

---

# Nachtwerk en borstkanker: een oorzakelijk verband?

---





Aan de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

---

Onderwerp : Aanbieding advies 'Nachtwerk en borstkanker: een oorzakelijk verband?'  
Uw kenmerk : A&G/W&B/04 53184  
Ons kenmerk : U-723/DC/798-D  
Bijlagen : 1  
Datum : 29 juni 2006

Mijnheer de staatssecretaris,

Graag bied ik hierbij het advies 'Nachtwerk en borstkanker: een oorzakelijk verband?' aan. In juli van 2004 verzocht uw ministerie de Gezondheidsraad zich te buigen over de mogelijke relatie tussen nachtwerk en borstkanker. De vraag was om de stand van kennis in kaart te brengen, en na te gaan of die aanleiding geeft tot verder onderzoek.

Het advies waarin die vragen worden beantwoord is opgesteld door de Beraadsgroep Gezondheid en Omgeving, die voor deze gelegenheid optrad als commissie. Ook zijn externe deskundigen geraadpleegd. De Beraadsgroep Geneeskunde toetste het resultaat.

De commissie concludeert dat er een verband te zien is tussen het langdurig (tientallen jaren) verrichten van nachtwerk en het vaker optreden van borstkanker. Op grond van de op dit moment beschikbare gegevens kan niet geconcludeerd worden dat borstkanker ook wordt veroorzaakt door het nachtwerk. Ook ontbreekt vooralsnog bewijs voor een mechanisme dat het gevonden verband zou kunnen verklaren. Daarom doet de commissie aanbevelingen voor verder onderzoek.

De onderzoeksresultaten vormen naar het oordeel van de commissie op dit moment geen basis om naast het huidige screeningsprogramma op borstkanker speciale maatregelen aan te bevelen voor vrouwen die langdurig nachtwerk verrichten. Mochten uit nieuwe goed onderbouwde onderzoeksresultaten aanwijzingen komen voor een oorzakelijk verband, dan kan worden bezien welke gerichte maatregelen te adviseren zijn.

Tenslotte merkt de commissie op dat er aanwijzingen zijn voor een verband tussen nachtwerk en andere gezondheidsrisico's. De commissie beveelt daarom aan om het onderzoek naar de effecten van nachtwerk te verbreden, en het niet te beperken tot borstkanker.

---

Bezoekadres  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 74 73  
E-mail: d.coenen@gr.nl

Postadres  
Postbus 16052  
2500 BB Den Haag  
Telefax (070) 340 75 23  
www.gr.nl



Onderwerp : Aanbieding advies 'Nachtwerk en borstkanker: een oorzakelijk verband?'  
Ons kenmerk : U-723/DC/798-D  
Pagina : 2  
Datum : 29 juni 2006

---

Ik heb dit advies vandaag ook toegezonden aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid en de staatssecretaris van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieu, zodat zij eveneens kennis kunnen nemen van de inhoud.

Hoogachtend,

prof. dr JA Knottnerus

---

Bezoekadres  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 74 73  
E-mail: [d.coenen@gr.nl](mailto:d.coenen@gr.nl)

Postadres  
Postbus 16052  
2500 BB Den Haag  
Telefax (070) 340 75 23  
[www.gr.nl](http://www.gr.nl)

---

# **Nachtwerk en borstkanker: een oorzakelijk verband?**

---

---

aan:

de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

---

Nr 2006/15, Den Haag, 29 juni 2006

---

---

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

---

U kunt het advies downloaden van [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Nachtwerk en borstkanker: een oorzakelijk verband? Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/15.

Preferred citation:  
Health Council of the Netherlands. Night work and breast cancer: a causal relationship? The Hague: Health Council of the Netherlands, 2006; publication no. 2006/15.

---

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

---

ISBN-10: 90-5549-610-3

ISBN-13: 978-90-5549-610-5

---

---

# Inhoud

---

---

Samenvatting 8

---

Executive summary 11

---

1 Inleiding 14

1.1 Adviesvraag 14

1.2 Werkwijze 15

1.3 Typen epidemiologisch onderzoek en gebruikte maten voor effecten 15

1.4 Opbouw van het advies 16

---

2 Bevindingen uit onderzoek 17

2.1 Incidentie van borstkanker 17

2.2 Epidemiologisch onderzoek naar een verband met nachtwerk 18

2.3 Mogelijke werkingsmechanismen 29

---

3 Beleidsimplicaties en verder onderzoek 35

3.1 Beleidsimplicaties 35

3.2 Verder onderzoek 36

---

4 Conclusies en aanbevelingen 39

---

Literatuur 41

---

---

|   |                      |
|---|----------------------|
|   | Bijlagen 45          |
| A | De adviesaanvraag 46 |
| B | De commissie 48      |

---

## Samenvatting

---

In 2002 heeft het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) in haar signaleringsrapport aandacht gevraagd voor de mogelijke relatie tussen nachtwerk en borstkanker bij vrouwen. De basis hiervoor was de publicatie in 2001 van een drietal arbeidsepidemiologische onderzoeken, waarin een verband zichtbaar werd tussen nachtwerk en het optreden van borstkanker. Naar aanleiding hiervan heeft de staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid de Gezondheidsraad gevraagd naar de stand van wetenschap, naar een oordeel over de relevantie van het onderwerp voor het beleid en naar aanbevelingen voor verder onderzoek.

### Relatie tussen nachtwerk en borstkanker

In 2005 werd een systematische review gepubliceerd van epidemiologische onderzoeken naar nachtwerk en borstkanker. Ook onderzoeken van cabinepersoneel in de luchtvaart werden hierin meegenomen. Daarnaast is in datzelfde jaar een Britse evaluatie verschenen over nachtwerk en borstkanker. De commissie maakt in dit advies mede gebruik van deze onderzoeken.

De uitgevoerde epidemiologische onderzoeken laten een verband zien tussen het verrichten van nachtwerk en een verhoogd voorkomen van borstkanker bij vrouwen. Of dit een oorzakelijk verband is, is onduidelijk. De twee meest informatieve onderzoeken, onder een grote groep vrouwelijke verpleegkundigen in de Verenigde Staten, geven aanwijzingen voor een verhoogd voorkomen van borstkanker na langdurige blootstelling aan nachtwerk. Na ten minste twintig à dertig

---

jaar nachtwerk kwam bij hen ongeveer anderhalf keer zo vaak borstkanker voor, in vergelijking met vrouwelijke verpleegkundigen die niet in nachtdienst werkten. De uitgevoerde onderzoeken kennen echter belangrijke beperkingen in de schatting van de blootstelling aan nachtwerk, namelijk in wat onder nachtwerk werd verstaan (welke uren), hoe de hoeveelheid is vastgesteld (werkelijk aantal nachten en/of uren in een bepaalde tijd) en hoe de nachtwerkers in de onderzoeksgroepen zijn vertegenwoordigd (mogelijk nachtwerkers aanwezig in de controle groep).

Op basis van de beoordeling van de epidemiologische onderzoeksgegevens concludeert de commissie dat een verband is gevonden tussen het langdurig verrichten van nachtwerk en het vaker optreden van borstkanker bij vrouwen. Op grond van de op dit moment beschikbare gegevens kan niet geconcludeerd worden dat het om een oorzakelijk verband gaat.

### Mogelijke werkingsmechanismen

Een werkingsmechanisme dat ten grondslag ligt aan een eventueel oorzakelijk verband tussen nachtwerk borstkanker is niet geïdentificeerd. Wel zou een chronische verstoring van het dag- en nachtritme invloed kunnen hebben op de productie van melatonine, een hormoon dat betrokken is bij het slaappatroon. Een verstoorde melatonineproductie wordt in verband gebracht met het optreden van borstkanker. Bevestigd is dit echter niet. Ook andere factoren die een circadiaan ritme vertonen (componenten van het immuunsysteem, genen die het dag- en nachtritme sturen) zouden door nachtwerk beïnvloed kunnen worden. Dit zou nader onderzocht dienen te worden.

### Verder onderzoek

De commissie vindt dat het in de onderzoeken gevonden verband tussen het verrichten van langdurig nachtwerk en het vaker optreden van borstkanker aandacht verdient. Die aandacht is mede gerechtvaardigd gezien de hoge incidentie van borstkanker bij vrouwen in Nederland. Daarnaast zijn ook de verwachte toename van de arbeidsduur (de noodzaak tot doorwerken op een hogere leeftijd), de groter wordende participatie van vrouwen in het arbeidsproces en het toenemend werken in nachtdiensten dat daarmee gepaard gaat, van belang. Daarom adviseert de commissie nader onderzoek, zowel epidemiologisch onderzoek als onderzoek naar een mogelijk werkingsmechanisme. Zij raadt aan daarbij zoveel mogelijk aan te sluiten bij (inter)nationaal onderzoek.

---

## Beleidsimplicaties

In Nederland is voor vrouwen in de leeftijdsgroep van 50 tot 75 jaar het reguliere bevolkingsonderzoek naar borstkanker beschikbaar (eens per twee jaar). De onderzoeksresultaten vormen naar het oordeel van de commissie op dit moment geen basis om naast het huidige screeningsprogramma op borstkanker speciale maatregelen aan te bevelen voor vrouwen die langdurig nachtwerk verrichten. Mochten uit nieuwe goed onderbouwde onderzoeksresultaten aanwijzingen komen voor een oorzakelijk verband, dan kan worden bezien welke gerichte maatregelen te adviseren zijn.

---

## Executive summary

Health Council of the Netherlands. Night work and breast cancer: a causal relationship? The Hague: Health Council of the Netherlands, 2006; publication no. 2006/15.

---

In its 2002 monitoring report, the Netherlands Centre for Occupational Diseases (NCvB) called attention to the possible relationship between night work and breast cancer in women. It was prompted to do so by the publication in 2001 of three occupational epidemiology studies revealing an association between night work and the occurrence of breast cancer. This in turn led the State Secretary of Social Affairs and Employment to request that the Health Council of the Netherlands provide a review of current knowledge on this topic, an opinion on its policy relevance and recommendations for further research.

### Relationship between night work and breast cancer

A systematic review of epidemiological studies on night work and breast cancer was published in 2005, which also included studies of airline flight attendants. That same year also saw the publication of a British assessment of night work and breast cancer. The Committee utilises these studies (among others) in this advisory report.

The epidemiological studies identify an association between the performance of night work and an increased incidence of breast cancer in women. Whether this is a causal relationship is unclear. The two most informative studies, conducted among a large group of female nurses in the United States, point to an increased incidence of breast cancer following long-term exposure to night work. Incidence of breast cancer was approximately one and a half times higher after at

---

least 20-30 years of night work than among female nurses who did not work at nights. However, the studies display significant limitations with regard to the estimation of exposure to night work. These relate to the definition of night work (i.e. what hours), how night work was quantified (actual number of nights and/or hours within a given time-frame) and how the night-workers have been represented in the study groups (possible presence of night-workers in the control group).

Based on an evaluation of the epidemiological research data, the Committee concludes that a relationship has been found between prolonged periods of night work and higher incidence of breast cancer in women. However, the currently available data do not warrant the conclusion that this is a causal relationship.

### Possible mechanisms

No mechanism has been identified that could explain a possible causal relationship between night work and breast cancer. A chronic disruption of the circadian rhythm could well have an effect on the production of melatonin, a hormone involved in the regulation of the sleep pattern. Disturbed melatonin secretion has been associated with the occurrence of breast cancer, though this has not been proven. Moreover, other factors that display a circadian rhythm (e.g. components of the immune system or genes that control the circadian rhythm) could equally be influenced by night work. Further research is required in this area.

### Further research

The Committee feels that attention needs to be focused on the relationship that has been identified in the studies between prolonged periods of night work and increased incidence of breast cancer. This attention is, in part, justified by the high incidence of breast cancer among women in the Netherlands. Other significant factors to be considered here are the anticipated increase in working time (i.e. the need to continue working to a later age), the growing participation of women in the workforce and the attendant increase in night-shift work. The Committee therefore recommends that further research be conducted, which should include both epidemiological studies and research into a possible mechanism. Wherever possible, this should draw on existing research at national and international level.

