

# Gezondheidsrisico's door nachtwerk

Nr. 2017/17A, Den Haag 24 oktober 2017

Achtergronddocument bij:

Gezondheidsrisico's door nachtwerk

Nr. 2017/17, Den Haag 24 oktober 2017

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>01</b>	<b>Nadelige gezondheidseffecten van nachtwerk</b>	<b>3</b>
1.1	Beoordeling van bevindingen uit onderzoek bij mensen	4
1.2	Beoordeling van bevindingen uit onderzoek bij dieren	5
<b>02</b>	<b>Cardiometabole aandoeningen</b>	<b>9</b>
2.1	Observationeel onderzoek	10
2.2	Mechanismen	16
2.3	Conclusie en beschouwing	18
<b>03</b>	<b>Slaapstoornissen en slaapproblemen</b>	<b>20</b>
3.1	Observationeel onderzoek	21
3.2	Mechanismen	28
3.3	Conclusie en beschouwing	28
<b>04</b>	<b>Kanker</b>	<b>29</b>
4.1	Borstkanker	30
4.2	Prostaat­kanker	38
4.3	Dikkedarmkanker	40

<b>Literatuur</b>	<b>43</b>
-------------------	-----------

<b>Bijlagen</b>	<b>57</b>
-----------------	-----------

A	Cardiometabole aandoeningen: meta-analyses	58
B	Borstkanker: meta-analyses	61
C	Borstkanker: analyse verband duur en 'recensy' en risico op borstkanker	66
D	Prostaat­kanker: details meta-analyse van Rao e.a. (2015)	72
E	Dikkedarmkanker: details meta-analyse van Wang e.a. (2015)	76



# 01 nadelige gezondheids- effecten van nachtwerk



## 1.1 Beoordeling van bevindingen uit onderzoek bij mensen

### 1.1.1 Meta-(regressie)analyses en prospectieve cohortonderzoeken

Bij de beoordeling van bevindingen uit onderzoek naar de nadelige gezondheidseffecten van nachtwerk op mensen, zoals beschreven in de wetenschappelijke literatuur, heeft de commissie zoveel mogelijk gebruik gemaakt van gepoolde analyses en meta-(regressie)analyses van prospectieve cohortonderzoeken die voor 15 september 2017 zijn gepubliceerd (in PubMed). In de gepoolde analyses en de meta-analyses worden de risicoschattingen uit een aantal oorspronkelijke onderzoeken met overeenkomstige vraagstelling en aanpak gecombineerd tot een nieuwe risicoschatting. Met een 'gepoolde analyse' wordt bedoeld dat individuele persoonsgegevens uit diverse onderzoeken worden samengevoegd voordat de risicoschatting en de correctie voor vertekening (*confounders*) worden uitgevoerd. Bij een meta-(regressie)analyse worden de risicoschattingen zoals gepubliceerd in de oorspronkelijke publicaties samengevoegd. Het combineren van bevindingen uit diverse onderzoeken leidt tot een groter statistisch onderscheidingsvermogen en nauwkeuriger schattingen van het verband of effect dan in de individuele onderzoeken.

In de hoofdstukken 2 tot en met 4 van dit achtergronddocument, die zijn gewijd aan de nadelige gezondheidseffecten van nachtwerk, wordt toegelicht welke gepoolde en meta-(regressie)analyses er zijn gevonden. Als er redenen waren om bepaalde publicaties buiten beschouwing te laten, wordt

dit toegelicht. Soms was er sprake van methodologische tekortkomingen of werd er onvoldoende informatie gegeven over methode, karakteristieken of uitkomsten. Eerdere publicaties waarin slechts een deel van het beschikbare onderzoek is meegenomen, zijn buiten beschouwing gelaten als een goede recentere of meer omvattende publicatie beschikbaar was. Als er over een onderwerp geen gepoolde analyses of meta-(regressie)analyses van prospectief cohortonderzoek beschikbaar waren, maar wel systematische reviews en/of kwalitatief goede andere onderzoeken, zijn de individuele onderzoeken beschreven (bijvoorbeeld retrospectief cohortonderzoek, dwarsdoorsnedeonderzoek of patiënt-controleonderzoek).

Voor het aantonen van een verband tussen nachtwerk en gezondheidseffecten ligt de waarde van het prospectief cohortonderzoek in het bepalen van de blootstelling (nachtwerk) voordat de gezondheidseffecten optreden, de follow-up, het grote aantal deelnemers en de representativiteit van de deelnemers. Ook voor deze onderzoeksvorm is er een aantal punten waarop de commissie gelet heeft in relatie tot nachtwerk. Zo lopen de definities van nachtwerk uiteen tussen de onderzoeken en worden er verschillende blootstellingsmaten van nachtwerk gebruikt, variërend van zeer globaal (waarbij slechts wordt vermeld dat deelnemers ooit nachtwerk hebben verricht) tot heel precies (waarbij het aantal jaren dat nachtwerk is verricht wordt vermeld, samen met gegevens over duur en frequentie van de nachtdiensten en het type dienstrooster). Ten slotte is ook bij cohortonderzoek *confounding* nooit volledig uit te sluiten.



### 1.1.2 In het onderzoek betrokken uitkomstmaten

De commissie heeft in dit advies primair gekeken naar het optreden van ziekte als uitkomstmaat, bijvoorbeeld kanker en coronaire hartziekten, gemeten naar incidentie, prevalentie en/of sterfte. Daarnaast zijn er ook intermediaire (causale) risicofactoren voor ziekten, waarvan is aangetoond dat verandering erin leidt tot een verandering in het ziekterisico (bijvoorbeeld lichaamsgewicht, bloeddruk, cholesterolgehalte, insulinegevoeligheid en vetmassa bij cardiometabole aandoeningen). Om de hoeveelheid werk hanteerbaar te houden heeft de commissie slechts zijdelings naar deze risicofactoren gekeken.

