

Borstkanker en Ploegendienst

Verlag van de bijeenkomst van de Contactgroep Gezondheid en Chemie (CGC) en de Nederlandse Vereniging voor Arbeidshygiëne (NVvA), 12 november 2009

Peter Priem¹

Programma

Tjabe Smid, VU Medisch Centrum / EMGO+:
Borstkanker en nachtwerk: een introductie

Roel Vermeulen, IRAS / UMC Utrecht:
De IARC-evaluatie

Toine Schoutens, SOLG / Davita NL BV:
Licht en donker

Teus Brand, NCvB / KLM Health Services:
De visie van het NCvB

Inleiding

De voorbije jaren is de relatie tussen borstkanker en ploegendienst/nachtwerk met de regelmaat van een klok aan de orde geweest in de media o.a. door de toewijzing van een schadevergoeding aan Deense vrouwen met borstkanker gevolgd door een oproep van het FNV aan haar vrouwelijke leden met borstkanker om zich te melden bij het bureau beroepsziekten. Tijdens deze themamiddag werd het onderwerp voor eerst omstandig epidemiologisch ingeleid, werd de IARC-evaluatie van de relatie borstkanker en ploegendienst toegelicht, werd ingegaan op de relatie tussen blootstelling aan licht/donker en de slaap/waakproblemen bij mensen in ploegen- of nachtwerk en het effect van chronotherapie hierop om ten slotte stil te staan bij de rol en visie van het NCvB. Deze boeiende thematiek werd afgesloten met een interessante paneldiscussie.

Borstkanker en nachtwerk: een inleiding

Tjabe Smid, bijzonder hoogleraar arbeidsomstandigheden bij het VU Medisch Centrum, tevens werkzaam bij het Interfacultaire EMGO+ (Institute for Health and Care Research) leidde de thematiek in aan de hand van een aantal kerncijfers. De incidentie van borstkanker neemt toe in NL met 2 pieken (1990: screening van 50 – 70 jarigen / 1997: screening van 50 – 75 jarigen). De sterfte neemt af. De nationale enquête arbeidsomstandigheden (TNO 2008) toont aan dat 10% der werknemers in Nederland regelmatig ploegendienst draait, regelmatig avond- en nachtwerk is dubbel zo frequent. Ploegendienst vindt men vooral in de gezondheidszorg (op evenredige wijze bij mannen en vrouwen), avond- en nachtwerk voornamelijk in de horeca (iets meer bij mannen). In absolute aantallen werken ongeveer 300.000 Nederlandse vrou-

wen in de nachtploeg.

Het NCvB identificeerde in 2009 een aantal bekende risicofactoren voor borstkanker, daarbij ook meer dan 20 jaar nachtdienst (relatief risico stijgt met 50 %). Reeds in 2006 bracht de gezondheidsraad een advies uit dienaangaande op basis van studies bij verplegend en cabinepersoneel: er is sprake van een verband tussen langdurig nachtwerk en borstkanker maar er is vooralsnog onvoldoende grond om dit verband als oorzakelijk te bestempelen.

Ook het IARC deed haar onderzoek in 2007 en kwam tot de conclusie dat ploegendienst / nachtwerk mogelijks carcinogeen is voor de mens (2A) eveneens gebaseerd op onderzoek bij verpleegkundigen en cabinepersoneel EN dierenproeven. Als antwoord op een aantal Tweede Kamervragen vond de overheid in 2008 extra maatregelen niet nodig, maar verder onderzoek werd opgevolgd.

In 2008 werd vervolgens in Denemarken bij 38 op 75 gevallen van borstkanker langdurig nachtwerk (> 15 jaar) als oorzaak erkend, bij afwezigheid van andere (meer waarschijnlijke) oorzaken en in het kader van de Deense sociale verzekering vergoed in 2009.

Sindsdien bereidt het FNV schadeclaimprocedures voor en werd een publicatie uitgebracht met als titel "kleine uurtjes, grote risico's".

Sindsdien heeft ook de overheid hernieuwde aandacht gevraagd voor deze problematiek.