## Policy implications

Women in the Netherlands aged 50 to 75 years have access to regular population screening for breast cancer (once every two years). At present, the research findings do not, in the Committee's opinion, justify recommending special measures for women who perform night work for prolonged periods in addition to the current breast-cancer screening programme. If new, scientifically sound research findings were to produce evidence of a causal relationship then one could consider what specific measures need to be taken.

---

# Inleiding

---

## 1.1 Adviesvraag

In 2002 heeft het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) in haar signaleringsrapport aandacht gevraagd voor de mogelijke relatie tussen nachtwerk en borstkanker bij vrouwen.<sup>27</sup> Op basis van drie arbeidsepidemiologische onderzoeken uit 2001, waarin een samenhang zichtbaar is tussen nachtdienst en het voorkomen van mammacarcinoom,<sup>9,16,39</sup> schat het NCvB dat in Nederland een derde van het aantal gevallen van borstkanker bij vrouwen in ploegendienst (met nachtdienst als onderdeel daarvan) samenhangt met het werken in ploegendienst.

De staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid vraagt de Gezondheidsraad nu naar de stand van wetenschap, naar een oordeel over de relevantie van het onderwerp voor het beleid en naar aanbevelingen voor verder onderzoek. De adviesaanvraag is opgenomen in bijlage A. Op grond van deze adviesaanvraag worden in dit advies de volgende drie vragen beantwoord:

- 1 Wat is uit onderzoek bekend over de relatie tussen de blootstelling aan nachtwerk en de incidentie van borstkanker bij vrouwen die nachtwerk verrichten, en wat is bekend over het mechanisme dat daaraan ten grondslag ligt?
  - 2 Geven de onderzoeksresultaten op dit moment aanleiding voor het ontwikkelen van beleid?
  - 3 Welk aanvullend onderzoek is aan te bevelen om een eventuele relatie tussen nachtwerk en borstkanker verder onder de loep te nemen?
-

---

## 1.2 Werkwijze

De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft op 10 februari 2005 een aantal leden van de Beraadsgroep Gezondheid en Omgeving verzocht het advies voor te bereiden. De beraadsgroep fungeert voor dit advies als verantwoordelijke commissie. De samenstelling is te vinden in bijlage B. In die bijlage staat ook een overzicht van de deskundigen die de commissie voor dit advies heeft geraadpleegd.

Hoe is de commissie te werk gegaan? Ze heeft naar relevante publicaties gezocht in de gegevensbestanden *Pubmed* en *Toxline* in de periode 1995-2005. De gebruikte trefwoorden zijn *breast cancer* in combinatie met een of meer van de volgende woorden: *shift*, *night work*, *melatonin*, *cortisol*, *flight attendants*, *circadian rhythm*. Het laatste literatuuronderzoek is gedaan in februari 2006. Vervolgens heeft de commissie zich bij haar oordeelsvorming met name gebaseerd op de evaluatierapporten van Shuker en Harrison 2005<sup>41</sup> en Swerdlow 2003<sup>44</sup> en de overzichtsartikelen van Erren 2002,<sup>10</sup> Megdal e.a. 2005<sup>26</sup> en Schernhammer en Schulmeister 2004.<sup>36</sup>

---

## 1.3 Typen epidemiologisch onderzoek en gebruikte maten voor effecten

In dit advies worden resultaten besproken uit twee vormen van epidemiologisch onderzoek: het cohortonderzoek en het patiënt-controle-onderzoek.

In een cohortonderzoek worden in het blootgestelde en niet-blootgestelde subcohort de voorkomende gevallen van – in dit geval – borstkanker geïdentificeerd en gerelateerd aan de omvang van deze subcohort op tijdstip 0, of aan de in de subcohorten geaccumuleerde persoonstijd (de tijd dat personen aanwezig zijn en dus geobserveerd worden in een cohort) ‘at risk’.<sup>5</sup>

In een patiënt-controle-onderzoek gaat men uit van geïdentificeerde gevallen van – in dit geval – borstkanker (meestal in een dynamische populatie, waarin het aantal personen kan wijzigen als gevolg van geboorte, emigratie of immigratie) en wordt voor die gevallen nagegaan hoe groot de blootstelling was. Hetzelfde gebeurt bij een steekproef uit de rest van dezelfde (dynamische) populatie: de controlepersonen.<sup>5</sup>

Als maten om de sterkte van een verband aan te geven wordt gebruik gemaakt van: het relatieve risico (RR) en de odds ratio (OR). Het *relatieve risico* (RR) is een maat om het effect van de blootstelling weer te geven dat zichtbaar wordt in een cohortonderzoek. In dit advies wordt die maat gebruikt om de mogelijke

---

relatie tussen nachtwerk en borstkanker mee aan te geven. Het RR is de verhouding van de incidentie van borstkanker in een aan nachtwerk blootgestelde groep ten opzichte van de incidentie van borstkanker in een niet aan nachtwerk blootgestelde groep.<sup>5</sup> Het RR is hiermee de factor waarmee de kans op borstkanker toeneemt bij blootstelling aan nachtwerk. Een RR van 1,36 betekent bijvoorbeeld dat de incidentie in de blootgestelde groep 1,36 keer zo groot is als (of het risico 36 procent hoger is dan) in de niet-blootgestelde groep.

De *odds ratio* (OR) is een maat om niet het aantal gevallen van ziekte, maar de prevalentie van de blootstelling in de patiëntengroep te vergelijken met die in de controlegroep. Het is dan ook de uitkomst van patiënt-controle-onderzoek. Een OR wordt uitgedrukt als de verhouding tussen enerzijds het aantal blootgestelden en niet-blootgestelden onder de patiënten en anderzijds het aantal blootgestelden en niet-blootgestelden onder de mensen uit de controlegroep: zij die niet ziek zijn. Wanneer gekeken wordt naar ziekten met een lage incidentie (met als vuistregel dat die voorkomt bij minder dan 5 procent van de onderzoekspopulatie), dan geeft een OR in de regel een goede benadering geeft voor het relatieve risico.<sup>5</sup> Daarom wordt in dit advies de OR uit patiënt-controle-onderzoeken gebruikt als een alternatief voor het relatieve risico dat berekend wordt uit cohortonderzoek.

Tot slot is er nog de *gestandaardiseerde incidentieverhouding* (SIR, *standardised incidence ratio*). Die wordt gebruikt als maat voor het effect in de onderzoeken naar de incidentie van borstkanker waarbij de controlegroep de algemene populatie is.

---

#### 1.4 Opbouw van het advies

In hoofdstuk 2 gaat de commissie in op het mogelijke verband tussen nachtwerk en de incidentie van borstkanker bij vrouwen die nachtwerk verrichten en brengt zij de stand van wetenschap daarover in kaart. Ook het eventuele mechanisme wordt besproken. Daarmee is de eerste adviesvraag beantwoord. In hoofdstuk 3 wordt een oordeel gegeven over de relevantie van de bevindingen voor het beleid. Tevens worden aanbevelingen gedaan voor aanvullend onderzoek. Daarmee zijn de tweede en derde adviesvraag beantwoord. In het afsluitende hoofdstuk staan de conclusies en aanbevelingen nog eens bij elkaar.

---

## Bevindingen uit onderzoek

---

Wat is uit wetenschappelijk onderzoek bekend over een eventueel verband tussen nachtwerk en borstkanker? Deze vraag wordt op twee manieren beantwoord. In paragraaf 2.1 en 2.2 gaat het om wat bekend is over de incidentie van borstkanker en de risicofactoren voor borstkanker bij vrouwen in het algemeen en in het bijzonder bij vrouwen die nachtwerk verrichten. In paragraaf 2.3 wordt besproken wat bekend is over het werkingsmechanisme dat een eventueel verband kan verklaren.

---

### 2.1 Incidentie van borstkanker

Wereldwijd verschilt de incidentie van borstkanker zeer sterk. Ter oriëntatie worden hieronder enige incidentiecijfers gegeven (tabel 1). De borstkankerincidentie varieerde in de periode van 1993 tot 1997 (leeftijdsklasse 55 tot en met 64 jaar) van 28 vrouwen per 100 000 per jaar in een provincie in China tot 469 vrouwen per 100 000 per jaar in een bevolkingsgroep op Hawaï. In Nederland was de borstkankerincidentie vergelijkbaar met die in Denemarken: rond de 300 vrouwen per 100 000 per jaar. In Spanje daarentegen was de borstkankerincidentie veel lager.

---

Tabel 1 Borstkankerincidentie wereldwijd (vrouwen leeftijd 55 tot en met 64 jaar), 1993-1997.<sup>28</sup>

| kankerregistratie                    | leeftijd gestandaardiseerde incidentie <sup>a</sup> |
|--------------------------------------|---|
| VS, Hawaii: Hawaiian                 | 469   |
| Zwitserland, Geneve                  | 350   |
| VS, Californië, San Francisco: blank | 377   |
| VS, SEER: blank                      | 325   |
| Nederland                            | 294 <sup>1</sup>                                    |
| Denemarken                           | 297   |
| Spanje, Granada                      | 131   |
| Japan, Miyagi Prefecture             | 88  |
| Thailand, Chiang Mai                 | 41  |
| China, Qidong                        | 28  |

<sup>a</sup> De voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie per 100 000 per jaar (standaard: wereldpopulatie).

Borstkanker is bij Nederlandse vrouwen vanaf de leeftijd van veertig jaar de meest frequent optredende vorm van kanker. De gemiddelde incidentie van borstkanker in Nederland over alle leeftijden is momenteel 120 per 100 000 vrouwen per jaar en neemt sterk toe bij een hogere leeftijd. Zo is de borstkanke-  
rincidentie voor vrouwen tussen de 40 en 45 jaar 130 per 100 000 per jaar en voor vrouwen tussen de 60 en 64 jaar ongeveer 300 per 100 000 per jaar.<sup>1</sup>

## 2.2 Epidemiologisch onderzoek naar een verband met nachtwerk

Het aantal gevallen van borstkanker neemt toe naarmate vrouwen ouder zijn: dit is een bekend gegeven. Het merendeel van de borstkankergevallen doet zich voor na de leeftijd waarop de menopauze ('overgang') achter de rug is (postmenopau-  
zaal). Epidemiologisch onderzoek laat zien dat dit te maken heeft met geneti-  
sche, gedrags- en omgevingsfactoren die op kunnen treden gedurende diverse  
levensstadia.<sup>17</sup> Niet alle gevallen van borstkanker kunnen overigens door één of  
meer van deze factoren verklaard worden.

Bekende risicofactoren voor borstkanker zijn: borstkanker bij een eerste-  
graads familielid, mutaties in erfelijke genen (BRCA1 en BCRA2), eerdere  
kwaadaardige borstaandoeningen; een jongere leeftijd bij de eerste menstruatie;  
vrouwen zonder, of met weinig kinderen; een hogere leeftijd bij de geboorte van  
het eerste kind, een hogere leeftijd bij de overgang, gebruik orale anticonceptie  
en hormonale substitutie.<sup>17,48</sup> Daarnaast zouden beperkte lichamelijke activiteit,

overgewicht en alcoholconsumptie een rol kunnen spelen bij het optreden van borstkanker.<sup>48</sup>

Uit recent epidemiologisch onderzoek komen echter ook aanwijzingen naar voren dat nachtwerk gecorreleerd is met een hogere incidentie van borstkanker bij vrouwen.<sup>9,16,39</sup> Dat is ook het onderwerp van dit advies. Wat is daarover op dit moment bekend? De resultaten uit epidemiologisch onderzoek worden eerst kort beschreven, en daarna weergegeven in tabelvorm. Daarna bespreekt de commissie de kwaliteit van het beschikbare onderzoek en geeft zij haar oordeel over de bruikbaarheid van de onderzoeksresultaten voor de beantwoording van de adviesvragen.