### 1.1.3 Bewijskracht van de gebruikte bevindingen

Bij haar oordeel over het bestaan van een verband tussen nachtwerk en gezondheidseffecten is de commissie uitgegaan van bevindingen met een grote bewijskracht. Om te bepalen hoe groot de bewijskracht is heeft zij criteria toegepast voor het aantal oorspronkelijke cohortonderzoeken, het aantal deelnemers, de grootte van het effect en de heterogeniteit tussen de onderzoeken. De bewijskracht is sterk wanneer meer dan vijf onderzoeken een verband laten zien en er daarbij geen sprake is van heterogeniteit. Als wel sprake is van heterogeniteit dan is de bewijskracht niet eenduidig. Als in geen van de onderzoeken een verband wordt gevonden is het effect onwaarschijnlijk. Wanneer een verband wordt gevonden in drie tot vier studies is de bewijskracht, afhankelijk van de heterogeniteit, zwak, niet eenduidig of is er te weinig onderzoek gedaan om een

uitspraak over het verband te kunnen doen. Als er maar één of twee onderzoeken beschikbaar zijn is de conclusie dat er te weinig onderzoek is gedaan. Andere overwegingen, zoals het optreden van publicatiebias, heterogeniteit in grootte van het effect, een lage ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval, worden meegewogen bij het uiteindelijke oordeel. De commissie heeft de mogelijkheid open gehouden om van de werkwijze af te wijken indien er sprake zou zijn van een kleiner aantal, kwalitatief zeer goede studies.

Aanvullend op de voorgaande criteria heeft de commissie bij haar oordeel ook gebruik gemaakt van gegevens die kunnen laten zien hoe een verband tussen nachtwerk en een bepaald gezondheidseffect zich verhoudt tot een aantal blootstellingsmaten, zoals het aantal jaren dat iemand nachtwerk heeft verricht, de frequentie en/of de duur van de nachtdiensten. Het kunnen leggen van zo'n 'blootstellingsresponsrelatie' versterkt volgens de commissie de bewijskracht van een bevinding. In de literatuur is vooral gerapporteerd over het aantal jaren dat in nachtdienst is gewerkt en veel minder over de frequentie en duur van de nachtdiensten en roostertypen. Dit betekent dat de commissie met name de blootstellingsresponsrelaties tussen het aantal nachtdienstjaren en nadelige gezondheidseffecten heeft beoordeeld.

## 1.2 Beoordeling van bevindingen uit onderzoek bij dieren

Een belangrijk onderdeel van het onderzoek naar de effecten van nacht-



werk betreft de werking en regulering van de biologische klok. Dit onderzoek wordt behalve in kortdurende humane experimenten ook verricht met behulp van dierexperimentele modellen. Dit experimentele onderzoek bij proefdieren heeft geleid tot een beter inzicht over het reguleren van lichaamsprocessen en de gevolgen van externe invloeden erop, zoals van nachtwerk, *jetlag* en kunstlicht in de avond en nacht. Een voordeel van de experimentele onderzoeken zijn de sterk gecontroleerde condities, de systematische wijze waarmee het onderzoek wordt uitgevoerd en de vaak genetisch homogene achtergrond van proefdieren. In dierexperimentele modellen kunnen langetermijneffecten gemakkelijker worden onderzocht dan bij de mens: bij de mens wordt bijvoorbeeld kanker vaak pas na 20 tot 40 jaar meetbaar, maar bij de muis al binnen één jaar.

### 1.2.1 Aandachtspunten bij vertaalslag van bevindingen naar de mens

De bevindingen met de dierexperimentele modellen dienen uiteindelijk te worden vertaald naar de mens. Bij nachtwerk spelen een aantal specifieke factoren een rol die maken dat die vertaalslag niet zo maar één-op-één kan worden gemaakt. De meest gebruikte diersoorten, hamsters, ratten en muizen, zijn nachtactieve dieren. Bij onderzoek naar nachtwerk zou het beter zijn om dagactieve dieren te gebruiken, maar die zijn slechts beperkt voorhanden. De kleine knaagdieren hebben verder een sneller metabolisme dan mensen, waardoor ze wellicht gevoeliger zijn voor metabole verstoring door 'nachtwerk' dan mensen.<sup>1</sup> Daarnaast worden in laboratoria

veel muizen gebruikt, die niet of nauwelijks melatonine produceren, terwijl melatonine een grote rol wordt toebedeeld in sommige hypothesen over de nadelige effecten van nachtwerk.<sup>2,3</sup>

#### Het slaap-waakritme en de rol van melatonine

In de literatuur wordt melatonine als één van de moderatoren van het slaap-waakritme aangewezen. De afwisseling van slapen en waken wordt verondersteld het gevolg te zijn van twee processen.<sup>4</sup> Het ene proces is de afwisseling van slapen en waken zelf; hoe langer men wakker is hoe meer men geneigd is om te gaan slapen en hoe dieper men zal slapen. Eenmaal in slaap wordt deze slaapbehoefte afgebouwd in de diepe slaap. Het tweede proces wordt aangestuurd door de zogenoemde *circadiane klok* (van 'circa' en 'dies', wat 'ongeveer één dag' betekent). Deze klok zorgt voor een optimale tijd om te slapen en een optimale tijd om wakker te zijn. De interactie tussen deze twee processen zorgt voor een aaneengesloten periode van slaap in de "biologische nacht" en een optimale, aaneengesloten periode van wakker zijn gedurende de dag. Welk fysiologisch proces het signaal van de klok is om de optimale tijd voor slapen (de biologische nacht) en waken aan te geven is niet volledig bekend.

