extra geld goed gebruiken en ook haar teamleider ziet haar graag terugkeren als vaste wacht. Wat adviseert u haar nu? Terug naar de nachtdienst of toch overdag blijven werken? En wat als ze nu na twee jaar werken in de nachtdienst een tumorrecidief ontwikkelt?

Aangezien er geen humane studies bestaan naar de invloed van nachtwerk op de prognose van borstkanker, bespreken we eerst de evidence voor een relatie tussen nachtwerk en de kans op borstkanker. Daarna komen we terug op de casus.

NACHTWERK EN DE KANS OP BORSTKANKER

Er zijn enige aanwijzingen dat een verstoring van het dag-nachtritme mogelijk een rol speelt bij het ontstaan van borstkanker. Deze zijn echter vooral gebaseerd op onderzoek bij dieren (muizen en ratten). De resultaten van het onderzoek dat tot nu toe bij mensen is uitgevoerd, is moeilijk te duiden vanwege verschillen in bevindingen maar ook vanwege beperkingen in de uitvoering van de studies. Er is nog maar weinig goed gecontroleerd prospectief onderzoek gedaan.

Humane studies

In totaal zijn er tot op heden 17 epidemiologische/humane studies naar het verband tussen werken in ploegdienst/nachtwerk en de kans op borstkanker gepubliceerd, waarvan de helft in de afgelopen 5 jaar. Studies naar luchtvaartpersoneel zijn buiten beschouwing gelaten vanwege simultane blootstelling aan kosmische straling. Regelmatig verschijnen er berichten in de media over de mogelijke relatie tussen nachtwerk en kanker. Mede hierdoor lijkt inmiddels bij een deel van de Nederlandse bevolking het idee te leven dat het verband tussen nachtwerk en borstkanker al vaststaat. Ook bij arboprofessionals is er discussie over of vrouwen die borstkanker heb-

Dr. ir. A. Pijpe is epidemioloog bij het Antoni van Leeuwenhoek te Amsterdam, gespecialiseerd in de etiologie van borstkanker, tevens studiecoördinator van de Nightingale Studie.

Dr. M.A. Rookus is epidemioloog bij het Antoni van Leeuwenhoek te Amsterdam, gespecialiseerd in de etiologie van hormoongerelateerde tumoren, tevens projectleider van de Nightingale Studie.

Dr. D.J. Bruinvels is klinisch arbeidsge-neeskundige bij het Antoni van Leeuwenhoek te Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

E-mail: a.pijpe@nki.nl.

NACHTWERK,
BORSTKANKER,
SURVIVOR,
PROGNOSE

ben gehad veilig kunnen terugkeren naar nachtwerk.

In dit artikel hopen we duidelijk te maken dat op basis van de huidige evidence nog niet kan worden geconcludeerd dat dit verband bestaat en dat we eigenlijk nog veel te weinig weten.

Classificatie van nachtwerk als carcinogeen

Op basis van de acht tot dan toe verschenen studies, publiceerde het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek (IARC, onderdeel van de WHO) in 2007 een rapport waarin zij het werken in wisselende of permanente diensten (waaronder nachtwerken) bestempelde als *probably carcinogenic* (classificatie 2A).¹ Deze classificatie was hoofdzakelijk gebaseerd op dierproeven (*sufficient experimental evidence*); voor mensen was beperkt bewijs (*limited evidence*) voor de carcinogeniteit van het werken in ploegendiensten met nachtwerk. De oorzaak van de mogelijke relatie tussen nachtwerk en borstkanker zou een verstoring van het dag-nachtritme zijn. Hierdoor gaat de biologische klok in de perifere organen uit de pas lopen met onze centrale biologische klok in de hersenen, vanuit waar ons 24-uursritme wordt aangestuurd. Het gevolg zijn metabole en intracellulaire verstoringen die mogelijk de kans op kanker en andere ziekten vergroten. De belangrijkste stimulator van ons circadiane ritme is licht. Blootstelling aan licht gedurende de nacht, ofwel nachtwerk, zorgt voor een onderdrukking van de productie van het hormoon melatonine en dat heeft weer invloed op andere hormoonspiegels zoals oestradiol. Aan melatonine zelf worden ook anti-kankereffecten toegeschreven.² Andere mechanismen, soms ook wel intermediairen genoemd, waarvan gedacht wordt dat ze ten grondslag zouden liggen aan het verband tussen nachtwerk en kanker, zijn chronisch slaapgebrek en een slechtere leefstijl onder nachtwerkers.³