## Overzicht van de onderzoeksresultaten

Recent (2005) hebben Megdal en medewerkers<sup>26</sup> een systematische *review* en meta-analyse van in totaal dertien epidemiologische onderzoeken naar nachtwerk en borstkanker gepubliceerd, inclusief onderzoeken onder cabinepersoneel in de luchtvaart. In al deze onderzoeken werd nachtwerk gedefinieerd als elke vorm van wisseldienst met nachtwerk. In dit advies wordt gebruik gemaakt van deze onderzoeken.

In sommige onderzoeken (patiënt-controle- en cohortonderzoeken) is het relatieve risico berekend van het optreden van borstkanker bij vrouwen in relatie tot nachtwerk. Deze onderzoeken zijn samengevat in tabel 2a. Daarnaast is in ander epidemiologisch onderzoek gekeken naar de incidentie van borstkanker onder cabinepersoneel in de luchtvaart. In deze onderzoeken werd een standaard incidentieverhouding (SIR) berekend, waarbij de nationale bevolking de referentiegroep was. Deze onderzoeken staan in tabel 2b. Een uitleg van de typen onderzoek en typen risico's staat in paragraaf 1.3.

In het prospectief cohortonderzoek van Schernhammer e.a.<sup>39</sup> werd een populatie van 78 562 vrouwelijke, overwegend postmenopauzale, blanke verpleegkundigen gevolgd gedurende 10 jaar. Na een periode van nachtdienst (gedefinieerd als het aantal jaren werken in wisseldiensten met minimaal 3 nachtdiensten per maand) van 1 tot en met 14 jaar en 15 tot en met 29 jaar bedroeg voor beide perioden het relatieve risico voor borstkanker 1,08 (95% betrouwbaarheidsintervallen (95% BI) respectievelijk 0,99 tot 1,18 en 0,90 tot 1,30) in vergelijking met vrouwelijke verpleegkundigen die alleen in 'dagdienst' werkten (gedefinieerd als werken anders dan in wisseldiensten met minimaal 3 nachtdiensten per maand). Na ten minste 30 jaar werken in nachtdienst werd een statistisch significant rela-

tief risico van 1,36 (95% BI 1,04 tot 1,78) op borstkanker berekend, in vergelijking met vrouwelijke verpleegkundigen die alleen in dagdienst werkten. De test voor een trend met de duur van het aantal jaren dat nachtdienst werd verricht, was statistisch significant positief ( $p = 0,02$ ).

In een tweede prospectief cohort (NHS II) van Schernhammer e.a.<sup>38</sup> werd een andere populatie van 115 022 vrouwelijke, overwegend premenopauzale, blanke verpleegkundigen gevolgd gedurende 12 jaar. De onderzoekscondities waren vergelijkbaar met het eerdere onderzoek van Schernhammer, maar het betrof dit keer een andere populatie. Na een periode van ten minste 20 jaar nachtdienst werd een statistisch significant relatief risico van 1,79 (95% BI 1,06-3,01) voor borstkanker berekend, in vergelijking met de groep die in dagdienst werkte. Wel werd opgemerkt dat de groep van verpleegkundigen die langdurig (meer dan 20 jaar) nachtwerk verrichtten vrij klein was (407 vrouwen). Voor minder dan 20 jaar werken in nachtdienst werd geen verhoogd relatief risico voor borstkanker berekend.

Ook het patiënt-controle-onderzoek onder werkende Deense vrouwen (7 035 borstkankerpatiënten en 7 035 controles) van Hansen<sup>16</sup> laat zien dat een langdurige periode waarin nachtwerk werd verricht, gedefinieerd als het aantal dienstjaren in beroepen met overwegend nachtwerk, geassocieerd is met een verhoogde incidentie van borstkanker. Na zes maanden of langer werken in nachtdienst was het risico van borstkanker hoger (OR 1,5; 95% BI 1,2 tot 1,7) dan in de controlegroep van dagwerkers, gedefinieerd als het aantal dienstjaren in beroepen met overwegend dagwerk. Ook na meer dan zes jaar beroepsmatige blootstelling aan nachtwerk vond Hansen een hoger risico op borstkanker (OR 1,7; 95% BI 1,3 tot 2,7\*) in vergelijking met de controlegroep van overwegend dagwerkers.

In een patiënt-controle-onderzoek van Davis e.a.<sup>9</sup> werden 813 vrouwen met borstkanker en 793 controles persoonlijk geïnterviewd, met vragen over onder meer nachtwerk (gedefinieerd als werken gedurende een shift (achturige periode) tussen 19 uur en 9 uur) in de 10 jaar vóór de diagnose van de patiënten. De onderzoekers vonden een relatie tussen het ooit werken in de nacht (gedefinieerd als minstens één keer per week werken in nachtdienst) en borstkanker (OR 1,6; 95% BI 1,0 tot 2,5), met een positieve trend voor het aantal uren nachtwerk per week ( $p = 0,03$ ) of het aantal jaren met minimaal 1 keer nachtwerk per week ( $p = 0,04$ ).

Een retrospectief cohortonderzoek in verband met blootstelling aan elektromagnetische velden werd door Tynes<sup>46</sup> uitgevoerd onder 2 619 Noorse vrouwen,

---

\* In de originele publicatie staat als bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval 1,7. Correspondentie met de auteur geeft aan dat dit 2,7 moet zijn.

---

werkzaam als radio- en telegraaftechnici op koopvaardij schepen op zee. Hierbij werkten zij ook 's nachts. In dit cohort werd na een observatieperiode van 30 jaar (1961-1991) een verhoogde incidentie van borstkanker gevonden (SIR 1,5; 95% BI 1,1 tot 2,0). Een patiënt-controle-onderzoek uitgevoerd binnen dit cohort (50 borstkankerpatiënten en 4-7 controles per patiënt) resulteerde in een niet statistisch significant relatief risico van 4,3 (OR 4,3; 95% BI 0,7 tot 26) voor borstkanker voor vrouwen ouder dan 50 jaar in de hoogste cumulatieve blootstellingsgroep. In dezelfde groep, maar dan voor vrouwen jonger dan 50 jaar, was het relatieve risico 0,9 (OR 0,9; 95% BI 0,3 tot 2,9).

Kliukiene<sup>19</sup> heeft een vervolgonderzoek gedaan binnen hetzelfde cohort als Tynes<sup>46</sup>, maar dan met een 10 jaar langere observatieperiode (1961-2001). In dit geneste patiënt-controle-onderzoek (99 patiënten en 388 controles) kwam het relatieve risico met 2,37 (95% BI 0,88 tot 6,36) in de hoogste cumulatieve blootstellingsgroep, voor vrouwen van 50 jaar en ouder, lager uit dan dat in het eerdere onderzoek van Tynes (1996). Bij vrouwen uit de hoogste cumulatieve blootstellingsgroep die jonger waren dan 50 jaar, was het relatieve risico 1,78 (OR 1,78; 95% BI 0,59 tot 5,41) – iets hoger dan in het eerdere onderzoek van Tynes (1996).

In een genest patiënt-controle-onderzoek van Lie e.a.<sup>23</sup> onder 537 vrouwelijke verpleegkundigen met borstkanker in Noorwegen, afkomstig uit een cohort van 45 000 Noorse vrouwelijke verpleegkundigen, werd na 30 jaar nachtwerk (gedefinieerd als jaren werkzaam als ziekenhuisverpleegkundige) een relatief risico voor borstkanker van 2,2 gevonden (OR 2,21; 95% BI 1,10-4,45).<sup>23,26</sup>

Een aantal incidentieonderzoeken is uitgevoerd onder een speciale groep nachtwerkers, namelijk vrouwelijk cabinepersoneel in de luchtvaart.<sup>26</sup> Het oorspronkelijke doel van deze onderzoeken was de relatie te bestuderen tussen een verhoogde blootstelling aan kosmische straling en kanker. In de meta-analyse van Megdal zijn deze onderzoeken echter ook geëvalueerd op hun informatie over de blootstelling aan enige vorm van nachtwerk. De veronderstelling daarbij was dat bij cabinepersoneel het circadiaan ritme verstoord zou kunnen zijn als gevolg van blootstelling aan wisselingen in tijdzones en aan het werken in de nacht.<sup>26</sup>

Zo heeft Pukkala (1995)<sup>29</sup> een retrospectief cohortonderzoek gedaan onder 1 577 vrouwen die werkzaam waren als cabinepersoneel bij een Finse luchtvaartmaatschappij. Na een observatieperiode van 26 jaar werd een verhoogde incidentie van borstkanker gevonden (SIR 1,87; 95% BI 1,15-2,23).

Een vergelijkbare verhoogde incidentie voor borstkanker is in 2001 door Rafnsson<sup>30</sup> gevonden in een retrospectief cohortonderzoek onder 1 532 vrouwen die werkzaam waren als cabinepersoneel bij een IJslandse luchtvaartmaatschappij (SIR 1,6; 95% BI 1,0 tot 2,4). Daarbij werd een inductietijd van 15 jaar aangenomen.

Twee andere incidentieonderzoeken onder cabinepersoneel van een luchtvaartmaatschappij in de Verenigde Staten gaven overeenkomstige waarden<sup>33,49</sup>.

Een drietal Scandinavische onderzoeken onder cabinepersoneel gaven ook verhoogde gestandaardiseerde incidentieverhoudingen voor borstkanker, maar deze verhogingen waren niet statistisch significant<sup>15,24,25</sup>.

In de meta-analyse van Megdal en medewerkers (2005<sup>26</sup>) zijn alle beschreven onderzoeken over nachtwerk en borstkanker bij elkaar genomen, inclusief de onderzoeken onder luchtvaartpersoneel. Op basis hiervan werd een verhoogd borstkankerrisico bij vrouwen berekend van 48% (1,48; 95% BI 1,36-1,61). Voor cabinepersoneel in de luchtvaart bedroeg het verhoogde borstkankerrisico 44% (SIR 1,44; 95% BI 1,26-1,65) en voor andere nachtwerkers 51% (RR 1,51; 95% BI 1,36-1,68). Het geheel overziend achten de auteurs het onwaarschijnlijk dat publicatiebias, de mogelijkheid dat alleen onderzoek is gepubliceerd met een positief verband tussen nachtwerk en borstkanker, de resultaten heeft beïnvloed.