Melatonine is waarschijnlijk één van deze signalen. Het wordt in verschillende organen geproduceerd, onder andere in de darm en het netvlies, maar als signaal van de circadiane klok speelt vooral de productie van melatonine door de epifyse (pijnappelklier) een rol. De timing van de productie van melatonine door de epifyse wordt direct aangestuurd door de suprachiasmatische kern (SCN). Melatonineproductie start aan het begin van de donkerperiode en eindigt aan het eind van de donkerperiode. Het 24 uurspatroon van melatonine wordt dan ook bij mensen vaak gebruikt als een *marker* van de fase van de biologische klok. Bij blootstelling aan licht 's nachts wordt de aanmaak van melatonine direct onderdrukt doordat één van de enzymen, waarmee melatonine wordt geproduceerd, dan niet werkt. Blootstelling aan donker overdag zal geen melatonineproductie initiëren omdat de biologische klok op dat moment geen signaal geeft om melatonine aan te maken. Melatonine wordt vaak het 'slaaphormoon' genoemd, maar dit is geen gelukkige term. Hoewel melatonine bij mensen hoog is in de nacht tijdens de optimale tijd voor slapen, is melatonine ook bij nachtdieren zoals bij ratten in de nacht hoger dan overdag, terwijl zij van nature 's nachts actief zijn. De epifyse van de meeste laboratoriummuizen produceert helemaal geen melatonine, terwijl zij toch een slaap-waakritme hebben.<sup>2,3</sup> Melatonine kan dan ook beter het "hormoon van de nacht" worden genoemd.





Ten slotte zijn er verschillen tussen proefdieren en de mens als het gaat om de gevoeligheid voor het ontwikkelen van bepaalde ziekten. Soms is de diersoort ongevoelig en moet een effect worden geïnduceerd door bijvoorbeeld toediening van chemische middelen, genetische aanpassing (uitschakeling van genen of aanbrengen van specifieke mutaties in genen) of implantatie van tumorcellen. Een enkele keer is de diersoort juist overgevoelig voor een bepaald effect.

Een ander aandachtspunt in het onderzoek naar het bestaan van een verband tussen nachtwerk en gezondheidseffecten in dierexperimentele modellen, is de representativiteit van het nabootsen van nachtwerk. Nachtwerk grijpt in op het normale patroon van werkactiviteiten, slaap, voeding, lichtblootstelling, blootstelling aan de zon en sociale activiteiten.<sup>5</sup> Vaak richten de modellen zich op slechts één van deze aspecten, door het veranderen van de timing van voedselinname, lichaamsactiviteit, slaap of lichtblootstelling. Tot op heden bestaan er geen modellen die het veranderde patroon door nachtwerk volledig kunnen nabootsen.

### 1.2.2 Vertaalbaarheid bevindingen over het circadiane systeem

Het circadiane systeem en de carcinogene en metabole processen in zoogdieren zijn evolutionair zo sterk geconserveerd dat onderzoek met proefdieren een goede indicatie kan geven van een verband tussen 'nachtwerk' of verstoring van het circadiane ritme enerzijds en het optreden van een bepaald gezondheidseffect bij mensen anderzijds.

De meeste cellen, organen en lichaamsfuncties van zowel mens als dier vertonen een eigen innerlijk dag-nachtritme. De ritmes van al deze systemen worden gereguleerd en op elkaar afgestemd via een complex zelfregulerend feedback mechanisme, dat wordt aangestuurd door de suprachiasmatische kern van de hypothalamus in de hersenen, de centrale klok.<sup>6-12</sup> Al deze ritmes vinden hun oorsprong in een moleculair klokmechanisme dat aanwezig is in elke cel. De klokgenen *Bmal1*, *Clock*, *Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Cry2* en *Rev-Erba* produceren via een moleculair terugkoppelingsmechanisme waarbij genen elkaar beurtelings aan- en uitzetten, een ritme van ongeveer 24 uur, het zogenaamde circadiane ritme. Aangezien deze cyclus van activering en remming van genen ongeveer, maar niet precies 24 uur duurt, moet dit interne klokmechanisme elke dag gelijk worden gezet om in fase te blijven met de aardse dag-nachtcyclus. Dit gelijk zetten gebeurt door licht dat op het netvlies van het oog valt en door lichtgevoelige eiwitten wordt omgezet in een elektrisch signaal dat via zenuwbanen naar de suprachiasmatische kern wordt geleid. Het belang van de rol van licht bij het synchroniseren van dit endogene circadiane ritme blijkt duidelijk uit onderzoek met mensen en dieren zonder ogen. De dagelijkse ritmes in gedrag en hormonen blijven dan grosso modo intact, maar lopen wisselend in en uit de pas met de aardse dag-nachtcyclus (free-running).

Het moleculaire klokmechanisme is ook aanwezig in vrijwel alle organen en weefsels buiten het centraal zenuwstelsel.<sup>9,10,12,13</sup> Deze zogenaamde perifere klokken zijn niet lichtgevoelig maar blijven toch in fase met de



buitenwereld dankzij allerlei directe en indirecte signalen van de centrale klok in de suprachiasmatische kern, zoals de concentraties melatonine en cortisol, en de lichaamstemperatuur. Een ander belangrijk signaal voor de perifere klokken is energie, dus ook eten en lichamelijke activiteit zijn signalen voor het 'resetten' van het perifere klokmechanisme.

---

#### De invloed van licht op de circadiane klok

Licht in de ochtend verschuift de klok naar een vroeger tijdstip, licht in de avond naar een later tijdstip. Dit licht moet van voldoende intensiteit zijn en ook de spectrale samenstelling is van belang: het is vooral het blauwe deel van het licht dat het grootste effect heeft. TL verlichting, LED verlichting en daglicht bevatten altijd een redelijk aandeel "blauw licht". Een intensiteit van 500-1.000 lux op het oog is dan ruim voldoende om de klok maximaal te verschuiven, maar ook een intensiteit van 200-500 lux kan al effect hebben afhankelijk van het individu en de voorafgaande lichtblootstelling. N.B.: De norm voor kantoorverlichting is 500 lux horizontaal op het bureau, hetgeen overeenkomt met ongeveer 250 lux op het oog. Natuurlijk daglicht buiten is altijd meer dan 1.000 lux.





# 02 cardiometabole aandoeningen



Er zijn ruim 300 reviews, observationele studies, meta-analyses, experimentele onderzoeken en interventieonderzoeken gepubliceerd waarin de relatie tussen nachtwerk (al dan niet in combinatie met ploegendiensten) en cardiometabole aandoeningen of risicofactoren centraal staat.

Een overzicht van de meta-analyses is te vinden in bijlage A.