De IARC-Evaluatie

Roel Vermeulen, assistant professor bij het IRAS (Institute for Risk Assessment Sciences) en tevens verbonden aan het Imperial College of London en het Julius Centrum bij het UMC Utrecht, lichtte vervolgens het IARC-onderzoek toe. Het IARC-evaluatieraamwerk werd geschetst. De wegging gebeurt op basis van een combinatie van gegevens over kanker bij mensen, kanker bij experimentele dierenproeven en mechanistische en ander relevante gegevens. Zowel bij humane als dierstudies worden gegevens gecatalogeerd in termen van voldoende bewijs, beperkt bewijs, onvoldoende bewijs of bewijs suggestief voor een afwezige link met carcinogeniciteit. De mechanistische en ander relevante gegevens worden ofwel als zwak, sterk of matig beoordeeld. Daarenboven wordt de vraag gesteld naar de waarschijnlijkheid dat het mechanisme plausibel is bij de mens. Het invoeren van deze gegevens in het raamwerk levert uiteindelijk categorieën 1, 2A, 2B, 3 & 4 op. De kwaliteit van de mechanistische gegevens wordt vooral van belang wanneer humane gegevens niet tot een conclusie leiden. Vervolgens werd een overzicht gegeven van de gegevens die

¹ HSE Competence Centre Solvay NV; email: peter.priem@solvay.com

gewogen werden in 2007. Inmiddels was gebleken dat 15 tot 20% van de beroepsbevolking in Europa en de Verenigde Staten tijdens ploegendienst met nachturen (tussen 6 PM en 7 AM) werd geconfronteerd, borstkanker de meest gediagnosticeerde kanker is geworden en dat het risico weliswaar tot een vijfvoud kan variëren maar overall stijgend is, vooral in geïndustrialiseerde landen. Deze studies betroffen vaak verpleegkundigen maar ook talrijke andere sectoren. Voor talrijke verstorende factoren werd gecorrigeerd maar wellicht niet voor alle (bv. reproductieve factoren).

Uiteindelijk werd in 6 tot 8 studies een verhoogd risico van $\geq 50\%$ aangetoond bij ploegendiensten in verschillende regio's. Bij vrouwelijk cabinepersoneel werd ook er een verhoogd risico vastgesteld op basis van verstoring van het bioritme door het overvliegen van verschillende tijdszones. Niettemin vertonen deze studies beperkingen: meestal is ploegendienst niet consistent gedefinieerd, gaat het nog steeds om een beperkt aantal studies, is er geen duidelijke dosis-responsrelatie vastgesteld. Vaak is maar op één beroep gefocust. Een overzicht van dierexperimenten waarbij storing van het bioritme werd geïnduceerd werd gepresenteerd: 40 van de 51 studies waren goed onderbouwd onder meer door correctie voor confounders, en op basis van tumor-transplantatiestudies.

Tenslotte werden de mechanistische data overschouwd: bij shiftwork is de melatonine-productie verstoord. Dit zou inwerken op enerzijds de circadiane regulatie van oncostatische genen en anderzijds op de immunologische weerstand.

Tevens zou melatonine een anti-proliferatieve en anti-oxidatieve werking vertonen.

Op basis van deze gegevens werden in het IARC-proces de humane studies als "beperkt" geëvalueerd, de dierenstudies als "voldoende bewijs" en de mechanistische data als "sterk" waarbij de werkzaamheid van het mechanisme als hoogst plausibel werd gewogen bij de mens. Gebruikmakend van het evaluatieschema kwam men uit op een 2A evaluatie: probably carcinogenic to humans.

Desalniettemin blijven er behoorlijke hiaten in onze kennis. Vaak is de expositie aan ploegendienst niet goed gedefinieerd (type van shift, snelheid en richting van shiftverandering), wat is de ondergrens van de expositie in termen van frequentie en duur. Wat weten we over mogelijks kwetsbare populaties? Over mogelijke inductie/promotie via andere factoren, over mogelijke andere targetorganen: prostaat (verstoring hormonale systeem), Non-Hodgkin lymfoom (verstoring immunologisch systeem)?

Cardinaal is dus eigenlijk de vraag hoe men aan exposure assessment doet: welk van de verschillende blootstellingsregimes vertoont er de meeste verstoring van het circadiane ritme? De volgende generatie van studies zal een en ander moeten kwantificeren en kwalificeren: bv. gevoeligheid (genetische polymorfismen, slaapgewoontes, tijdstip van maaltijden, diurnale voorkeur e.d.), bv. blootstelling (aantal dagen van shiftwerk per maand/jaar), bv. interne dosis (shift type, richting & snelheid, continuïteit van rotatie, rustperiodes, start- en stoptijden) eventueel leidend tot een biologische, effectieve dosis of tot een effect (borst, prostaat, colonkanker, Non-Hodgkin lymfoom). Een aantal nieuwe studies zijn aangevat, rekening

houdend met deze vereisten, zowel in Europese landen als in de Verenigde Staten en Canada. Sommige vertrekken van dezelfde blootstellingsgroep maar met meer gedetailleerde vragenlijsten, andere bestuderen nieuwe targets (bv. klokgenen in genetische studies). Nog andere zijn prospectieve studies (UK, Nederland en Canada).