Tabel 2a Epidemiologisch onderzoek van nachtwerk en het risico van borstkanker.

| Type onderzoek/<br>Referentie                            | Onderzoeks-<br>populatie   | Informatiebron en<br>definitie voor<br>blootstelling aan<br>nachtwerk   | Blootstel-<br>lings-<br>categorie                  | Relatief<br>risico na<br>correctie<br>(95% BI <sup>a</sup> )  | <i>p</i> trend<br>test | Correc-<br>tie voor <sup>b</sup>                 | Evaluatie door de commissie   |  |
|--|--|---|--|---|------------------------|--|---|--|
|  |  |   |  |   |                        |  | Zwakte  | Sterkte  |
| Prospectief cohort<br>Schernhammer<br>2001 <sup>39</sup> | 78 562 overwegend blanke postmenopauzale Amerikaanse vrouwelijke verpleegkundigen; (naast dag- en avonddiensten) bij start observatieperiode 10 jr (1988-1998) <i>nurses' health study</i> | Tweejaarlijkse vragenlijst per post; aantal jaren wisseldienst met minstens 3 nachtdiensten/maand (naast dag- en avonddiensten) Controle groep zonder deze diensten | 1) nooit<br>2) 1-14 jr<br>3) 15-29 jr<br>4) ≥30 jr | 1) RR <sup>a</sup> 1,0<br>2) RR 1,08 (0,99-1,18)<br>3) RR 1,08 (0,90-1,30)<br>4) RR 1,36 (1,04-1,78)<br>alleen statistisch significant voor postmenopauzale vrouwen | 0,02                   | L, P, Le, H, Lm, Lmp, F, W, BMI, O, Alc, Lg, GB. | Mogelijk permanente nachtwerkers in controlegroep.<br>Geen informatie over lichtintensiteit en frequentie van nachtwerk.<br>Geen validatie van zelfgerapporteerde duur van nachtwerk.<br>Geen informatie over specifieke <i>lifestyle</i> factoren en socio-economische status. | Prospectief groot cohort met homogene populatie, lange observatieperiode.<br>Gecorrigeerd voor bekende risicofactoren voor borstkanker |

|  |  |   |   |   |                              |   |   |   |
|--|--|---|---|---|------------------------------|---|---|---|
| Prospec-<br>tief<br>cohort<br>Schern-<br>hammer,<br>2006 <sup>38</sup> | 115 022 over-<br>wegend blanke<br>premenopau-<br>zale Ameri-<br>kaanse<br>vrouwelijke ver-<br>pleegkundigen;<br>(naast dag- en<br>Leef tijd ca. 36 jr<br>bij start obser-<br>vatieperiode 12<br>jr (1989-2001)<br><i>nurses' health<br/>study II</i> | Tweejaarlijkse<br>vragenlijst per<br>post; aantal jaren<br>wisseldienst met<br>minstens 3 nacht-<br>diensten/maand<br>(naast dag- en<br>Controle groep<br>zonder deze dien-<br>sten | 1) nooit<br>2) 1-9 jr<br>3) 10-19 jr<br>4) $\geq 20$ jr   | 1) RR <sup>a</sup> 1,0<br>2) RR 0,98<br>(0,87-1,10)<br>3) RR 0,91<br>(0,72-1,16)<br>4) RR 1,79<br>(1,06-3,01) | 0,65                         | L, P, Le,<br>H, Lm,<br>Lmp, F,<br>W, BMI,<br>O, Alc,<br>Lg, GB,<br>R, Fa. | Mogelijk permanente<br>nachtwerkers in contro-<br>legroep.<br>Geen informatie over<br>lichtintensiteit en fre-<br>quentie van nachtwerk.<br>Geen validatie van zelf-<br>gerapporteerde duur van<br>nachtwerk.<br>Geen informatie over<br>specifieke <i>lifestyle facto-</i><br><i>ren</i> en socio-economi-<br>sche status. | Prospectief<br>groot cohort<br>met homo-<br>gene popula-<br>tie; lange<br>observatie-<br>periode.<br>Gecorrigeerd<br>voor bekende<br>risicofacto-<br>ren voor<br>borstkanker. |
| Patiënt-<br>controle<br>Hansen,<br>2001 <sup>16</sup>                  | 7 035 werkende<br>Deense vrou-<br>wen (30-54 jr)<br>met borstkanker,<br>(Deense<br>kanker registra-<br>tie)<br>één controle per<br>patiënt, at ran-<br>dom geselecte-<br>erd uit<br>vrouwelijke<br>werknemers<br>(deelnemers<br>pensioenfonds)       | Individuele dienst-<br>rapporten; Dienst-<br>jaren (min ½ jr) in<br>beroepsgroepen<br>met overwegend<br>nachtwerk (>60%<br>werknemers doet<br>nachtwerk).                           | 5 jr induc-<br>tietijd mee-<br>genomen<br>1) < ½ jr<br>2) > ½ jr<br>3) > 6 jr<br>(10 en 15 jr<br>inductietijd<br>vergelijk-<br>baar resul-<br>taat) | 1) OR <sup>b</sup> ~1.0<br>2) OR 1,5<br>(1,3-1,7)<br>3) OR 1,7<br>(1,3-2,7)                                   | 0,02                         | B, L, P,<br>Le, Ll  | Geen individuele bloot-<br>stellingsgegevens van<br>nachtwerk.<br>Nachtwerkers mogelijk<br>ingedeeld in beroeps-<br>groep van dagwerkers<br>(minder dan 40% werk-<br>nemers doet nachtwerk).<br>Beperkte correctie voor<br>bekende risicofactoren<br>voor borstkanker.  | Grote popula-<br>tie. Correctie<br>voor sociale<br>klasse (B) is<br>tevens<br>gedeeltelijke<br>correctie voor<br>Alc, Lm en<br>Lmp.   |
| Patiënt-<br>controle<br>Davis,<br>2001 <sup>9</sup>                    | 813 vrouwen uit<br>omgeving Seat-<br>tle met borst-<br>kanker en 793<br>controles<br>(leeftijd 20-74<br>jr)  | Persoonlijk inter-<br>view tot ca. 10 jr<br>vóór diagnose;<br><i>Graveyard shift-<br/>work</i> (periode van<br>8 uur werken tus-<br>sen 19:00 en 9:00<br>uur)                       | 1) Min-<br>stens 1 x<br>2) Elk extra<br>uur per<br>week<br>3) $\geq 5,7$ uur<br>per week<br>4) Elk extra<br>jr met $\geq 1x$<br>week                | 1)OR 1,6<br>(1,0-2,5)<br>2)OR 1,1<br>(1,0-1,1)<br>3) OR 2,3<br>(1,0-5,3)<br>4)OR 1,1<br>(1,0-1,3)             | 0,04<br>0,03<br>0,04<br>0,04 | P, O, H,<br>F   | Blootstelling slechts<br>gedefinieerd als ooit<br>gewerkt tussen 19 en 9<br>uur, en interview over<br>beperkte periode (10 jr).<br>Beperkte correctie voor<br>bekende risicofactoren<br>voor borstkanker.   | Individuele<br>nachtwerk<br>gegevens.   |
| Retro-<br>spectief<br>cohort,<br>Tynes,<br>1996 <sup>46</sup>          | 2 619 overwe-<br>gend postmeno-<br>pauzale Noorse<br>vrouwelijke<br>radio- en tele-<br>graaf-technici<br>gecertificeerd<br>tussen 1920 en<br>1980, werkend<br>grotendeels op<br>zee; observatie-<br>periode 30 jr<br>(1961-1991)                     | Dienstrapporten<br>van Noorse regi-<br>stratie van zeelie-<br>den; Nachtwerk<br>met blootstelling<br>aan kunstmatig<br>licht en radioappa-<br>raat.                                 | niet gedefi-<br>nieerd  | SIR <sup>b</sup> 1,5<br>(1,1 - 2,0)<br>(referentie-<br>groep is<br>totale popu-<br>latie Noorse<br>vrouwen).  |                              |   | Onderzoek primair<br>gericht op relatie elektro-<br>magnetische straling en<br>borstkanker. Blootstel-<br>ling aan nachtwerk niet<br>goed gedefinieerd.   |   |

|   |  |  |  |   |       |   |   |
|---|--|--|--|---|-------|---|---|
| Idem met 50 vrouwen met geneste patiënt-controle Tynes, 1996 <sup>46</sup>  | Drie cumulatieve blootstellings-categorieën aan nachtwerk (licht-in-de-nacht en elektromagnetische velden) zijn gebaseerd op aantal dienstjaren op zee en werkbelasting (op basis van scheepstype: categorie 1,2 of 3). Cumulatieve blootstellings categorie: (geen), laag, matig, hoog. | ‘hoog’: leeftijd $\geq$ 50 (0,7-26,0)<br>‘hoog’: leeftijd<50 (0,3-2,9)   | OR 4,3 (0,7-26,0)<br>OR 0,9 (0,3-2,9)                                      | 0,01  | Le, P | Nauwelijks correctie voor bekende risicofactoren voor borstkanker. Geen individuele nachtwerkdta, maar indeling in drie cumulatieve blootstellings categorieën die onduidelijk zijn gedefinieerd. Ook blootstelling aan tijdzone wisselingen. | Effect van potentiële <i>confounding</i> beperkt door goed vergelekbare wél en niet aan nachtwerk blootgestelde groepen.  |
| Retro-spectief cohort als Tynes, maar langere observatieperiode 40 jr (1961-2001) patiënt-controle Kliu-kiene, 2003 <sup>19</sup> | Zelfde cohort als Tynes, maar langere observatieperiode 40 jr (1961-2001) 99 vrouwen met borstkanker, ca. 400 controles  | niet gedefinieerd  | SIR 1,30 (1,05-1,58) (referentiegroep is totale populatie Noorse vrouwen). |   | Le, P | Idem  | Idem en langere observatieperiode dan Tynes 1996.   |
|   |  | ‘hoog’:leeftijd $\geq$ 50  | OR 2,37 (0,88-6,36)  | 0,03  |       |   |   |
|   |  | ‘hoog’:leeftijd <50  | OR 1,78 (0,59-5,41)  | 0,03  |       |   |   |
| Genest-patiënt – controle Lie, 2006 <sup>23</sup>   | 537 Noorse verpleegsters met borstkanker (Noorse kankerregistratie) en 4 controles per patiënt uit cohort van alle verpleegkundigen  | Geregistreerde verpleegsters: Noorse gezondheidsregistratie; aantal jaren werkzaam als ziekenhuisverpleegkundige | 1) Nooit<br>2) >0-14 jr<br>3) 15-29 jr<br>4) $\geq$ 30 jr                  | 1)OR 1,0<br>2)OR 0,95 (0,67-1,33)<br>3)OR 1,29 (0,82-2,02)<br>4)OR 2,21 (1,10-4,45) | 0,01  | P   | Alleen gecorrigeerd voor pariteit. Blootstelling aan nachtwerk onduidelijk gedefinieerd. Reconstructie van werkhistorie op basis verpleegkundigeregistratie en officiële tellingen, waarbij verondersteld wordt dat alle ziekenhuisverpleegkundigen nachtwerk verrichten. Controle groep blootgesteld aan nachtwerk tijdens driejarige opleiding. |

<sup>a</sup> BI betrouwbaarheidsinterval; SIR gestandaardiseerde incidentie ratio; OR odds ratio; RR relatief risico of risico ratio.  
<sup>b</sup> Gebruikte afkortingen: Alcohol consumptie (Alc); functie/beroep(B); *body mass index* (BMI); familiegeschiedenis van borstkanker (F); fysieke activiteit (Fa); lengte (Lg); goedaardige borstkanker (GB); roken (R) en factoren gerelateerd aan reproductie: ‘andere’ hormoontherapie (H); leeftijd (L); leeftijd bij geboorte eerste kind (Le); leeftijd bij geboorte laatste kind (Ll); leeftijd bij menarche (Lm); leeftijd bij menopauze (Lmp); gebruik orale contraceptie (O); aantal kinderen, pariteit (P); gewichtsverandering tussen 18 jaar en menopauze (W).