## 2.1 Observationeel onderzoek

### 2.1.1 Diabetes mellitus (type 2)

#### *Meta-(regressie)analyses en prospectieve cohortonderzoeken*

Er is één meta-analyse gepubliceerd naar de relatie tussen nachtwerk en het optreden van diabetes mellitus. In de meta-analyse van Gan e.a. (2015) zijn acht cohortonderzoeken betrokken, waarvan zeven met een prospectief design (Kawakami e.a. 1999, Morikawa e.a. 2005, De Baquer e.a. 2009, Eriksson e.a. 2013, Pan e.a. 2011 (twee aparte cohorten) en Suwazono e.a. 2006).<sup>14-20</sup> Het achtste onderzoek betrof een retrospectief cohortonderzoek naar de mortaliteit (Karlsson e.a. 2005).<sup>21</sup> Op grond van de acht cohortonderzoeken schatten Gan e.a. dat het relatieve risico op het krijgen van diabetes mellitus door nachtwerk 1,12 was (95% betrouwbaarheidsinterval 1,06-1,19).<sup>14</sup> De heterogeniteit tussen de onderzoeken was echter groot.

Er is verder nog een Deens prospectief cohortonderzoek van Jørgensen e.a. (2016), dat ten tijde van de publicatie van de meta-analyse nog niet

beschikbaar was. Het gaat om een mortaliteitsonderzoek onder een 18.015 verpleegkundigen.<sup>22</sup> Daaronder zijn 980 verpleegkundigen die nachtdiensten verrichten. Na een follow-up periode van vijftien of twintig jaar werd een verband gevonden tussen nachtwerk en sterfte door diabetes mellitus (hazard ratio 12,0 (95% betrouwbaarheidsinterval 3,17-45,2), 8 gevallen, gecorrigeerd voor diverse risicofactoren). De totale sterfte onder nachtwerkers betrof 151 gevallen.

In de meta-analyse is geen trendanalyse uitgevoerd naar het risico op diabetes mellitus in relatie tot het aantal jaren dat men nachtwerk heeft gericht. De commissie heeft daarom bekeken of zij zelf een trendanalyse kon uitvoeren op basis van de onderzoeken met voldoende informatie over de duur van nachtwerk, met als minimaal criterium dat er drie blootstellingsgroepen moeten zijn. Alleen in het onderzoek van Pan e.a. (2011) is dergelijke informatie beschikbaar.<sup>19</sup> Het onderzoek bestaat uit twee aparte grote Amerikaanse cohorten (Nurses Health Study I en Nurses Health Study II), waarin vrouwen die werkzaam waren in de gezondheidszorg gedurende respectievelijk achttien en twintig jaar zijn gevolgd. Elke twee jaar is in een vragenlijst informatie verzameld over werk, gezond gedrag en gezondheid. In dit onderzoek hebben de auteurs trendanalyses uitgevoerd, zowel voor de afzonderlijke cohorten als de cohorten gecombineerd. In tabel 1 zijn de resultaten van hun analyses weergegeven.



**Tabel 1.** Relatie duur van nachtwerk en diabetes mellitus, uitgedrukt in hazard ratio (95% betrouwbaarheidsinterval. Bron: Pan e.a. 2011<sup>19</sup>)

Duur van nachtwerk	Nurses Health Study I (1988-2008; 42-67 jaar oud bij start; 69.269 deelnemers)	Nurses Health Study II (1989-2007; 25-42 jaar oud bij start; 107.915 deelnemers)	Gepoolde resultaten
Nooit	1,00	1,00	1,00
1-2 jaar	1,01 (0,95-1,08)	1,12 (1,02-1,22)	1,05 (0,98-1,08)
3-9 jaar	1,15 (1,08-1,23)	1,28 (1,18-1,39)	1,20 (1,14-1,26)
10-19 jaar	1,31 (1,20-1,45)	1,54 (1,38-1,73)	1,40 (1,30-1,51)
≥ 20 jaar	1,47 (1,32-1,64)	2,13 (1,70-2,67)	1,58 (1,43-1,74)
<i>P</i> <sub>trend</sub>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Per 5 jaar nachtwerk	1,11 (1,08-1,13)	1,18 (1,14-1,22)	1,13 (1,11-1,14)

Gegevens zijn gecorrigeerd voor risicofactoren: leeftijd, alcoholconsumptie, roken, familieachtergrond diabetes en calorie-inname. Er is niet gecorrigeerd voor lichaamsgewicht.

De commissie schat op basis van de gegevens van Pan e.a. (2011), het Centraal Bureau voor de Statistiek (Statline) en het Elektronisch Patiëntendossier (TransHis) dat in Nederland gemiddeld 3 op de 100 gevallen van diabetes onder nachtwerkers veroorzaakt wordt door nachtwerk. Deze schatting is gebaseerd op gegevens van nachtwerkers die vijf jaar hebben gewerkt in nachtdiensten. Het risico loopt op naar gelang iemand meer jaren nachtwerk heeft gedaan. Bij veertig jaar lang nachtwerk, dus zo goed als het hele arbeidzame leven, heeft naar schatting 21 op de 100 gevallen van diabetes onder nachtwerkers, de ziekte gekregen door nachtwerk. Daarmee heeft een nachtwwerker door veertig jaar nachtwerk te doen uiteindelijk een verhoogd risico op diabetes van naar schatting zo'n

7 procentpunten vergeleken met iemand die nooit nachtwerk heeft verricht.

### Overige observationele onderzoeken

In het Zweeds retrospectief cohortonderzoek van Karlsson e.a. (2005) werd geen verband gevonden tussen nachtwerk en sterfte aan diabetes mellitus in ploegendienstwerkers (inclusief nachtdiensten).<sup>21</sup>

Behalve cohortonderzoeken hebben Gan e.a. ook een risicoanalyse op basis van vier dwarsdoorsnedenonderzoeken uitgevoerd (Mikuni e.a. 1983, Nagaya e.a. 2002, Guo e.a. 2013 en Ika e.a. 2013).<sup>14,23-26</sup> De risicoanalyse leverde een positieve associatie op tussen nachtwerk en diabetes mellitus (odds ratio 1,06 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,03-1,09)). Er was daarbij sprake van een lage heterogeniteit tussen de onderzoeken.