Licht en donker

Toine Schoutens, van de Stichting Onderzoek Licht en Gezondheid (SOLG) en Davita Nederland BV, beide in Eindhoven had het uitgebreid over de effecten van licht en donker op het oog, op de biologische klok en op de productie van melatonine, op het risico van ongevallen en fouten bv. tijdens ploegendienst.

Het blijkt dat met toenemende leeftijd men meer licht nodig heeft: licht zorgt immers voor een sturing van onze biologische klok.

Ook het reizen doorheen tijdzones verstoort ons dag-nachtritme en kan worden beschouwd als een kortdurende nachtdienst. Voor een en ander bestaat er tegenwoordig lichttherapie (chronotherapie): dit licht is gezuiverd van UV- en IR-licht. Hoe meer rood licht des te minder efficiënt, hoe meer blauw licht des te efficiënter de melatonineproductie onderdrukt wordt. Lichttherapie kan ook succesvol gebruikt worden in het temperen en/of voorkomen van de effecten van jetlag: zo is de Nederlandse Olympische ploeg in 2008 zo goed als zonder jetlag in Peking aangekomen dankzij aangepaste lichttherapie. Bijkomende toepassingen zijn behandeling met licht voor winterdepressies. Lichttherapie zou ook nuttig kunnen zijn in de strijd tegen diabetes en obesitas. Zo zou lichttherapie ook aangewend kunnen worden om de nefaste gevolgen van nachtdienst te temperen (weliswaar alleen tijdens het voorwaarts roteren) eventueel door het gebruik van dynamische lichtinstallaties gestuurd door de gegevens van het dienstrooster. Lichttherapie is inmiddels ook gestandaardiseerd (NEN 12464).

Andere toepassingen zijn lichttherapie in neonatale units, verkeerscentrales en energiecentrales.

Tevens bestaat er een rode zonnebril. Op die manier wordt de melatoninehuishouding niet onderdrukt bij het dragen ervan.

De visie van het NCvB

Tot slot gaf Teus Brand, klinisch arbeidsgeneeskundige bij het NCvB de visie weer van het NCvB.

Reeds in 2002 werd door het NCvB in haar signaleringsrapport gealarmeerd voor het mogelijk verband tussen ploegen- en nachtdienst en borstkanker. Verder was het NCvB betrokken bij de redactie van het rapport van de gezondheidsraad alsook bij een publicatie in het TVB.

Na de FNV-oproep begin 2009 produceerde het NCvB een Fact Sheet om de talrijke vragen van bedrijfsartsen en media met antwoorden te ondervangen. Reeds in het verleden werd nachtarbeid als mogelijks nefast voor de gezondheid geduid (Heijermans (1908), ICOH-Congres in Milan (1906)).

Ook de mijnwerkersnystagmus werd gezien als een voorbeeld van het negatieve effect van "nachtarbeid".

Teus Brand gaf een overzicht van de beroepsziekten veroorzaakt door ploegdienst. Er is een verhoogd relatief risico voor maagulcus, hart- en vaatziekten, borstkanker, baarmoederhalskanker. Men vermoedt tevens een relatie met darm- en prostaatkanker, diabetes, hypothyroidie en mogelijk ook depressie.

Teus Brand sprak verder ook over het "Shift Work Maladaptation"-Syndroom gekenmerkt door slaapproblemen, agitatie en vermoeidheid, maagdarmlachten en verminderd prestatievermogen. Ploegdienst heeft tevens een effect op zwangerschap: meer spontane abortus, afname van de fertiliteit, vermindering van het geboortegewicht en een hoger aantal vroeggeboorten. Het "Shift Work Maladaptation"-Syndroom is een gevolg van desynchronisatie vergelijkbaar met de problemen bij jetlag en zomer/wintertijdaanpassingen wegens ontbreken van "Zeitgebers". Eén en ander treedt meer op bij oudere leeftijd en wordt tevens in verband gebracht met endogene depressie. Het NCvB heeft dienaangaande aanbevelingen geformuleerd met name hoe gezond ouder worden in de ploegdienst (roosterkeuze, rotatie, periodiek onderzoek ploegdienst met betrekking tot risicofactoren).