Table 2b Onderzoek naar de incidentie van borstkanker onder cabinepersoneel in de luchtvaart.<sup>a,b</sup>

| Type onderzoek/<br>Referentie                           | Onderzoeks-<br>populatie <sup>a</sup>   | Blootstellings-categorie <sup>b</sup>  | Gestandaardiseerde incidentie ratio (SIR) (95% BI <sup>c</sup> )      | Correctie voor <sup>d</sup>   | Evaluatie door de commissie  |         |
|---|---|--|---|---|--|---------|
|   |   |  |   |   | Zwakke   | Sterkte |
| Retro-spectief cohort<br>Pukkala, 1995 <sup>29</sup>    | 1 577 stewardessen van Finse luchtvaartmaatschappijen; observatieperiode 26 jr (1967-1992)      | Observatieperiode start na aantal jaren in dienst:<br>1) 15 jr<br>2) 15-19 jr<br>3) ≥ 20 jr  | 1) SIR 1,87 (1,2-2,2)<br>2) SIR 3,4 (1,5-6,8)<br>3) SIR 2,1 (1,1-4,0) | L   | Alleen gecorrigeerd voor leeftijd. Blootstelling aan nachtwerk niet goed gedefinieerd.   |         |
| Retro-spectief cohort<br>Rafnsson, 2001 <sup>30</sup>   | 1 532 stewardessen van IJslandse vliegmaatschappijen; observatieperiode 42 jr (1955-1997)       | 1) Gemiddeld 8 jr (1-39 jr) diensttijd.<br>2) Observatieperiode start 15 jr na indiensttreding<br>3) Indiensttreding na 1971 (hoogste blootstelling aan kosmische straling op jonge leeftijd); minimaal 1 jr diensttijd gevolgd door 20 jr inductie. | 1) SIR 1,5 (1,0-2,1)<br>2) SIR 1,6 (1,0-2,4)<br>3) SIR 4,1 (1,7-8,5)  | P, Le   | Nauwelijks gecorrigeerd voor bekende risicofactoren voor borstkanker. Blootstelling aan nachtwerk niet goed gedefinieerd.                        |         |
| Retro-spectief cohort<br>Reynolds, 2002 <sup>33</sup>   | 44 021 vrouwelijke leden van Vereniging van luchtvaartpersoneel in Californie; 1988-1995        | totale onderzoeks-populatie  | SIR 1,42 (1,09-1,83)  | L, L bij indiensttreding; aantal dienstjaren; internationaal vs binnenlandse vluchtroute. | Alleen gecorrigeerd voor leeftijd. Blootstelling aan nachtwerk niet goed gedefinieerd.   |         |
| Retro-spectief cohort<br>Wartenberg, 1998 <sup>49</sup> | 287 gepensioneerd vrouwelijk luchtvaartpersoneel van VS maatschappij                            | totale onderzoeks-populatie  | SIR 2,00 (1,00-4,30)  | L   | Alleen gecorrigeerd voor leeftijd. Ook beroepsmatige blootstelling aan pesticiden in cabine. Blootstelling aan nachtwerk niet goed gedefinieerd. |         |
| Retro-spectief cohort<br>Haldorsen, 2001 <sup>15</sup>  | 3 105 vrouwelijk cabine personeel in Noorse luchtvaartmaatschappij, observatieperiode 1953-1996 | 1) totale onderzoeks-populatie<br>2) ≥ 15 jr in dienst   | 1) SIR 1,1 (0,8-1,5)<br>2) SIR 0,9 (0,3-2,2)                          | L, P, Le, diensttijd, diensttijd vóór leeftijd van 26 jr.                                 | Bepert gecorrigeerd voor bekende risicofactoren voor borstkanker. Blootstelling aan nachtwerk niet goed gedefinieerd.                            |         |

|  |   |                             |                      |  |   |
|--|---|-----------------------------|----------------------|--|---|
| Retro-spectief cohort Linnersjö 2003 <sup>24</sup> | 2 324 vrouwelijk cabine personeel van Scandinavische luchtvaartmaatschappij, observatie periode 1961-1996 | totale onderzoeks-populatie | SIR 1,30 (0,85-1,74) | L, aantal vliegreuen over lange afstand en vlieghoogte | Alleen gecorrigeerd voor leeftijd. Onduidelijk of correctie voor aantal vliegreuen over lange afstand en vlieghoogte, te maken heeft met zowel nachtwerk als borstkanker. Blootstelling aan nachtwerk niet goed gedefinieerd. |
| Retro-spectief cohort Lyng 1996 <sup>25</sup>      | 915 vrouwelijk vaart cabine personeel in Denemarken, observatie periode 1970-1996                         | totale onderzoeks-populatie | SIR 1,61 (0,90-2,70) | L  | Alleen gecorrigeerd voor leeftijd. Blootstelling aan nachtwerk niet goed gedefinieerd.  |

- <sup>a</sup> In al deze onderzoeken naar de incidentie onder cabinepersoneel in de luchtvaart was de nationale bevolking de referentiegroep. De gegevens komen van luchtvaartmaatschappijen en nationale kankerregistraties.
- <sup>b</sup> Oorspronkelijk doel van deze onderzoeken was het effect bestuderen van kosmische straling en borstkanker. Megdal heeft de resultaten van deze onderzoeken gestratificeerd naar enige vorm van nachtwerk. Megdal gaat er vanuit dat cabinepersoneel op lange-afstand en internationale vluchten beroepsmatig blootstaat aan verstoring van het circadiaan ritme als gevolg van wisselingen in tijdzones en werken in de nacht.
- <sup>c</sup> BI betrouwbaarheidsinterval; SIR gestandaardiseerde incidentie ratio.
- <sup>d</sup> Gebruikte afkortingen: leeftijd (L); aantal kinderen, pariteit (P); leeftijd bij geboorte eerste kind (Le); leeftijd bij geboorte laatste kind (L).

### Oordeel over de bruikbaarheid van de resultaten

Wat is de kwaliteit van de onderzoeken? Hoe groot is de zeggingskracht van de resultaten per onderzoek, en van de onderzoeken tezamen, als het gaat om de mogelijkheid van een oorzakelijk verband tussen nachtwerk en een verhoogde incidentie van borstkanker? De besproken onderzoeken zijn geëvalueerd door Swerdlow,<sup>44</sup> Shuker en Harrison,<sup>41</sup> Schernhammer en Schulmeister<sup>36</sup> en recent door Megdal e.a..<sup>26</sup> De commissie maakt mede gebruik van deze evaluaties.

Er zijn twee goed uitgevoerde onderzoeken van enige betekenis, namelijk de twee *nurses' health studies* van Schernhammer in de Verenigde Staten.<sup>38,39</sup> Dit zijn prospectieve cohortonderzoeken onder een grote populatie vrouwelijke verpleegkundigen, waarin gecorrigeerd werd voor bekende risicofactoren (potentiele *confounders*) voor borstkanker. Deze onderzoeken geven aanwijzingen voor een verhoogde incidentie van borstkanker na langdurige blootstelling aan nachtwerk (RR 1,36 (95% BI 1,04 tot 1,78) na ten minste 30 jaar en RR 1,78 (95% BI 1,06-3,01) na ten minste 20 jaar). De andere onderzoeken zijn retrospectief. De beperkingen in al de beschikbare onderzoeken worden hieronder besproken.

De blootstelling aan nachtwerk is verschillend en soms onduidelijk gedefinieerd. Zo definieert Schernhammer<sup>38,39</sup> nachtwerk als wisseldiensten met minimaal 3 nachtdiensten per maand en definieert Davis<sup>9</sup> nachtwerk als een periode van 8 uur werken tussen 19 uur en 9 uur. In de onderzoeken onder radio- en telegraaftechnici op zee is nachtwerk een onderdeel van een cumulatieve blootstelling, met ook elektromagnetische velden en kunstmatig licht als factoren.<sup>19,46</sup> In de onderzoeken met luchtvaartpersoneel wordt een ruwe schatting van de diensttijd gebruikt als maat voor de hoeveelheid nachtwerk.<sup>26</sup> Ook is het niet altijd duidelijk of het uitsluitend om nachtwerk gaat, of om nachtwerk in combinatie met diensten gedurende andere tijden. Op basis hiervan kan dus geen uitsluitend gegeven worden over een verband tussen nachtwerk en borstkanker.

Daarnaast is de hoeveelheid nachtwerk in de beschikbare onderzoeken onvoldoende gekwantificeerd. Vaak wordt alleen de duur van een periode waarin nachtwerk werd verricht gerapporteerd, en niet de exacte frequentie (werkelijk aantal nachten en/of uren in een bepaalde tijdsperiode).<sup>9,16,19,38,39,46</sup> Onvoldoende kwantificering van nachtwerk kan leiden tot een onjuiste schatting van de sterkte van een verband tussen nachtwerk en borstkanker.

In enkele onderzoeken kan sprake zijn van een verkeerde classificatie van de blootstelling. Misclassificatie als gevolg van de definitie van nachtwerk kan zijn opgetreden in de onderzoeken van Hansen, Davis, Tynes en Kliukiene.<sup>9,16,19,46</sup> Ook in de Schernhammer-onderzoeken zou hiervan sprake kunnen zijn, omdat door de definitie van nachtwerk permanente nachtwerkers mogelijk zijn toegewezen aan de controlegroep, die juist uit dagwerkers zou moeten bestaan.<sup>38,39</sup> Dit zou kunnen leiden tot een vermindering van het verschil in borstkankerincidentie tussen wél en niet aan nachtwerk blootgestelde verpleegkundigen. Schernhammer concludeert overigens dat in haar onderzoek geen substantiële misclassificatie van blootstelling is opgetreden.<sup>38</sup>

Naast beroepsmatige blootstelling aan nachtwerk kan in sommige onderzoeken ook sprake zijn van beroepsmatige blootstelling aan andere factoren. De onderzoeken van Tynes en Kliukiene onder radio- en telegraaftechnici waren primair gericht op een mogelijk verband tussen blootstelling aan elektromagnetische straling en de incidentie van borstkanker.<sup>19,46</sup> De blootstelling aan nachtwerk is niet rechtstreeks onderzocht.

Hetzelfde geldt voor de incidentieonderzoeken onder cabinepersoneel in de luchtvaart, die primair waren gericht op verhoogde blootstelling aan kosmische straling en de incidentie van kanker. Daarnaast verrichten deze werknemers vaak ook nachtwerk en staan zij bloot aan verstoringen van het circadiane ritme (wisselingen in tijdzones).<sup>26</sup> Een recent genest patiënt-controle-onderzoek (27 patiën-

ten en 515 controles) van Kojo en Pukkala (2005)<sup>21</sup> onder Fins cabinepersoneel geeft echter geen aanwijzingen dat arbeidsgerelateerde factoren zoals kosmische straling en verstoring van het circadiaan ritme bijdragen aan de incidentie van borstkanker. Wel blijkt dat de borstkankerincidentie gerelateerd is aan bekende risicofactoren, zoals het optreden van borstkanker in de familie. Het aantal patiënten in dit onderzoek is echter betrekkelijk gering.

De interpretatie van de onderzoeken wordt verder bemoeilijkt doordat in veel onderzoeken niet gecorrigeerd is voor bekende risicofactoren voor borstkanker. Voor een aantal risicofactoren, zoals bijvoorbeeld de leeftijd van de eerste menstruatie, het aantal kinderen, orale anticonceptie, hormonale substitutie en alcoholgebruik, is voorstelbaar dat deze aan nachtwerk gerelateerd zouden kunnen zijn. Deze factoren zouden dan potentiële *confounders*\* kunnen zijn. Hierdoor zou het effect dat daarvan uitgaat op de incidentie van borstkanker ten onrechte worden toegeschreven aan nachtwerk.

Met uitzondering van de *nurses' health studies* van Schernhammer,<sup>38,39</sup> kan in veel epidemiologische onderzoeken niet voldoende gecorrigeerd worden voor potentiële risicofactoren voor borstkanker, omdat daarover meestal niet voldoende gegevens beschikbaar zijn.<sup>9,16,19,26,29,30,46</sup> Schernhammer merkt op dat in haar onderzoeken niet is nagegaan of verpleegkundigen die regelmatig nachtwerk verrichten in socio-economisch opzicht of in risicofactoren die samenhangen met *life-style* verschillen van verpleegkundigen die geen nachtwerk doen. Als deze factoren van invloed zouden zijn op de incidentie van borstkanker, zou dit tot potentiële *confounding* (verstoring) kunnen leiden waarvoor niet gecorrigeerd is.<sup>38,39</sup>

In sommige van de luchtvaartonderzoeken werd wel gecorrigeerd voor factoren als vlieghoogte, vliegreun over lange afstanden en vliegroute (internationaal/binnenlands).<sup>26</sup> Het is echter onduidelijk of deze factoren potentiële *confounders* zijn.

Interpretatieproblemen doen zich ook voor bij meta-analyses. Megdal en medewerkers hebben alle verrichte onderzoeken bij nachtwerkers, inclusief de luchtvaartonderzoeken, bij elkaar genomen; hun berekeningen laten een toename van 48% van het borstkankerrisico bij vrouwen zien (1,48; 95% BI 1,36-1,61).<sup>26</sup> De auteurs hebben hierbij echter niet meegewogen dat de frequentie van de blootstelling aan nachtwerk in de geëvalueerde onderzoeken meestal slecht was gede-

---

\* *Confounders* zijn al dan niet bekende factoren die zowel geassocieerd zijn met nachtwerk (de blootstelling) als met borstkanker (het effect).