### Conclusie

Een meta-analyse van zeven prospectieve cohortonderzoeken wijst op een positief verband tussen nachtwerk en het optreden van diabetes mellitus. Uit twee grote en inmiddels langlopende Amerikaanse cohorten blijkt dat de kans op diabetes onder nachtwerkers toeneemt met het toenemend aantal jaren dat men in nachtdiensten werkt. Van de 100 nachtwerkers die diabetes hebben gekregen en die veertig jaar lang nachtwerk hebben uitgevoerd, worden naar schatting 21 gevallen veroorzaakt door nachtwerk.

De commissie concludeert dat de bewijskracht voor het bestaan van een



verband tussen nachtwerk en het risico op diabetes mellitus sterk is. De bevindingen worden ondersteund door een prospectief mortaliteitsonderzoek en door dwarsdoorsnede-onderzoeken.

### 2.1.2 Hart- en vaatziekten

#### *Meta-(regressie)analyses en prospectieve cohortonderzoeken*

Er zijn drie meta-analyses uitgevoerd naar het voorkomen van hart- en vaatziekten onder nachtwerkers. In één meta-analyse zijn gegevens over de incidentie meegenomen (Vyas e.a. 2012);<sup>27</sup> in de andere twee meta-analyses zijn gegevens over mortaliteit geanalyseerd (Ha e.a. 2011 en Lin e.a. 2015).<sup>28,29</sup> Ook Vyas e.a. (2012) hebben in hun meta-analyses mortaliteitsgegevens geanalyseerd.

Wat de incidentie betreft hebben Vyas e.a. (2012) de gegevens van onder meer elf prospectieve cohortonderzoeken gebruikt.<sup>27</sup> De meta-analyse leverde een positief verband op tussen nachtwerk en hartziekten (risicoratio 1,32 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,07-1,63),  $p = 0,01$ ), geen gegevens over heterogeniteit). De commissie constateerde echter dat in vier onderzoeken niet is aangegeven hoe de ploegendienstroosters in elkaar zaten en of daarbij ook nachtwerk werd gerekend. In een aantal andere onderzoeken zijn avond- en nachtwerk gecombineerd. De commissie vraagt zich daarom af wat de bijdrage van nachtwerk in de meta-analyse is geweest. Verder is van één van de onderzoeken (Kawachi e.a. 1995) recent een actualisering verschenen (Vetter e.a. 2016).<sup>30,31</sup> Op grond van

deze constatering kan de commissie op basis van de meta-analyse Vyas e.a. geen uitspraak doen over het bestaan van een verband. De commissie heeft vervolgens bekeken of zij zelf een meta-analyse met de gegevens over incidentie uit de oorspronkelijke onderzoeken kon uitvoeren. Daarvoor heeft zij alle beschikbare prospectieve cohortonderzoeken geselecteerd waarbij nachtwerk goed is beschreven en er gegevens zijn verzameld over het aantal jaren dat iemand nachtdiensten heeft verricht. De onderzoeken van Vetter e.a. (2016) en Knuttson e.a. (1986) voldoen hieraan.<sup>31,32</sup>

Vetter e.a. (2016) rapporteerden over de twee grote Amerikaanse cohorten, de Nurses Health Study I en II.<sup>31</sup> Dit zijn twee aparte cohorten waarbij in totaal bijna 190.000 vrouwen werkzaam waren in de gezondheidszorg en die inmiddels gedurende achttien tot twintig jaar zijn gevolgd. Het tweede cohort was bij de start jonger (25 tot 42 jaar) dan het eerste cohort (42 tot 67 jaar). Elke twee jaar is in een vragenlijst informatie verzameld over werk, gezond gedrag en gezondheid. De incidentie van coronaire hartziekten is gebaseerd op zelfgerapporteerde hart- en vaatziekten met aanvullende verificatie van de diagnose in medische dossiers. De incidentie van coronaire hartziekten hing samen met toenemende duur van nachtwerk, gedefinieerd als minimaal drie nachtdiensten per maand over een bepaalde periode. In de meest uitgebreide statistische analyse werd een significant stijgende kans op ziekte bij toenemende duur van nachtwerk aangetoond in beide cohorten. In deze analyse is rekening gehouden met veel bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Het



gaat daarbij onder meer om: leeftijd, lichamelijke activiteit in vrije tijd, roken, alcohol, bloeddruk, cholesterol, diabetes mellitus en overgewicht. In een gestratificeerde blootstellingsduuranalyse is er een lichte niet-significante trend waargenomen voor een verhoogd risico op coronaire hartziekten onder vrouwen met minder dan vijf jaar nachtwerk (hazard ratio's van 1,05 en 1,08) tot een significant verhoogd risico voor vrouwen met meer dan tien jaar nachtwerk (hazard ratio's van 1,15 en 1,17). In de gehele onderzoekspopulatie had 15% van de vrouwen langer dan vijf jaar nachtwerk verricht. In beide cohorten wordt nagenoeg eenzelfde verband geconstateerd.

In het Zweedse cohortonderzoek van Knuttson e.a. (1986) zijn 500 werknemers in een papierfabriek gedurende vijftien jaar gevolgd op het ontstaan van ischemische hartziekte, gedefinieerd op basis van ziekenhuisregistraties.<sup>32</sup> In dit cohort werkte 79% van de werknemers in ploegendienst met een schema van zes tot zeven nachtdiensten per maand. De auteurs rapporteerden een lineair verband tussen het aantal jaren nachtdienst en de incidentie van ischemische hartziekte (relatief risico 1,08), waarbij leeftijd en roken geen invloed hadden op dit verband.