De 2A-classificatie van het IARC leidde in Denemarken tot het uitkeren van schadevergoedingen aan onder anderen verpleegkundigen met borstkanker, vanwege hun werkhistorie.⁴ De Deense wet schrijft namelijk voor dat een blootstelling officieel een beroepsziekte is vanaf een WHO-classificatie 2A. In Nederland kennen we een dergelijke wetgeving niet. In Nederland is in die periode in de media veel aandacht geweest voor een mogelijke relatie tussen het langdurig 's nachts werken en het ontstaan van borstkanker. Begin 2009 deed de FNV een oproep aan vrouwen met borstkanker die meer dan 10 jaar in nachtdiensten hadden gewerkt, zich te melden. Voor vijf vrouwen wilden zij verder onderzoeken of het mogelijk was voor hen een schadevergoeding te claimen. Het onderzoek is in 2010 gestopt omdat de FNV het bewijs niet rond kreeg. Dat kwam enerzijds doordat er, op basis van de toenmalige evidence, geen causaal verband aantoonbaar was. Tot op heden is dat eigenlijk niet anders. Een tweede reden was dat borstkanker een multifactoriële ziekte is; het heeft vele mogelijke oorzaken en op individueel niveau kan daarom moeilijk aangetoond worden dat die éne factor verantwoordelijk is geweest voor het ontstaan van de ziekte.

Prospectieve studies

De eerste prospectieve studie naar nachtwerk en borstkanker was de Nurses' Health Study, een Amerikaans onderzoek onder verpleegkundigen. Zij vonden dat premenopauzale vrouwen na 20 jaar nachtwerken een 79% verhoogde kans op borstkanker hadden.⁵ De risicoschatting was gebaseerd op 15 gevallen met borstkanker, dus erg onnauwkeurig. Voor borstkanker na de menopauze werd na 30 jaar nachtwerken een 36% verhoogd risico gevonden.⁶ Kortere periodes (< 30 jaar) lieten geen risicoverhoging zien. Om deze risico's in perspectief te plaatsen: het hebben van overgewicht verhoogt de kans op borstkanker na de menopauze met 30% tot 40%.⁷ Een beperking van de Nurses' Health Study was dat ze alleen gekeken hebben naar mensen die roterend/wisselend nachtwerk en dagwerk deden. Permanente nachtwerkers moesten geclassificeerd worden als niet-nachtwerkers omdat hier niet apart naar was gevraagd. Dit leidde mogelijk tot een onderschatting van het effect. Een andere beperking van de Nurses' Health Study was dat ze ook vrouwen die minder dan drie nachten per maand hadden gewerkt als niet-nachtwerker classificeerden, terwijl een kleiner aantal nachten over een lange periode mogelijk ook verstorend is.

I Tot op heden zijn er geen humane studies gedaan naar nachtwerk en de kans op terugkeer van borstkanker. Dierstudies hebben aangetoond dat een verstoring van het dag-nachtritme de progressie van borstkanker stimuleert.

I Nachtwerk na borstkanker wordt niet aangeraden, maar bij een gunstig risicoprofiel en prognose ook niet sterk ontraden als in een passende oncologische follow-up wordt voorzien.

I Met een gezonde leefstijl is een belangrijkere gezondheidswinst na borstkanker te behalen, dan met het beperken van het nachtwerk.

Inmiddels is er nog één ander prospectief cohort-onderzoek uitgekomen, in 2010. Dit betrof een grote studie uit China.⁸ De onderzoekers vonden geen enkel verband tussen nachtwerk en borstkanker onder 70.000 vrouwen, ook niet voor lange duur, hoewel die groep eigenlijk te klein was om goed te kunnen onderzoeken (19 gevallen van borstkanker in de groep >17 jaar nachtwerk).