---

finieerd; in enkele onderzoeken was een samenhang met de duur van de periode waarin nachtwerk werd verricht aanwezig.

Kan publicatiebias, de mogelijkheid dat alleen onderzoek is gepubliceerd met een positief verband tussen nachtwerk en borstkanker, ook nog een probleem vormen? Megdal en medewerkers achten het niet waarschijnlijk dat een eventuele publicatiebias de resultaten heeft beïnvloed.<sup>26</sup> Die zou volgens hen moeten blijken uit een verband tussen de omvang van de onderzoeken en de hoogte van het relatieve risico. Daarvoor zijn geen sterke aanwijzingen. Publicatiebias kan echter niet geheel worden uitgesloten.

## Conclusie

De uitgevoerde epidemiologische onderzoeken laten een verband zien tussen het verrichten van nachtwerk en een verhoogde incidentie van borstkanker. De twee onderzoeken met de meeste zeggingskracht geven aanwijzingen voor een verhoogde incidentie van borstkanker na langdurige blootstelling (tientallen jaren) aan nachtwerk.

Het beschikbare onderzoek als geheel kent echter ook belangrijke beperkingen, namelijk in de definiëring en kwantificering van nachtwerk, mogelijke misclassificatie van blootstelling en vaak onvoldoende controle van potentiële *confounders*.

Deze beperkingen in de onderzoeken beperken ook de zeggingskracht van de resultaten. Hoewel er een verband te zien is kan met de huidige kennis dan ook niet geconcludeerd worden dat langdurig nachtwerk de *oorzaak* is van de verhoogde incidentie. Dat moet nader onderzocht worden, niet alleen in epidemiologisch onderzoek, maar ook door te kijken naar mogelijke werkingsmechanismen.

---

### 2.3 Mogelijke werkingsmechanismen

In dierexperimenteel onderzoek zijn aanknopingspunten gevonden voor mogelijke werkingsmechanismen, die een verband tussen nachtwerk en borstkanker kunnen verklaren. Een recent Brits rapport geeft een overzicht van verschillende mogelijke mechanismen. Genoemd worden: melatonine, circadiane ritmen, circadiane klokgenen en componenten in het immuunsysteem.<sup>41</sup> Ook een recent artikel van Stevens,<sup>43</sup> getiteld ‘Circadian disruption and breast cancer (from melatonine to clockgenes)’ beschrijft mogelijke mechanismen. Gezien de complexiteit van de werkingsmechanismen heeft de commissie in het kader van dit

---

advies alleen een globaal literatuuronderzoek gedaan. Hieronder geeft zij een kort overzicht van de belangrijkste bevindingen.

## Melatonine

Een van de mogelijke mechanismen via welke nachtwerk de incidentie van borstkanker bij vrouwen zou kunnen verhogen is afgeleid van de hypothese van Stevens.<sup>42</sup> In 1987 suggereerde hij dat nachtelijke blootstelling aan licht de secretie van het hormoon melatonine zou verstoren, met als mogelijk gevolg een verhoogd risico van borstkanker bij vrouwen. Melatonine is een hormoon dat vooral 's nachts wordt aangemaakt in de pijnappelklier in de hersenen en het slaap-waakritme reguleert.

Experimenteel onderzoek uit de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw geeft inderdaad aanwijzingen voor een relatie tussen melatonine en tumoronderdrukking. Oncostatische activiteit van melatonine is consistent aangetoond in *in vivo* modellen met chemisch geïnduceerde borsttumoren in de rat. Ook *in vitro*, in MCF-7 humane borsttumorcellen, is de oncostatische werking van melatonine aangetoond. Sanchez-Barcelo heeft in 2003 een overzicht van deze studies gepubliceerd.<sup>35</sup> Daarnaast laten proefdiermodellen zien dat licht (24 uur licht per etmaal) de melatoninesecretie onderdrukt en de groei van transplanteerbare muislevertumoren en humane borstkankerxenograften (implantaat van humane borsttumor in proefdier) vergroot, in vergelijking met de blootstelling aan een cyclus met afwisselend 12 uur licht en 12 uur donker.<sup>3,4,8</sup> In het recente xenograftonderzoek van Blask (2005<sup>2</sup>) gaf perfusie (doorstroming) van borstkankerxenograften met bloed van vrouwelijke vrijwilligers die waren blootgesteld aan daglicht (en van wie het bloed dus melatoninedeficiëntie vertoonde), een hoge proliferatieactiviteit. Daarentegen gaf perfusie met bloed van vrouwelijke vrijwilligers die waren blootgesteld aan het donker (en die dus melatoninerijk bloed hadden) een onderdrukking van de proliferatie-activiteit.

Voor een mogelijke rol van melatonine bij borstkanker in mensen is echter slechts indirect bewijs. Volgens Erren<sup>10</sup> kan de melatoninehypothese getoetst worden door bestudering van onderzoekspopulaties die verschillend zijn blootgesteld aan licht. In zijn publicatie geeft hij daarom een overzicht van onderzoeken van vrouwelijke nachtwerkers, blinde mensen en Noordpoolbewoners. Hij constateert dat ondanks methodologische verschillen, verschillen in potentiële *confounders* en definities van blootstelling, de resultaten van deze onderzoeken in lijn liggen met de verwachting op basis van de melatoninehypothese. Name-

lijk: onder vrouwelijke nachtwerkers treedt een hogere incidentie van borstkanker op, en onder blinden en Noordpoolbewoners een lagere incidentie.

Anders is echter de uitkomst van een recent prospectief genest patiënt-controle-onderzoek van Travis (2004<sup>45</sup>), waarin melatonineniveaus gemeten zijn bij 127 borstkankerpatiënten en 254 controles. In dit onderzoek werd geen relatie gevonden tussen verlaagde melatonineniveaus en een verhoogde incidentie van borstkanker. De betekenis van het onderzoek wordt echter beperkt doordat uitsluitend de totale melatonineproductie over 24 uur is gemeten, in de vorm van de belangrijkste urinemetabooliet, waardoor geen gegevens verkregen zijn over de hoogte van de melatoninepiek in de nacht en het moment waarop die optreedt. Daarnaast ontbreekt informatie over nachtwerk of blootstelling aan licht-in-de-nacht.<sup>18</sup>

Schernhammer daarentegen rapporteert een lagere melatonineconcentratie in de ochtendurine van borstkankerpatiënten in vergelijking met controles. Een beperking in dit onderzoek is echter dat veranderingen in de timing van het melatonineritme de relatie tussen melatonine in de ochtendurine en de totale melatonineproductie zouden kunnen beïnvloeden.<sup>37</sup> Net als in het onderzoek van Travis ontbreken ook hier gegevens over de timing en hoogte van de melatoninepiek.

### Circadiane ritmen

De laatste decennia is meer kennis verkregen over het circadiane systeem en de moleculaire genetica hiervan. Dit heeft geresulteerd in een verbreding van de kennis over mogelijke werkingsmechanismen bij een associatie tussen nachtwerk en borstkanker.

De biologische (circadiane) klok bevindt zich in de *nucleus supra-chiasmaticus* ('circadiane pacemaker') en genereert en coördineert de circadiane ritmes. Licht is de primaire prikkel in de organisatie van de circadiane ritmen. Het ritme blijft in een cyclus van ongeveer vierentwintig uur, wanneer andere factoren die van invloed zijn op de circadiane klok constant worden gehouden (bijvoorbeeld door een regelmatig slaappatroon). Dit is zelfs het geval als daglicht totaal afwezig is (zoals in het Noordpoolgebied).

Net als de melatoninesecretie zijn er ook nog andere factoren die een circadiane ritme vertonen. Ook die zouden dus door nachtwerk beïnvloed kunnen worden. Dit zijn bijvoorbeeld alertheid, lichaamstemperatuur,<sup>31</sup> componenten van het immuunsysteem (NK-cellen (van: *natural killer*) en T-cellen (van: *thy-*

*mus derived*) en (neuro)endocriene factoren (zoals cortisol, prolactine en groeihormoon).

Slaap staat ook onder controle van de circadiane klok. In de literatuur wordt gemeld dat veel nachtwerkers gemiddeld twee uur minder slaap hebben dan de algemene populatie. Deze kortere slaaperiode hangt onder andere samen met veranderingen in het glucosemetabolisme en de immuunfunctie.<sup>41</sup>

## Immuunsysteem

Ook componenten van het immuunsysteem, steroïdhormonen en een aantal neurotransmitters in de *nucleus supra-chiasmaticus* die beïnvloed worden door licht, zouden mogelijk door nachtwerk verstoord kunnen worden.<sup>6,22,34,50</sup> Het is mogelijk dat de activiteit van *natural killer* cellen sterker geassocieerd is met fysieke inspanning dan met slapen in de nacht.

De cortisolconcentratie is 's nachts lager en overdag hoger. Cortisol-concentraties beginnen te stijgen vlak voor het ontwaken, maar bijvoorbeeld ook voorafgaand aan een fysieke inspanning bij atleten. Zulke veranderingen in cortisolconcentraties gaan niet geleidelijk, maar in pulsen van twee uur. Een kortere slaaperiode zou verstrend kunnen werken op de structuur van deze cortisolpulsen.<sup>41</sup> De cortisolconcentratie wordt daarnaast ook beïnvloed door stress.

De secretie van glucocorticoïden (zoals cortisol) vermindert de immunrespons. Wanneer nachtwerkers de fysiologische effecten van hun circadiane klok overwinnen door hun glucocorticoïdsecretie te veranderen, zou hun immuunsysteem onderdrukt kunnen worden. Er is echter geen onderzoek waaruit blijkt dat dit werkelijk optreedt.<sup>41</sup>

## Circadiane klokgenen

Uit het onderzoek van Reppert<sup>32</sup> blijkt dat licht rechtstreeks de expressie beïnvloedt van zogenoemde klokgenen, die het circadiane ritme sturen. In recent proefdieronderzoek wordt verstoring van de functie van klokgenen (mutant *Period-2*) in muizen geassocieerd met een versnelde ontwikkeling van kwaadaardige tumoren en een slechter herstel van DNA-schade.<sup>11,14</sup> In andere experimenten met proefdieren blijken tumorimplantaten sneller te groeien indien de *nucleus supra-chiasmaticus* is uitgeschakeld. Een verstoorde lichtcyclus resulteert hier in een toename van spontane tumoren.<sup>13</sup> Circadiane klokgenen zijn daarom mogelijk ook betrokken bij andere biologische processen, zoals celproliferatie, regulering van de celcyclus en apoptosis (vorm van celdood).<sup>12,13</sup>

---

Een recent moleculair epidemiologisch onderzoek van Zhu uit 2005<sup>51</sup> toont een verband aan tussen een polymorfisme van het circadiane klokgen Period-3, dat geassocieerd is met het vertraagde slaapfasesyndroom\* en borstkanker (OR = 1,7; 95% BI 1,0-3,0) in premenopauzale vrouwen. In dit onderzoek werd een verhoogde frequentie van een mutant van het klokgen Period-3 gemeten in bloedmonsters van borstkankerpatiënten in een patiënt-controle-onderzoek met circa 400 patiënten en 400 controles.

Op basis van het bovenstaande zou een relatie tussen een verstoring van het circadiaan ritme en een verhoogde gevoeligheid voor tumorontwikkeling biologisch plausibel kunnen zijn. Of dit effect inderdaad verantwoordelijk is voor het gevonden verband tussen nachtwerk en borstkanker blijft nog onduidelijk.

In de literatuur wordt nachtwerk ook in verband gebracht met andere effecten op de gezondheid. Zo beschrijft Van Amelsvoort (2004)<sup>47</sup> een onderzoek bij Nederlandse werknemers in ploegendienst (met nachtdienst als onderdeel daarvan), bij wie een verhoging van risicofactoren voor hart- en vaatziekten werd gemeten, in vergelijking met werknemers in dagdienst. Ook Scandinavische onderzoekers rapporteren een verhoogd risico voor hart- en vaatziekten onder ploegendienstwerkers.<sup>20</sup> Uit de *nurses' health study* (2003)<sup>40</sup> komen aanwijzingen dat wisseldiensten met nachtwerk over een langere periode de incidentie voor dikkedarmkanker zou kunnen verhogen.