Volgens de commissie is een meta-analyse op basis van deze twee publicaties niet zinvol, omdat het Zweedse onderzoek veel kleiner is dan het Amerikaanse onderzoek, waardoor het Zweedse onderzoek in een meta-analyse weinig zou bijdragen. Wel heeft zij de gegevens van de twee Amerikaanse cohorten uit Vetter e.a. gepoold en op basis van een lineaire regressie-analyse geschat hoeveel werknemers door nachtwerk een hart- of vaat-

ziekte krijgen. Daarbij maakte de commissie voor de Nederlandse cijfers gebruik van gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (Statline) en het Elektronisch Patiëntendossier (TransHis). Van de 100 nachtwerkers die gediagnosticeerd zijn met een coronaire hartziekte en die vijf jaar nachtwerk hebben verricht zijn naar schatting 4 gevallen toe te wijzen door nachtwerk. Het aantal gevallen door nachtwerk loopt naar schatting op naar 23 op de 100 gevallen na het verrichten van veertig jaar nachtwerk. Daarmee heeft een nachtwerker door veertig jaar nachtwerk te verrichten een verhoogd risico op een hart- of vaatziekte van naar schatting bijna 8 procentpunten vergeleken met iemand die nooit nachtwerk heeft verricht.

Wat de sterfte aan hart- en vaatziekten betreft hebben Lin e.a. (2015) een meta-analyse uitgevoerd met gegevens van vijf verschillende prospectieve cohortonderzoeken onder nachtwerkers.<sup>29</sup> Zij vonden een positief verband (relatief risico 1,03 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,00-1,05),  $p = 0,039$ ) met lage heterogeniteit. In de meta-analyse van Ha e.a. (2011) zijn de mortaliteitsgegevens van verschillende typen onderzoeken samengevoegd en constateerden de auteurs dat sprake was van grote heterogeniteit. In de meta-analyse is niet aangegeven wat onder de ploegendiensten viel. De commissie heeft daarom deze analyse niet verder betrokken in haar beoordeling. Ook Vyas e.a. (2012) hebben in de meta-analyse de gegevens over mortaliteit van verschillende typen onderzoeken samengevoegd, maar zoals eerder aangegeven zijn er onduidelijkheden over de definitie van nachtwerk, waardoor de commissie hierover geen uitspraak kan doen.<sup>27</sup>





Er is verder een Deens prospectief cohortonderzoek van Jørgensen e.a. (2016), dat ten tijde van de publicatie van de meta-analyses nog niet beschikbaar was.<sup>22</sup> In het onderzoek is de mortaliteit onder 18.015 verpleegkundigen onderzocht. Daaronder zijn 980 verpleegkundigen die nachtdiensten verrichtten. Na een follow-up periode van vijftien of twintig jaar werd onder de nachtwerkers een verband gevonden tussen nachtwerk en sterfte door hart- en vaatziekten (alle oorzaken; hazard ratio 1,71 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,09-2,69), 26 gevallen, gecorrigeerd voor verscheidene risicofactoren). Het positieve verband onder nachtwerkers was toe te schrijven aan het optreden van ischemische hartziekten (hazard ratio 2,30 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,07-4,92), 11 gevallen). Er zijn verder twee prospectieve cohortonderzoeken beschikbaar met gegevens over de duur van nachtwerk. Gu e.a. (2015) rapporteerden over de mortaliteit aan hart- en vaatziekten van de eerder genoemde Nurses Health Study I.<sup>33</sup> Er was een statistisch significante stijging van het aantal sterfgevallen als gevolg van nachtwerk te zien ten opzichte van vrouwen die nooit nachtwerk hadden verricht: groep met zes tot vijftien nachtwerkdienstjaren, hazard ratio 1,19 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,07-1,33); groep met vijftien of meer nachtdienstjaren, hazard ratio 1,23 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,09-1,38). In de groep met minder dan vijf nachtwerkdienstjaren was het risico niet hoger vergeleken met mensen die nog nooit nachtdiensten hadden verricht. In een Zweeds onderzoek zijn ruim 5.400 werknemers in papierfabrieken ruim 50 jaar gevolgd (Karlsson e.a. 2005).<sup>21</sup> Ruwweg 45% van de onderzoekspopulatie werkte

in een ploegdienstrooster met zo'n zeven nachtdiensten elke zes weken. De sterfte aan hart- en vaatziekten is bepaald op basis van de nationale sterftestatistiek. De auteurs rapporteerden een significant verhoogd relatief risico na dertig jaar werken in nachtdiensten van 1,24 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,04-1,49). Bij een kortere periode van nachtdiensten zijn geen significante verbanden gerapporteerd, maar de aantallen personen in de analyse zijn klein. In deze analyse is alleen gecorrigeerd voor de leeftijd.

#### *Overige observationele onderzoeken*

Naast de prospectieve cohortonderzoeken zijn er diverse retrospectieve cohort-onderzoeken en patiënt-controleonderzoeken gepubliceerd. In de meta-analyse van Vyas e.a. (2012) worden acht retrospectieve onderzoeken vermeld.<sup>27</sup> De auteurs berekenden voor deze onderzoeken een risicoratio van 1,19 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,06-1,34),  $p = 0,00$ . Niet in al deze onderzoeken is duidelijk of onder ploegdienstrooster ook nachtdiensten vallen. Ook lijken gegevens over incidentie met die van mortaliteit te zijn samengevoegd. Ditzelfde geldt voor de patiënt-controleonderzoeken in de meta-analyse. Op basis van negen van dergelijke onderzoeken leidden Vyas e.a. een risicoratio af van 1,12 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,00-1,25,  $p = 0,04$ ). De heterogeniteit in beide analyses was laag.<sup>27</sup>



### Conclusie

In drie prospectieve cohortonderzoeken naar de incidentie en in diverse prospectieve cohortonderzoeken naar mortaliteit is een positief verband gevonden tussen nachtwerk en het risico op hart- en vaatziekten. In vier van deze cohortonderzoeken is ook vastgesteld dat het risico op hart- en vaatziekten toeneemt naarmate men meer jaren in nachtdiensten werkt. Op basis van twee grote Amerikaanse cohorten schat de commissie dat 4 van de 100 gevallen van een hart- en vaatziekte onder nachtwerkers die vijf jaar nachtwerk hebben verricht, te wijten is aan nachtwerk. Na veertig jaar nachtwerk is dat naar schatting 23 van de 100 gevallen. Daarmee heeft een nachtwerker door veertig jaar nachtwerk te doen uiteindelijk een verhoogd risico op diabetes van naar schatting zo'n 8 procentpunten vergeleken met iemand die nooit nachtwerk heeft verricht. Op grond van deze gegevens concludeert de commissie dat de bewijskracht voor het bestaan van een verband tussen nachtwerk en hart- en vaatziekten sterk is. Aanvullende gegevens van retrospectieve cohortonderzoeken en patiënt-controleonderzoeken ondersteunen deze conclusie.