Andere studies waren retrospectief van aard. Hierbij wordt de informatie over het nachtwerk achteraf verkregen bij patiënten (die de ziekte dus al hebben) en bij controles (die afgezien van de ziekte volledig vergelijkbaar moeten zijn met de patiënten). Dit type onderzoek heeft twee grote nadelen. Allereerst kan iemand die de ziekte heeft, het nachtwerk anders rapporteren dan iemand die de ziekte niet heeft. Ten tweede is de controlegroep niet altijd vergelijkbaar met de patiëntengroep (bijv. minder vaak buitenshuis werkzaam, meer kinderen). Dit soort verschillen kunnen tot andere (vertekende) resultaten leiden. Prospectief onderzoek, zoals de Nurses' Health Study, heeft meer zeggingskracht. Daarbij wordt bij de start informatie over nachtwerk bij de onderzoeksgroep verzameld, waarna de deelnemers bij wie op dat moment nooit borstkanker is gediagnosticeerd, in de tijd worden gevolgd, bijvoorbeeld via landelijke ziekte registraties. Daarmee is de studie gebaseerd op informatie die verzameld is vóórdat de ziekte zich heeft ontwikkeld.

Systematische reviews

Behalve de 17 studies zijn er tot nu zeven reviews verschenen.⁹⁻¹⁵ Alle geven eenzelfde conclusie die wij onderschrijven: er is *beperkt* bewijs voor een verband tussen nachtwerk en de kans op borstkanker. Dit komt door de grote heterogeniteit in studie-opzet en resultaten: ploegendienst/nachtwerk is veelal slecht gemeten en op basis van verschillende definities. Er is bijna nergens sprake van een dosis-responsrelatie en een groot deel van de studies heeft belangrijke methodologische beperkingen. Naast het retrospectieve karakter van de meeste studies, wordt vaak niet of onvoldoende rekening gehouden met andere risicofactoren voor borstkanker, zoals het kinderloos zijn, en leefstijlfactoren zoals overgewicht en alcoholconsumptie. Dit zorgt alles bij elkaar voor twijfel over een oorzakelijk verband en rechtvaardigt tot zover geen richtlijn of beleid.

Wat we (ook) nog niet weten

Het werken in ploegendiensten kent vele variëteiten en verandert met de tijd. Alle reviews concluderen dat er mogelijk alleen een effect is van

langdurig nachtwerk (i.e. ten minste 15 of 20 jaar) op borstkanker. Maar tot nu toe is met name naar het verschil in risico tussen vrouwen die ooit en vrouwen die nooit nachtwerk hebben gedaan, gekeken en is het effect van de duur van nachtwerk onderzocht. Slechts een handjevol studies heeft naar andere aspecten van het werken in ploegendiensten/nachtwerk gekeken, zoals type, frequentie, en intensiteit. Zij vonden vaak wisselende resultaten, mogelijk door het gebruik van verschillende definities van nachtwerk. We weten dus nog heel veel niet. Het is onwaarschijnlijk dat elke vorm van nachtwerk verband houdt met borstkanker. Vragen die nodig beantwoord dienen te worden zijn: is er wel een verband tussen nachtwerk en borstkanker en zo ja, is het verband causaal? Wat zijn de (individuele en gezamenlijke) effecten van type, duur, frequentie en intensiteit van het werken in ploegendiensten? Is het effect groter na meer blootstelling (dosis-respons)? Is het effect reversibel (i.e. ebt het risico weg nadat gestopt wordt met nachtwerk)? Maakt het nog uit op welke leeftijd je nachtwerk doet? En om meer te weten te komen over het biologische mechanisme zijn de volgende vragen interessant: is het verband verschillend voor borstkanker voor en na de menopauze? En verschillend voor bepaalde typen borstkanker?

Daarnaast wordt sinds enige tijd gesproken over een mogelijke subgroep die een verhoogd risico loopt: mogelijk bestaat er een bepaalde genetische gevoeligheid voor een verstoring van het dag-nachtritme. Hierdoor zou de ene vrouw slechter tegen onregelmatig werken (nachtwerk) kunnen dan de ander. Misschien is bij de eerste vrouw de verstoring van het interne ritme groter, wat mogelijk meer met het borstkankerrisico samenhangt. Hieraan gerelateerd is er momenteel ook veel interesse in de rol van het chronotype (ochtend- of avondmens) in het verband tussen nachtwerk en borstkanker; lopen de vrouwen die avondmens zijn, meer of minder risico op borstkanker na nachtwerk? Deze factoren zouden het verband tussen nachtwerk en borstkanker mogelijk geheel of gedeeltelijk kunnen verklaren, of sterker of zwakker kunnen maken.