## Conclusie

De commissie constateert dat een werkingsmechanisme ter verklaring van een eventueel oorzakelijk verband tussen nachtwerk en borstkanker niet is gevonden. Wel maakt de huidige kennis over het circadiane systeem en de moleculaire genetica hiervan duidelijk dat het circadiane ritme en wellicht ook genen die de circadiane klok sturen betrokken dienen te worden bij het onderzoek naar een mogelijk werkingsmechanisme.

Daarnaast merkt de commissie op dat er aanwijzingen zijn voor een verband tussen nachtwerk en andere gezondheidsrisico's.<sup>10,40,47</sup> Meer onderzoek zou gedaan kunnen worden naar een mogelijke relatie tussen het circadiane ritme en tumorontwikkeling in algemene zin, waarbij ook gekeken zou moeten worden

---

\* Vertraagde slaapfasesyndroom, is een chronische slaapstoornis waarbij de biologische klok van de patiënt niet synchroon loopt met het ochtend-opstaan/avond-slapen-patroon van de meerderheid van volwassenen en adolescenten. Waarschijnlijk wordt dit probleem veroorzaakt door een gendefect, waardoor bij deze patiënten de productie van melatonine enkele uren later op gang komt dan normaal.

---

naar andere typen tumoren en naar effecten bij mannen. Vervolgens kan de mogelijke relatie tussen blootstelling aan nachtwerk en verstoring van het circadiane ritme bestudeerd worden.

---

## Beleidsimplicaties en verder onderzoek

---

In hoofdstuk 2 heeft de commissie de stand van wetenschap over de relatie tussen nachtwerk en borstkanker en eventuele werkingsmechanismen ter verklaring hiervan in kaart gebracht. Geven de onderzoeksresultaten op dit moment aanleiding tot het ontwikkelen van beleid? Daarover gaat het in paragraaf 3.1. Paragraaf 3.2 is gewijd aan de vraag welk aanvullend onderzoek aan te bevelen is.

---

### 3.1 Beleidsimplicaties

De commissie vindt dat het in de onderzoeken gevonden verband tussen langdurige blootstelling aan nachtwerk en de verhoogde incidentie van borstkanker aandacht verdient. Die aandacht is des te meer gerechtvaardigd door de hoge incidentie van borstkanker onder vrouwen in Nederland. Daarnaast zijn ook de verwachte toename van de arbeidsduur (de noodzaak tot doorwerken op een hogere leeftijd), de groter wordende participatie van vrouwen in het arbeidsproces en in diensten met nachtwerk\* van belang. Daarom adviseert de commissie primair om nader onderzoek te stimuleren, zowel naar de epidemiologie als naar een mogelijk werkingsmechanisme. De commissie adviseert mogelijkheden te

---

\* In Nederland werken gemiddeld over de periode 2000 tot 2005, 335 000 vrouwen (105 000 vrouwen 'soms' en 230 000 vrouwen 'regelmatig') in de nacht<sup>7</sup>. Onder nachtwerk wordt in Nederland verstaan: werk tussen 12 uur 's nachts en 6 uur 's ochtends. De betekenis van 'soms' of 'regelmatig' is niet gedefinieerd in de beschikbare gegevens. Daarnaast wordt in Nederland de duur van het nachtwerk niet geregistreerd.

---

bezien om daarbij aan te sluiten bij (inter)nationaal onderzoek (zie verder paragraaf 3.2).

Zijn, in afwachting van nieuwe, goed onderbouwde onderzoeksresultaten, speciale aanbevelingen te doen voor vrouwen die langdurig nachtwerk hebben verricht? Voor vrouwen in de leeftijdsgroep van 50 tot 75 jaar is het reguliere bevolkingsonderzoek naar borstkanker beschikbaar (eens per twee jaar). De onderzoeksresultaten vormen naar het oordeel van de commissie op dit moment geen basis om naast het huidige screeningsprogramma voor borstkanker speciale maatregelen aan te bevelen voor vrouwen die langdurig nachtwerk verrichten. Mochten uit nieuwe goed onderbouwde onderzoeksresultaten aanwijzingen komen voor een oorzakelijk verband, dan kan worden bezien welke gerichte maatregelen te adviseren zijn.

Omdat er ook aanwijzingen zijn voor een verband tussen nachtwerk en andere gezondheidsrisico's, vindt de commissie dat het onderzoek naar de effecten van nachtwerk niet tot het optreden van borstkanker beperkt moet blijven.

---

## 3.2 Verder onderzoek

In de internationale literatuur is er consensus dat nader onderzoek zich moet richten op epidemiologisch onderzoek naar een verband en onderzoek naar een mogelijk werkingsmechanisme. De commissie is nagegaan wat voor onderzoek mogelijk is en geeft daarbij enige suggesties.

### Epidemiologisch onderzoek

Nader onderzoek zou kunnen worden uitgevoerd in aansluiting op de suggesties van Swerdlow<sup>44</sup> en Erren.<sup>10</sup> Deze doen voorstellen voor de uitvoering van enkele kwalitatief goede, grote (prospectieve) cohortonderzoeken naar een direct verband tussen nachtwerk en borstkanker, zoals de *nurses' health studies* van Schernhammer,<sup>38,39</sup> maar dan wel met gedetailleerde informatie over nachtwerk (omschreven definitie, duur én frequentie, persoonlijke blootstelling aan licht) en een uitgebreidere controle van potentiële *confounders*.

Omdat het vaak tientallen jaren duurt voordat in prospectief cohortonderzoek voldoende borstkankergevallen gevonden zijn om conclusies te trekken, en omdat een grote populatie nodig is, deelt de commissie de suggestie van Swerdlow<sup>44</sup> om, indien mogelijk, gegevens over nachtwerk te verzamelen als onderdeel van andere lopende cohortonderzoeken. Deze lopende cohortonder-

---

zoeken dienen te voldoen aan de voorwaarde dat de noodzakelijke parameters voor een verband tussen nachtwerk en borstkanker worden verzameld.

Het uitvoeren van een patiënt-controle-onderzoek onder specifieke beroepsgroepen die nachtwerk verrichten, waarbij informatie wordt vastgelegd over de blootstelling aan nachtwerk en potentiële *confounders*, is ook een mogelijkheid; daarbij is een lange observatietijd (in dit geval retrospectief) en een groot aantal deelnemende vrouwen nodig.

#### Aansluiting bij bestaande cohortonderzoeken in Nederland

In Nederland is een aantal grote cohortonderzoeken uitgevoerd bij verschillende instituten. Dit zijn bijvoorbeeld de Nederlandse cohortstudie (NCLS) naar de relatie tussen voeding en kanker, borstkankeronderzoeken vanuit het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen of het Nederlands bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Nagegaan zou kunnen worden of deze onderzoeken relevante informatie kunnen leveren over het verband tussen nachtwerk en borstkanker, of dat hiervoor (aanvullend) nieuw onderzoek nodig is.

#### Aansluiting bij onderzoek in het buitenland

Mogelijk kan op Europees niveau aansluiting gezocht worden bij bestaande cohorten op dit gebied. In een recent Brits rapport over *shift work* en borstkanker worden verschillende mogelijkheden genoemd om aan te sluiten bij bestaande cohorten in Engeland.<sup>41</sup> Hierbij verdient het de voorkeur aan te sluiten bij onderzoek dat meer effecten op de gezondheid als gevolg van nachtwerk onderzoekt dan alleen borstkanker.

#### Onderzoek naar het werkingsmechanisme

Verder beveelt de commissie aan om onderzoek naar een mogelijk werkingsmechanisme ter verklaring van het verband tussen nachtwerk en borstkanker te overwegen. Dit zal zich in eerste instantie moeten richten op dierexperimenteel onderzoek. Op die manier kan het circadiane systeem er systematisch bij betrokken worden. Daarnaast is onderzoek bij de mens nodig naar de wijze waarop blootstelling aan nachtwerk circadiane factoren beïnvloedt. Verder zou onderzoek gedaan kunnen worden naar een mogelijke relatie tussen het circadiane ritme en tumorontwikkeling in algemene zin. Daarbij moet dan ook gekeken

worden naar andere typen tumoren, en naar de effecten bij mannen. Ook kan de mogelijke relatie tussen blootstelling aan nachtwerk en verstoring van het circa-diaan ritme worden bestudeerd.

### Conclusie

De commissie vindt dat het in de onderzoeken gevonden verband tussen blootstelling aan langdurig nachtwerk en de verhoogde incidentie van borstkanker aandacht verdient. De commissie adviseert daarom nader onderzoek, zowel epidemiologisch onderzoek als onderzoek naar een mogelijk werkingsmechanisme. De commissie adviseert hierbij zoveel mogelijk aan te sluiten bij (inter)nationaal onderzoek.

---

## Conclusies en aanbevelingen

---

### Conclusie over een verband tussen nachtwerk en borstkanker

De commissie constateert dat er een verband is tussen het langdurig (dat wil zeggen: tientallen jaren) verrichten van nachtwerk en borstkanker bij vrouwen. De uitgevoerde onderzoeken kennen echter belangrijke beperkingen, namelijk in de definiëring en kwantificering van nachtwerk en in mogelijke misclassificatie van blootstelling. De beschikbare gegevens bieden daarom onvoldoende grond om te concluderen dat er een oorzakelijk verband is.

Een werkingsmechanisme dat het in samenhang voorkomen van langdurig nachtwerk en borstkanker kan verklaren is niet bekend. De commissie meent wel dat het zinvol is het circadiane ritme en wellicht ook de genen die het circadiane ritme sturen, te betrekken bij onderzoek naar een eventueel werkingsmechanisme.

### Conclusie over verder onderzoek

De commissie vindt dat het verband tussen de langdurige blootstelling aan nachtwerk en de verhoogde incidentie van borstkanker aandacht verdient. Die aandacht is des te meer gerechtvaardigd door de hoge incidentie van borstkanker onder vrouwen in Nederland. Daarnaast zijn ook de verwachte toename van de

---

arbeidsduur (de noodzaak tot doorwerken op een hogere leeftijd), de groter wordende participatie van vrouwen in het arbeidsproces en in diensten met nachtwerk van belang. Daarom adviseert de commissie nader onderzoek, zowel naar de epidemiologie als naar een mogelijk werkingsmechanisme. Zij raadt aan daarbij zoveel mogelijk aan te sluiten bij (inter)nationaal onderzoek.

### Conclusie over beleidsimplicaties

In Nederland is voor vrouwen in de leeftijdsgroep van 50 tot 75 jaar het reguliere bevolkingsonderzoek naar borstkanker beschikbaar (eens per twee jaar). De onderzoeksresultaten vormen op dit moment geen basis om naast het huidige screeningsprogramma speciale maatregelen aan te bevelen voor vrouwen die langdurig nachtwerk verrichten. Mochten uit nieuwe goed onderbouwde onderzoeksresultaten aanwijzingen komen voor een oorzakelijk verband, dan kan worden bezien welke gerichte maatregelen te adviseren zijn.

Verbreding van het aandachtsgebied naar de invloed van nachtwerk op de gezondheid in het algemeen is aan te bevelen. Omdat op basis van epidemiologisch en dierexperimenteel onderzoek aanwijzingen gevonden worden voor een mogelijk verband tussen nachtwerk en andere gezondheidsrisico's, zoals andere tumoren en hart- en vaatziekten, vindt de commissie dat het onderzoek naar de effecten van nachtwerk zich niet tot borstkanker moet beperken.