Tenslotte werd de NCvB-Fact Sheet nog eens tegen het licht gehouden met Q & A's, opgelijste risico- en beschermende factoren en aandacht voor lacunes in de kennis (drempelwaarde, latentieperiode). Een lans werd gebroken voor het ontwikkelen van een richtlijn voor ploegdienst: bij één op de 3 werknemers zou ploegdienst een rol spelen in de ontwikkeling van borstkanker (attributief risico).

Discussie

Nadien ontsprong zich een levendige discussie over hoe de blootstelling aan "ploegdienst" te beperken door de blootsteldingsduur en/of intensiteit te beperken, over de haalbaarheid van risicoreductie versus bronaanpassing i.c. wegingen van ploegdienst in horeca en gezondheidszorg, over het belang van predispositie (avondmensen versus ochtendmensen, de rol van voedingspatronen en vetzuursamenstelling in de maagdarmlachten of -kanker gerelateerd aan ploegdienst e.d.).

Tot slot werd de vraag gesteld over de omgang van de bedrijfsarts met dit additionele risico van ploegenarbeid, zeker ten aanzien van zakelijke overwegingen bij het individu indien een ontheffing van ploegenarbeid op medische gronden aanleiding kan geven tot inkomensverlies en risico op jobverlies.

Bronnen

<http://monographs.iarc.fr/>
<http://www.davita.nl/>
<http://www.solg.nl/>
<http://www.beroepsziekten.nl/print/291>
<http://www.beroepsziekten.nl/datafiles/signaleringsrapport%202002.pdf>
<http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/nachtwerk-en-borstkanker-een-oorzakelijk-verband>
<http://oncology.thelancet.com/>: vol 8 december 2007

Carcinogenicity of shift-work, painting and fire-fighting (K. Straif et alii)

Mission the dark, health effects of light pollution Environmental Health Perspectives Volume 117 / Number 1 / January 2009

Melatonin, sleep disturbance and cancer risk Blask DE. Sleep Med Rev. 2009 Aug; 13(4):257-64. Epub 2008 Dec 17

Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women Viswanathan AN, Schernhammer ES. Cancer Lett. 2009 Aug 18;281(1):1-7. Epub 2008 Dec 12

Twenty-four-hour light exposure and melatonin levels among shift workers Borugian MJ, Gallagher RP, Friesen MC, Switzer TF, Aronson KJ J Occup Environ Med. 2005 Dec;47(12):1268-75

Role of melatonin in the epigenetic regulation of breast cancer Ahmet Korkmaz, Emilio J. Sanchez-Barcelo Dun-Xian Tan, Russel J. Reiter Breast Cancer Res Treat (2009) 115:13-27

Risk of breast cancer after night- and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark Johnni Hansen Cancer Causes Control (2006) 17:531-537

Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review Björn Lemmer Chronobiology International, 26(6): 1019-1068, (2009)

Is light-at-night a health risk factor of a health risk predictor? Thomas Kantermann and Till Roenneberg Chronobiology International, 26(6): 1069-1074, (2009)

Light intensity exposure, sleep duration, physical activity, and biomarkers of melatonin among rotating shift nurses Anne Grundy, Maria Sanchez, Harriet Richardson, Joan Tranmer, Marilyn Borugian, Charles H. Graham, and Kristan J. Aronson Chronobiology International, 26(7): 1443-1461, (2009)

The circadian clock gene PER1 suppresses cancer cell proliferation and tumor growth at specific times of day Xiaoming Yang, Patricia A. Wood, Christine M. Ansell, Dinah Faith T. Quiton, Eun-Yeong Oh, Jovelyn Du-Quiton, and William J.M. Hrushesky Chronobiology International, 26(7): 1323-1339, (2009)

Age-Dependent alterations in human PER2 levels after early morning blue light exposure Corinne Jud, Sylvie Chappuis, Victoria L. Revell, Tracey L. Sletten, Dirk-Jan Saaltink, Christian Cajochen, Debra J. Skene, and Urs Albrecht Chronobiology International, 26(7): 1462-1469, (2009)

Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle Scott Davis, Dana K. Mirick Cancer Causes Control (2006) 17:539-545