Om al deze onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden is meer, gedegen en onafhankelijk onderzoek nodig.

De Nightingale Studie

Alle internationaal gepubliceerde systematische reviews en andere vergelijkbare literatuuroverzichten waaronder in Nederland die van de

Gezondheidsraad¹⁶ en het RIVM,¹⁷ pleiten voor nieuwe prospectieve studies die alle aspecten van het werken in ploegdiensten onderzoeken en die de methodologische beperkingen van eerder onderzoek ondervangen. In 2011 is daarom in Nederland een groot prospectief onderzoek opgezet: de Nightingale Studie. Behalve naar bovengenoemde vragen over nachtwerk en het risico op borstkanker, doen we met deze studie onderzoek naar andere beroepsmatige blootstellingen en de effecten daarvan op de gezondheid onder vrouwelijke verpleegkundigen; daarover is ook nog relatief weinig bekend. Aan het onderzoek doen 59.947 vrouwen mee. Zij hebben een uitgebreide vragenlijst ingevuld en een deel van de vrouwen heeft ook teennagels ingeleverd voor onderzoek naar genetische gevoeligheid. Meer informatie over dit onderzoek is te vinden op www.nightingale-studie.nl. De resultaten worden over enkele jaren verwacht.

NACHTWERK EN DE KANS OP TERUGKEER VAN BORSTKANKER

Tot op heden zijn er nog geen epidemiologische/humane studies gedaan naar nachtwerk en de kans op terugkeer van borstkanker. Ook is er geen onderzoek naar de invloed van nachtwerk voorafgaand aan de diagnose op het risico om aan borstkanker te overlijden. Daar staat tegenover dat de dierstudies waarop IARC in 2007 grotendeels haar conclusie baseerde, vooral diermodellen over tumorprogressie betroffen en niet zozeer tumorinitiatiestudies. Deze dierstudies tonen dus vooral aan dat ‘nachtwerk’ de groei van (borst)kanker in (meestal) muizen stimuleert.⁷

WELK ADVIES GEEF JE DE VROUW UIT DE CASUS OVER HERVATTING VAN NACHTWERK NA BORSTKANKER?

In het rapport ‘Beroepsziekte in cijfers 2012’ lijkt het NCvB de conclusie/het advies te hebben overgenomen uit het reviewartikel van Bonde et al.^{18,12} Deze luidt *‘Hoewel het verband tussen werken in de nacht en borstkanker nog niet is bewezen, is er voldoende bewijs dat het onderdrukken van melatonine-uitscheiding door nachtdienst de tumorgroei bevordert. Daarom zou werknemers die borstkanker hebben of hebben gehad geadviseerd moeten worden niet langer in de nachtdienst te werken.’* Deze conclusie vinden wij te vergaand, aangezien zij uitsluitend op dierproeven is gebaseerd. Voor een dergelijk advies is eerst gedegen onderzoek bij mensen nodig, specifiek gericht op deze vraag. We zijn wel van mening dat voorzichtigheid geboden is. Nachtwerk na borstkanker raden wij niet aan, maar er is niet voldoende bewijs om het te ver-

bieden. Ook in Denemarken lijken ze vooralsnog terughoudend te zijn met een advies. Op onze vraag hierover antwoordde dr. J. Hansen, onderzoeker Deense Kanker Stichting en tevens co-auteur van artikel Bonde et al.: *‘There is no hinder for a breast cancer patient to continue on shift work, but we do not recommend that.’* (persoonlijke mededeling, 6 februari 2012).¹²