### 2.1.3 Metaboolsyndroom

#### *Meta-(regressie)analyses en prospectieve cohortonderzoeken*

De commissie vond in de literatuur over het metaboolsyndroom één meta-analyse. In de meta-analyse van Wang e.a. (2014) zijn vier cohortonderzoeken betrokken, waarvan drie met een prospectief design (De Baquer

e.a. 2009, Pietroiusti e.a. 2010 en Lin e.a. 2009) en één geneste patiënt-controleonderzoek uit een prospectief cohort (Li e.a. 2011).<sup>15,34-37</sup> De meta-analyse met de gegevens van deze vier onderzoeken leverde een positief verband op tussen nachtwerk en het risico op het metaboolsyndroom (relatief risico 2,03 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,31-3,15), in totaal 865 gevallen). De heterogeniteit tussen de onderzoeken is echter groot. In het prospectief cohortonderzoek van De Bacquer e.a. zijn de gegevens uitgesplitst naar leeftijd en het aantal jaren dat iemand nachtdiensten heeft verricht. In de groep nachtwerkers jonger dan 45 jaar werd geen relatie met het aantal jaren nachtdienst gevonden, maar in de groep van 45 jaar en ouder wel.<sup>15</sup> In deze groep nam het risico toe met het toenemend aantal jaren dat men in nachtdiensten had gewerkt (< 20 jaar nachtwerk: relatief risico 1,36 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,75-2,49), 66 gevallen; > 20 jaar nachtwerk: relatief risico 1,82 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,23-2,84), 139 gevallen;  $P_{\text{trend}}$  0,003). Voor zover bekend zijn er geen andere meta-analyses of prospectieve cohortonderzoeken uitgevoerd.

#### *Overige observationele onderzoeken*

In de meta-analyse van Wang e.a. worden verder negen dwarsdoorsnedeonderzoeken geanalyseerd.<sup>35</sup> De meta-analyse leverde op basis van de gegevens in deze onderzoeken een relatief risico op van 1,39 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,08-1,80), hetgeen wijst op een positief verband tussen nachtwerk en het metaboolsyndroom. Echter, ook voor





deze onderzoeken geldt dat de onderlinge heterogeniteit groot is.

In één van de onderzoeken zijn tevens gegevens verzameld over het aantal jaren nachtwerk (Tucker e.a. 2012).<sup>38</sup> In dit Engelse onderzoek werd geen trend gevonden als de gegevens werden gesplitst in dagwerkers, minder dan tien jaar nachtwerk en meer dan tien jaar nachtwerk (rekeninghoudend met diverse andere risicofactoren).

Voor zover bekend zijn er geen andere observationele onderzoeken uitgevoerd naar de relatie tussen nachtwerk en het metabool syndroom.

### *Conclusie*

Er is een meta-analyse uitgevoerd op vier prospectieve onderzoeken, waarbij een positief verband werd gevonden tussen nachtwerk en het risico op het metabool syndroom. In één van die onderzoeken werd vastgesteld dat onder nachtwerkers in de leeftijd van 45 jaar en ouder het risico toenam naarmate men meer jaren nachtdiensten had verricht. Gezien het relatief geringe aantal beschikbare onderzoeken in combinatie met de heterogeniteit vindt de commissie de bewijskracht zwak. Dat de gegevens lijken te wijzen op een positief verband wordt ondersteund door verscheidene retrospectieve en patiënt-controleonderzoeken.

## **2.2 Mechanismen**

Er zijn enkele meta-analyses en systematische reviews van observationeel onderzoek uitgevoerd naar het verband tussen slaapverstoring en het optreden van diabetes mellitus type 2 en hart- en vaatziekten. Op

basis van 37 cohortonderzoeken stelden Anothaisintawee e.a. (2016) in hun meta-analyse vast dat er een positief verband bestaat tussen slaapverstoring en het optreden van diabetes mellitus.<sup>39</sup> Het gaat onder meer om te kort slapen en insomnie. De American Heart Association heeft in 2016 een statement gepubliceerd waarin op grond van de beschikbare meta-analyses wordt gesteld dat er een verband bestaat tussen een te korte slaap en een verhoogd risico op diabetes mellitus, hoge bloeddruk, hart- en vaatziekten en beroerte (St-Onge e.a. 2016).<sup>40</sup> Slapeloosheid is positief geassocieerd met diabetes mellitus en alle hart- en vaatziekten bij elkaar opgeteld. McHill en Wright (2017) beschrijven in hun review, waarin onder meer observationeel onderzoek is geëvalueerd, dat een verstoorde slaap en een verstoord circadiaan ritme kunnen leiden tot veranderingen in het glucosemetabolisme en lichaamsgewicht.<sup>41</sup>

Ook zijn er studies waarin is geconstateerd dat er een verhoogd risico is op glucose-intolerantie, ook wel aangeduid als prediabetes.<sup>42</sup> Maar er zijn ook studies waarin deze verbanden niet aangetoond werden.<sup>43,44</sup>