---

# Literatuur

---

- 1 Landelijke kanker registratie, [www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl). 2005.
  - 2 Blask DE, Brainard GC, Dauchy RT, Hanifin JP, Davidson LK, Krause JA e.a. 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(23): 11174-11184.
  - 3 Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA, Krause JA, Brainard GC. Light during darkness, melatonin suppression and cancer progression. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23 Suppl 2: 52-56.
  - 4 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(3): 313-320.
  - 5 Bouter LM, Van Dongen MCJM. 2 Associatiematen. In: Bouter LM, Van Dongen M.C.J.M., editors. *Epidemiologisch onderzoek, opzet en interpretatie*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum; 1995: 54-65.
  - 6 Carlberg C. Gene regulation by melatonin. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 387-396.
  - 7 Cuijpers M. Werkzame beroepsbevolking van 15-64 jaar van vrouwen naar leeftijd en nachtwerk. CBS; 2005: A05E028.
  - 8 Dauchy RT, Blask DE, Sauer LA, Brainard GC, Krause JA. Dim light during darkness stimulates tumor progression by enhancing tumor fatty acid uptake and metabolism. *Cancer Lett* 1999; 144(2): 131-136.
  - 9 Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(20): 1557-1562.
  - 10 Erren TC. Does light cause internal cancers? The problem and challenge of an ubiquitous exposure. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23 Suppl 2: 61-70.
-

- 11 Filipski E, Delaunay F, King VM, Wu MW, Claustrat B, Grechez-Cassiau A e.a. Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice. *Cancer Res* 2004; 64(21): 7879-7885.
- 12 Filipski E, King VM, Li X, Granda TG, Mormont MC, Liu X e.a. Host circadian clock as a control point in tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(9): 690-697.
- 13 Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(5): 350-361.
- 14 Fu L, Pelicano H, Liu J, Huang P, Lee C. The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell* 2002; 111(1): 41-50.
- 15 Haldorsen T, Reitan JB, Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline cabin attendants. *Int J Epidemiol* 2001; 30(4): 825-830.
- 16 Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 2001; 12(1): 74-77.
- 17 Henderson BE, Pike MC, Bernstein L, Ross RK. Breast cancer. In: Schottenfeld D FJe, editor. *Cancer epidemiology and prevention*. 1996: 1022-1039.
- 18 Hrushesky WJ, Blask DE. Re: Melatonin and breast cancer: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(11): 888-889.
- 19 Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. Follow-up of radio and telegraph operators with exposure to electromagnetic fields and risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12(4): 301-307.
- 20 Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med (Lond)* 2003; 53(2): 103-108.
- 21 Kojo K, Pukkala E, Auvinen A. Breast cancer risk among Finnish cabin attendants: a nested case-control study. *Occup Environ Med* 2005; 62(7): 488-493.
- 22 Leproult R, Colecchia EF, L'hermite-Baleriaux M, Van Cauter E. Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 151-157.
- 23 Lie JA, Roessink J, Kjaerheim K. Breast Cancer and Night Work among Norwegian Nurses. *Cancer Causes Control* 2006; 17(1): 39-44.
- 24 Linnertsjo A, Hammar N, Dammstrom BG, Johansson M, Eliasch H. Cancer incidence in airline cabin crew: experience from Sweden. *Occup Environ Med* 2003; 60(11): 810-814.
- 25 Lyng E. Risk of breast cancer is also increased among Danish female airline cabin attendants. *BMJ* 1996; 312(7025): 253.
- 26 Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41(13): 2023-2032.
- 27 Nederlands Centrum voor Beroepsziekten. *Signaleringsrapport Beroepsziekten 2002*. Amsterdam: NCvB, Academisch Medisch Centrum Coronel Instituut; 2002.
- 28 Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, Storm H. *Cancer Incidence in Five Continents, Volumes I to VIII*. In: *Cancer Incidence in Five Continents, Volumes I to VIII*. 2005. Internet: [www-dep.iarc.fr](http://www-dep.iarc.fr) .
- 29 Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *BMJ* 1995; 311(7006): 649-652.
-

- 30 Rafnsson V, Tulinius H, Jonasson JG, Hrafnkelsson J. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland). *Cancer Causes Control* 2001; 12(2): 95-101.
- 31 Refinetti R, Menaker M. The circadian rhythm of body temperature. *Physiol Behav* 1992; 51(3): 613-637.
- 32 Reppert SM. Cellular and molecular basis of circadian timing in mammals. *Semin Perinatol* 2000; 24(4): 243-246.
- 33 Reynolds P, Cone J, Layefsky M, Goldberg DE, Hurley S. Cancer incidence in California flight attendants (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13(4): 317-324.
- 34 Roberts JE. Light and immunomodulation. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 435-445.
- 35 Sanchez-Barcelo EJ, Cos S, Fernandez R, Mediavilla MD. Melatonin and mammary cancer: a short review. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10(2): 153-159.
- 36 Schernhammer E, Schulmeister K. Light at night and cancer risk. *Photochem Photobiol* 2004; 79(4): 316-318.
- 37 Schernhammer ES, Hankinson SE. Urinary melatonin levels and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(14): 1084-1087.
- 38 Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night Work and Risk of Breast Cancer. *Epidemiology* 2006; 17(1): 108-111.
- 39 Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I e.a. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(20): 1563-1568.
- 40 Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I e.a. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(11): 825-828.
- 41 Shuker L, Harrison P. Shift work and breast cancer: report of an expert meeting 12 november 2004. Web report W23. <http://www.silsoe.cranfield.ac.uk/ieh/pdf/w23.pdf> geraadpleegd: 25-4-2006.
- 42 Stevens RG. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1987; 125(4): 556-561.
- 43 Stevens RG. Circadian disruption and breast cancer: from melatonin to clock genes. *Epidemiology* 2005; 16(2): 254-258.
- 44 Swerdlow A. Shift work and breast cancer: a critical review of the epidemiological evidence. Institute of cancer research for the Health and Safety Executive. HSE books 2003; research report 132.
- 45 Travis RC, Allen DS, Fentiman IS, Key TJ. Melatonin and breast cancer: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(6): 475-482.
- 46 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(2): 197-204.
- 47 van Amelsvoort LG, Schouten EG, Kok FJ. Impact of one year of shift work on cardiovascular disease risk factors. *J Occup Environ Med* 2004; 46(7): 699-706.
- 48 Voogd AC, Rutgers EJTh, Van Leeuwen FE. Welke factoren beïnvloeden de kans op borstkanker? Nationaal Kompas. [http://www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o1497n17276.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o1497n17276.html) geraadpleegd: 18-1-2006.
-

- 49 Wartenberg D, Stapleton CP. Risk of breast cancer is also increased among retired US female airline cabin attendants. *BMJ* 1998; 316(7148): 1902.
- 50 Yoon IY, Kripke DF, Elliott JA, Youngstedt SD. Luteinizing hormone following light exposure in healthy young men. *Neurosci Lett* 2003; 341(1): 25-28.
- 51 Zhu Y, Brown HN, Zhang Y, Stevens RG, Zheng T. Period3 structural variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1): 268-270.

---

A De adviesaanvraag

---

B De commissie

---

## Bijlagen

---

## De adviesaanvraag

---

Op 30 juli 2004 (A&G/W&B/04 53184) ontving de voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende brief van de drs R Feringa, directeur Arbeidsveiligheid en gezondheid.

Geachte heer Knottnerus,

Het NCvB heeft in haar Signaleringsrapport beroepsziekten '02 een signaal gegeven over de relatie borstkanker en nachtdienst. Dit op basis van het gegeven dat in 2001 drie arbeidsepidemiologische onderzoeken zijn gepubliceerd waarin een associatie wordt gezien tussen nachtdienst en het voorkomen van mammacarcinoom. Ook werden onderzoeken gepubliceerd waarin een verhoogde incidentie van dit carcinoom (maar ook andere kankersoorten) bij stewardessen werd gevonden

Als verklaring van het voorkomen van het mammacarcinoom wordt aan melatonine gedacht, een andere mogelijkheid wordt gezien in de verstoorde cortisolhuishouding. De schatting van het NCvB is dat in Nederland 1/3 van het aantal gevallen van borstkanker samenhangt met het werken in ploegendienst.\*

---

\* Het rapport wordt hier verkeerd geciteerd. De juiste citatie is: 'De schatting van het NCvB is dat in Nederland 1/3 van het aantal gevallen van borstkanker bij vrouwen die in ploegendienst werken samenhangt met het werken in ploegendienst.'

---

Ik vraag u om een uitspraak te doen over de relevantie van en het mechanisme voor de relatie nachtdienst en mammacarcinoom. Indien dit op basis van de bestaande literatuur niet mogelijk is wil ik vragen om aanbevelingen te doen voor onderzoek om helderheid te krijgen hierover. Graag ontvang ik, uiterlijk 1 maart 2005, uw reactie.

Hoogachtend,

de directeur Arbeidsveiligheid en -gezondheid,

---

## De commissie

---

De commissie die het advies heeft vastgesteld, bestond uit:

- prof. dr JA Knottnerus; Gezondheidsraad, Den Haag, *voorzitter*
  - dr WRF Notten, TNO Bouw en Ondergrond; Delft, *vice-voorzitter*
  - prof. dr A Bast, hoogleraar humane toxicologie; Universiteit Maastricht
  - dr CJM van den Bogaard; VROM-Inspectie, Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieu, Den Haag, *adviseur*
  - dr JSM Boleij, directeur College voor de Toelating van Bestrijdingsmiddelen; Wageningen
  - dr CA Bouwman; Gezondheidsraad, Den Haag, *adviseur*
  - prof. dr ir B Brunekreef, hoogleraar gezondheidsleer milieu en arbeid; Universiteit Utrecht
  - prof. dr MHW Frings-Dresen, hoogleraar arbeidsgerelateerde aandoeningen; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
  - dr HS Hiemstra; Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag, *adviseur*
  - dr AEM de Hollander, senior onderzoeker, programma manager; RIVM, Bilthoven
  - prof. dr ir D Kromhout; vice-voorzitter Gezondheidsraad, Den Haag
  - dr RM Meertens, voorlichtingskundige; Universiteit Maastricht
  - dr HME Miedema, Hoofd sector omgeving en gezondheid; TNO Bouw en Ondergrond, Delft
-

- prof. dr GJ Mulder, emeritus hoogleraar toxicologie; Leiden
- prof. dr WF Passchier, hoogleraar risicoanalyse; Universiteit Maastricht
- prof. dr W Seinen, hoogleraar toxicologie; Universiteit Utrecht
- drs JA Verspoor; Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieu Den Haag, *adviseur*
- prof. dr M de Visser; vice-voorzitter Gezondheidsraad, Den Haag
- ir A Wijbenga; algemeen secretaris Gezondheidsraad, Den Haag
- dr JH van Wijnen, medisch milieukundige; Amsterdam
- prof. dr FA de Wolff, hoogleraar klinische en forensische toxicologie; Leids Universitair Medisch Centrum
- dr ir PW van Vliet; Gezondheidsraad, Den Haag, *secretaris*

De adviestekst is voorbereid door ir TMM Coenen, *secretaris* Gezondheidsraad, Den Haag samen met prof. dr MHW Frings-Dresen, prof. dr W Seinen en dr JH van Wijnen.

Hierbij zijn de volgende deskundigen geraadpleegd:

- dr LGPM van Amelsvoort, epidemioloog; Universiteit Maastricht
- prof J Arendt, emeritus endocrinoloog; Universiteit van Surrey, Groot-Brittannië
- prof dr DGM Beersma, chronobioloog; Zoologisch Laboratorium, Rijksuniversiteit Groningen, Haren
- prof dr D Heederik, epidemioloog; IRAS Utrecht
- dr TM Pal, bedrijfsarts; Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Amsterdam
- dr MA Rookus, epidemioloog; Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- prof dr ir T Smid, epidemioloog en arbeidshygiënist; VU Medisch Centrum en KLM Health Services, Schiphol.

Secretariële ondersteuning: FM Smith/S Altintop-Levent/CJM Vianello-Roodbol.  
Opmaak: M Javanmardi/J van Kan.

### De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter

---

belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.