Behoeftte aan advies

De behoefte aan een advies op dit gebied vanuit de praktijk is groot. Wat zouden wij nu aan de 47-jarige vrouw uit de casus adviseren? Om te beginnen zouden we haar basisrisico en prognose beter willen inschatten. Als de kans op terugkeer van borstkanker relatief groot is, is eventueel extra risico door nachtwerk gevaarlijker dan wanneer de prognose gunstig is; dan voegt nachtwerk mogelijk niet zoveel toe aan het toch al lage risico. De prognose van borstkanker wordt natuurlijk sterk beïnvloed door het stadium bij diagnose. Daarnaast spelen de behandeling van borstkanker en specifieke tumorkenmerken een rol. Ook weten we dat een gezond gewicht en lichaamsbeweging de prognose gunstig kunnen beïnvloeden.¹⁹ Daarnaast heeft een vrouw die borstkanker gehad heeft, alleen daarom al een twee- tot vijfmaal verhoogde kans op het opnieuw krijgen van de ziekte (in de andere borst).⁷ Dat risico is groter naarmate de leeftijd bij diagnose lager is en andere risicofactoren voor borstkanker aanwezig zijn.

Voorlopig dient terugkeer naar nachtwerk op individuele basis te worden besproken en zal samen met de werknemer, bedrijfsarts en werkgever naar een maatwerkoplossing moeten worden gezocht. Dit geldt dus ook voor de casus aan het begin van dit artikel. Naast het prognoseprofiel van de werknemer in kwestie kunnen er ook andere factoren meespelen bij een beslissing over het al dan niet terugkeren naar nachtwerk, bijvoorbeeld de aanwezigheid van langetermijneffecten van de behandeling van borstkanker (vermoeidheid, concentratieproblemen), zorgen bij de werknemer over het opnieuw krijgen van borstkanker, financiële aspecten (onregelmatigheidstoeslag), het plezier van nachtwerk, en of de werkgever zo veel mogelijk risico op opnieuw uitval van de werknemer wil voorkomen.

Voor de vrouw uit de casus lijkt het financiële aspect en het plezier in het werk sterk mee te wegen. Als haar prognoseprofiel gunstig is, zou ze kunnen terugkeren naar de nachtdienst, mits ze de nacontroles volgens protocol volgt en daarna deelneemt aan het bevolkingsonderzoek borstkanker. Ook is van belang om te kijken

welke risicofactoren van borstkanker in gunstige zin beïnvloed zouden kunnen worden. Er zijn immers aanwijzingen dat nachtwerkers gemiddeld een slechtere leefstijl zouden hebben (bijvoorbeeld vaker overgewicht ontwikkelen). Er is uiteraard geen garantie op het niet terugkeren van de ziekte. Maar door screening kan een recidief of borstkanker in de andere borst wel in een vroeg stadium opgespoord worden, zodat behandeling goed mogelijk is. Dit kan een eventueel aanwezige ongerustheid bij de vrouw doen verminderen of wegnemen.

In een tijd van schaarste aan personeel in de (nachtelijke) zorg kunnen werkgevers en collega's geneigd zijn om aan te sturen op terugkeer naar de nachtdienst. Toch is dit naar onze mening niet aan te raden en ligt de uiteindelijke keus primair bij haarzelf. Ook dient zij optimaal geïnformeerd te worden over haar kans op recidief en het krijgen van borstkanker in de andere borst. Informatie hierover is bijvoorbeeld beschikbaar via diverse websites (bijv. www.borstkanker.nl, www.kwf.nl, www.rivm.nl en voor nachtwerk www.nightingale-studie.nl), maar uiteraard kan men ook terecht bij de behandelend arts en huisarts.

ANDERE ADVIEZEN WEL MOGELIJK?

Nachtwerk is niet te vermijden, dus wat te doen als er wel een causaal verband blijkt te bestaan? Afhankelijk van welke aspecten van nachtwerk verantwoordelijk zijn voor een risicoverhoging, kan het roosterbeleid veranderen of zou een maximum gesteld kunnen worden aan het aantal nachten of aan het totaal aantal jaar dat iemand nachtwerk doet. Het weinige onderzoek dat tot nu toe gedaan is naar de effecten van bepaalde roostervormen, beperkt zich tot de invloed op bepaalde bloedwaarden op korte termijn. Een andere maatregel waar ook wel over wordt gesproken, is het aanpassen van de lichtbronnen in de werkomgeving of het toepassen van lichttherapie; ook hiervan is niets bekend over het effect op de gezondheid op lange termijn.

Deze maatregelen betreffen overigens alleen de vrouwelijke helft van de beroepsbevolking. Onder mannen is nog maar zeer weinig onderzoek gedaan naar de invloed van ploegendiensten/nachtwerk op de gezondheid op de lange termijn. Recent onderzoek rapporteert dat nachtwerk een verhoogde kans op verschillende vormen van kanker bij mannen zou geven.²⁰ De opzet van deze studie heeft beperkingen en de bevindingen zouden in meerdere goed opgezette studies uit verschillende landen bevestigd moeten worden, voordat aan maatregelen zoals screening voor

prostaat- of darmkamer gedacht kan worden.

Ook hebben we het hier alleen over borstkanker gehad, terwijl nachtwerk tevens de kans op andere vormen van kanker en op andere ziekten, zoals hart- en vaatziekten, zou kunnen verhogen. Desalniettemin zou meer gezondheidswinst behaald kunnen worden door werknemers te stimuleren tot een gezonde leefstijl, dan met maatregelen als gevolg van een effect van nachtwerk op borstkanker en andere ziekten. In het bijzonder geldt dit voor nachtwerkers. Voor diverse leefstijlfactoren, waaronder een gezond gewicht, is momenteel overtuigender aangetoond dat zij de kans op borstkanker en vele andere aandoeningen gunstig beïnvloeden dan voor het beperken van nachtwerk.

LITERATUUR

- 1 Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1065-1066.
- 2 Mediavilla MD, Sanchez-Barcelo EJ, Tan DX, et al. Basic mechanisms involved in the anti-cancer effects of melatonin. *Curr Med Chem* 2010; 17: 4462-4481.
- 3 Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, et al. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Med Hypotheses* 2011; 77: 430-436.
- 4 Erren TC, Falaturi P, Morfeld P, et al. Shift work and cancer: risk, compensation, challenges. *BMJ* 2009; 339: b3430.
- 5 Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1563-1568.
- 6 Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, et al. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2006; 17: 108-111.
- 7 Rookus MA, Mooij TM, Leeuwen FE van. Risicofactoren van mammacarcinoom. In: Wobbes Th, Nortier JWR, Koning CCE (red.), *Handboek Mammacarcinoom*. Utrecht: De Tijdstroom, 2007.
- 8 Pronk A, Ji B-T, Shu X-O, et al. Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 953-959.
- 9 Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, et al. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2023-2032.
- 10 Hansen J. Risk of breast cancer after night- and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark. *Cancer causes & control: CCC* 2006; 17: 531-537.
- 11 Kolstad HA. Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers – a critical review of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health* 2008; 34: 5-22.
- 12 Bonde JP, Hansen J, Kolstad HA, et al. Work at night and breast cancer – report on evidence-based options for preventive actions. *Scand J Work Environ Health* 2012; 38: 380-390.
- 13 Kamdar BB, Tergas AI, Mateen FJ, et al. Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138: 291-301.
- 14 Jia Y, Lu Y, Wu K, et al. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 197-206.
- 15 Ijaz SI, Verbeek J, Seidler A, et al. Night-shift work and

- breast cancer – a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2013 doi:10.5271/sjweh.3371.
- 16 Gezondheidsraad rapport: Nachtwerk en borstkanker: een oorzakelijk verband? Den Haag: Gezondheidsraad, 2006.
- 17 RIVM rapport 340001002/2011: Nachtwerk en Gezondheidseffecten, een literatuur update.
- 18 NCvB rapport, 2012: Beroepsziekte in cijfers. Amsterdam: NCvB, 2012.
- 19 Ligibel J. Lifestyle factors in cancer survivorship. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3697-3704.
- 20 Parent ME, El-Zein M, Rousseau MC, et al. Night work and the risk of cancer among men. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 751-759.

COMMENTAAR

Op zoek naar veilig en gezond werken in de nachtdienst

Teake Pal

In 2002 werd in dit tijdschrift aandacht besteed aan de dilemma's voor een bedrijfsarts in de advisering rond het onderwerp borstkanker en nachtdienst.¹ Na diverse nieuwe observationele studies, de nodige meta-analyses en systematische reviews lijken zij meer dan 10 jaar later nog onverminderd aanwezig getuige de casusbespreking van Pijpe et al.² Dat heeft alles te maken met de aanhoudende discussie over de kwaliteit van het bewijs voor het bestaan van een (causale) relatie op basis van het verrichte epidemiologisch onderzoek. Na de meest recente meta-analyse komen ook Ijaz et al.³ tot de conclusie dat er door de verschillen in studieopzet onvoldoende bewijs is voor de relatie tussen nachtdienst en borstkanker, maar dat om dezelfde reden het verband ook niet uitgesloten kan worden. Met anderen stellen ook zij dat de achilleshiel van het uitgevoerde epidemiologisch onderzoek het vaststellen van de daadwerkelijke blootstelling is.

In het zoeken naar een verklaring voor een toename van de kans op borstkanker door het werken in de nachtdienst speelt de melatoninehypothese een belangrijke rol.^{4,5} Niet alleen dierexperimenteel, maar ook epidemiologisch onderzoek geeft steun aan de veronderstelling dat verstoring van de bioritmiek door 'light at night' leidt tot minder nachtelijke melatoninesecretie en hiermee verbonden oncostatische werking.^{6,7}

Raciale verschillen in gevoeligheid voor deze daling tijdens de nachtdienst zouden kunnen verklaren waarom Pronk et al.⁸ in hun prospectieve cohortstudie geen verhoogd risico zagen bij Chinese vrouwen die in nachtdienst werkten.⁹ Naast zorgvuldige registratie van de wijze waarop men in de nachtdienst werkt – aantal jaren, roostertype (permanent, wisseldienst, cyclus-

duur, wijze van rotatie) – als proxy voor de mate van blootstelling aan verstoring van de circadiane ritmen, pleiten deze bevindingen dan ook voor toepassing van indicator(en) van de daadwerkelijke inwendige blootstelling in nieuw op te zetten epidemiologisch onderzoek.⁴

Pijpe et al.² wekken na hun bespreking van de literatuur de indruk nog allerminst overtuigd te zijn dat werken in de nachtdienst het risico op borstkanker verhoogd en werpen een groot aantal onderzoeksvragen op. De inmiddels in Nederland gestarte Nightingale-studie zou hierop het antwoord moeten geven en gesignaleerde methodologische beperkingen van eerder onderzoek ondervangen. Het gaat om een prospectief onderzoek in een cohort waar bijna 60.000 vrouwelijke verpleegkundigen aan meedoen. Zij hebben zich aangemeld na een oproep. De respons zou nu ongeveer 50% bedragen. Een flinke mate van non-respons die direct vragen oproept over de representativiteit. Gegevens over de nachtdienstblootstelling worden verzameld aan de hand van een vragenlijst, die hopelijk ook inzicht geeft in het chronotype en klachten die duiden op verminderde tolerantie voor de ploegendienst. Bij een deel van de vrouwen bestaat de mogelijkheid tot uitvoering van genetisch onderzoek op verhoogde gevoeligheid. Uit de informatie over de onderzoeksoepzet kan ik niet opmaken of er getracht wordt met andere indicatoren een indruk te krijgen van de inwendige blootstelling. Zo niet dan lijkt mij dat een gemiste kans om een belangrijke dimensie toe te voegen aan een onderzoek dat in andere opzichten toch ook weer veel overeenkomsten heeft met eerder uitgevoerde prospectieve studies en zeker niet een beduidend

groter cohort betreft. Het is dan ook maar de vraag of met deze studie nu wel aan alle onduidelijkheid een eind komt.

In de advisering over de casus blijven Pijpe et al.² in feite op twee gedachten hinken. Ze vinden dat het NCvB te ver gaat in het overnemen van het advies van Bonde et al.,¹⁰ die stellen dat werknemers die borstkanker hebben of hebben gehad, geadviseerd zou moeten worden om niet langer in de nachtdienst te werken. Pijpe et al.² zijn wel van mening dat voorzichtigheid geboden is en nachtdienst na borstkanker niet aangeraden wordt, maar er onvoldoende bewijs is om het te verbieden. Dat laatste stellen noch Bonde et al.¹⁰ noch het NCvB. Het betreft een advies en het staat de betreffende werknemer vrij dit al dan niet op te volgen. De door Pijpe et al.² aangehaalde reactie van Hansen komt in feite op hetzelfde neer. We raden terugkeer niet aan, maar zien geen belemmering voor terugkeer in de ploegendienst. Je vraagt je bij deze bijna semantische discussie wel af wat de verpleegkundige in de casus nu met deze dubbelzinnige wijze van advisering moet. Wat wordt het antwoord op haar vraag: Wat zou u in mijn situatie doen?

De workshop in Kopenhagen (oktober 2011) waar Bonde et al.¹⁰ verslag van uitbrengen, had tot doel een samenvatting te geven van het beschikbare epidemiologische en experimentele bewijs en te komen met aanbevelingen voor de preventie van het effect van nachtdienst op borstkanker. Uitgaande van handhaving van de IARC-conclusie,¹¹ dat ploegendienst die leidt tot verstoring van de circadiane ritmiek als waarschijnlijk kankerwekkend gezien moet worden, bepleiten Bonde et al.¹⁰ toepassing van kortcyclische (maximaal twee aaneengesloten nachtdiensten) voorwaarts (o-mi-na) roterende roosters. Permanente nachtdienst is alleen mogelijk wanneer gedurende de vrije dagen oriëntatie op een nachtdienst-ritme mogelijk is. Het is de vraag of dit het geval is bij nachtdienstverpleegkundigen met bijvoorbeeld een gezin. Ze bepleiten verder aanpassing in de lichtintensiteit tijdens de nachtdienst ter preventie van ritmiekverstoring.

Werken in de nachtdienst zal altijd noodzakelijk blijven en een beroep doen op de inzet van een groot aantal mensen. Om de nadelige gezondheidseffecten zo veel mogelijk te beperken zal

toekomstig onderzoek zich moeten richten op de evaluatie van interventies, waarmee men probeert verstoring van de circadiane ritmiek te voorkomen. Dat heeft, wat mij betreft, prioriteit boven het opnieuw starten van een grootschalig cohortonderzoek voor een nieuwe poging tot betere beantwoording van een causaliteitsvraag, of de opzet van deze prospectieve studie zou ons tevens inzicht moeten verschaffen in het effect van bepaalde interventies. Ik betwijfel echter of dit laatste het geval is.

OVER DE AUTEUR

Dr. T.M. Pal is klinisch arbeidsgeneeskundige bij het NCvB/Coronel Instituut/AMC.

CORRESPONDENTIEADRES

E-mail: t.m.pal@amc.uva.nl.

LITERATUUR

1. Laan G van der, Pal TM, Weel ANH. Dilemma voor de bedrijfsarts. Nachtdienst en mammacarcinoom. Reden tot interventie? Tijdschr Bedrijfs Verzekeringsgeneeskd 2002; 10: 222-224.
2. Pijpe A, Rookus M, Bruinvels DJ. Nachtwerk na borstkanker: verstandig of niet? Evidence over nachtwerk en de kans op (terugkeer van) borstkanker. Tijdschr Bedrijfs Verzekeringsgeneeskd 2013; 21: 345-350.
3. Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, et al. Night-shift and breast cancer – a systematic review and meta-analysis. Scand J Work Environ Health 2013; doi:10.5271/sjweh.3371.
4. Costa G, Haus E, Stevens R. Shift work and cancer. Considerations on rationale, mechanisms and epidemiology. Scand J Work Environ Health 2010; 36: 163-179.
5. Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, et al. Hypotheses for mechanisms linking shift work and cancer. Med Hypotheses 2011; 77: 430-436.
6. Schernhammer ES, Berrino F, Krogh V, et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 898-905.
7. Peplonska B, Bukowska A, Gromadzinska J, et al. Night shift work characteristics and 6-sulfatoxymelatonin (MT6s) in rotating night shift nurses and midwives. Occup Environ Med 2012; 69: 339-346.
8. Pronk A, Ji B-T, Shu X-O, et al. Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women. Am J Epidemiol 2010; 171: 953-959.
9. Bhatti P, Mirick DK, Davis S. Racial differences in the association between night shift work and melatonin levels among women. Am J Epidemiol 2013; 177: 388-393.
10. Bonde JP, Hansen J, Kolstad HA, et al. Work at night and breast cancer. Report on evidence based options for preventive actions. Scand J Work Environ Health 2012; 38: 380-390.
11. Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of shift work painting and fire fighting. Lancet Oncol 2007; 8: 1065-1066.