Er zijn diverse experimentele studies bij mensen uitgevoerd naar de interactie tussen verstoring van het circadiane ritme en risicofactoren die een rol spelen bij het ontstaan van cardiometabole aandoeningen. Bijvoorbeeld over verstoring van het circadiane ritme en het effect daarop op de glucosetolerantie.<sup>1,45-49</sup> Een hogere glucosespiegel in het bloed is gecorreleerd aan een lagere glucosetolerantie, wat wordt gezien als een risicofactor voor het ontwikkelen van diabetes mellitus (type 2) en het meta-



boolsyndroom. Laboratoriumstudies waarin het circadiane ritme bij mensen wordt verstoord door het slaap-waakritme om te draaien, tonen aan dat het glucosemetabolisme een robuust circadiaan ritme volgt, dat wil zeggen dat 's nachts de glucosetolerantie lager is dan overdag.<sup>50</sup> Dus 's nachts eten terwijl de glucosetolerantie laag is, leidt tot een hogere glucosespiegel in het bloed en daarmee tot een hoger risico op diabetes. Verder is in de literatuur gesuggereerd dat – andersom – het tijdstip van voedselinname als initiator het circadiane ritme van andere systemen zou kunnen verstoren.<sup>51</sup> Dit is niet ondenkbaar, aangezien de perifere circadiane klokken samen met de centrale klok een complex interactief regulerend mechanisme vormen.<sup>10</sup> Hoe die interactie precies in elkaar zit (slaapdeprivatie/-verstoring, op een verkeerd moment eten of een combinatie van factoren), is onbekend.

Uit laboratoriumstudies blijkt verder dat door het enkele dagen omdraaien van het slaap-waakritme van mensen, de bloeddruk stijgt en een toename te zien is van ontstekingsfactoren in het bloed die kunnen bijdragen aan het ontstaan van hart- en vaatziekten (Morris e.a. 2016).<sup>52</sup>

Er zijn tientallen dierexperimenten verricht waarin is gekeken naar het bestaan van een relatie tussen componenten van nachtwerk en de negatieve invloed op het energiemetabolisme. In een review van Opperhuizen e.a. (2015) zijn de resultaten van zulke dierexperimenten geëvalueerd. In de betreffende experimenten is een aantal metabole risicofactoren onderzocht (lichaamsgewicht, voedsel-/energie-inname, activiteit, glucose- en

vetmetabolisme) na manipulatie van de timing van voedselinname, lichamelijke activiteit en slaap, na continue lichtblootstelling of na faseverschuiving (door verandering van het tijdstip van lichtblootstelling).<sup>5</sup> Uit de review blijkt dat manipulatie van de componenten van nachtwerk tot een verandering van de metabole effecteindpunten kan leiden. Er zijn echter een aantal haken en ogen die de interpretatie bemoeilijken. Zo is het aantal studies voor een aantal effecteindpunten erg beperkt, waardoor het lastig is om daaruit een definitieve conclusie te trekken. In de studies waarin wel veranderingen optraden waren de uitkomsten wisselend. Manipulatie van de timing van de voedselinname leidde bijvoorbeeld tot zowel gewichtstoename als gewichtsafname. Hetzelfde gold voor manipulatie van lichaamsactiviteit, slaaperiode en lichtblootstelling. Voor een deel zijn de wisselende uitkomsten verklaarbaar door de heterogeniteit van de studies. Voor zover bekend zijn er geen andere reviews gepubliceerd waarbij dierexperimenten centraal stonden in relatie tot nachtwerk of componenten ervan.

Genetisch dierexperimenteel onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat uitschakeling van bepaalde klokgenen (*Clock*- of *Bmal1*-genen; aangeduid als knock-out muizen) tot diverse veranderingen in het energiemetabolisme leidt.<sup>8-10,13,50,53-56</sup> Bij homozygote *Clock*-knock-out-muizen zijn onder meer beschreven: een veranderd tijdstip van voedselinname, een toename van het lichaamsgewicht, een verhoogde vetopslag, een toename van gehalten aan cholesterol, triglyceriden en insuline, een afname van gehalten aan orexine en ghreline. Orexine is een neuropep-



tide dat het ontwaken bevordert en voedselinname stimuleert; ghreline is een hormoon dat het hongergevoel opwekt.

Bij homozygote *Bmal1*-knock-out-muizen zijn onder meer beschreven: een fenotype van diabetes met insulineresistentie, vetafzetting, een verminderde metabole functie in alvleesklier, lever en vetweefsel. Daarnaast ontwikkelden deze dieren pathologieën die tot hart- en vaataandoeningen kunnen leiden.<sup>55</sup> *Clock/Bmal1*-genen moduleren direct of indirect de expressie van genen die betrokken zijn bij het metabolisme.<sup>51</sup> De commissie benadrukt dat genetische afwijkingen die op deze manier het circadiane systeem in muizen ontregelen bij de mens niet voorkomen. Daarnaast wordt uit deze studies niet duidelijk wat de gevolgen zijn van een faseverschuiving van het circadiane systeem. Wel ondersteunt dit type onderzoek dat verstoring van het circadiane systeem tot verstoring van onder meer de energiehuishouding kan leiden.

## 2.3 Conclusie en beschouwing

### 2.3.1 Diabetes mellitus (type 2)

Op basis van de beschikbare meta-analyse en observationele onderzoeken concludeert de commissie dat er een sterk bewijs is voor het bestaan van een verband tussen nachtwerk en het optreden van diabetes mellitus (type 2). Dit risico neemt toe met het toenemend aantal jaren dat iemand in nachtdiensten heeft gewerkt. De commissie heeft geschat dat na vijf jaar nachtwerk 3 op de 100 gevallen van diabetes onder nachtwer-

kers te wijten is aan nachtwerk. De schatting loopt op naar 21 op de 100 gevallen na veertig jaar nachtwerk te hebben verricht, dus zo goed als het hele arbeidzame leven.

Een waarschijnlijke verklaring voor deze bevinding is het gegeven dat de glucosehuishouding in het lichaam een circadiaan ritme volgt, waardoor er 's nachts sprake is van een lagere glucosetolerantie dan overdag. Als men dan tijdens de nachtdienst eet leidt dit tot hogere glucosespiegels in het bloed dan overdag. Een hoge glucosespiegel is een risicofactor voor het krijgen van diabetes. Waarschijnlijk gaat het voorgaande ook op voor de vethuishouding (feitelijk zijn de glucose- en vethuishouding niet los van elkaar te zien). Dit zou betekenen dat 's nachts eten een hogere kans op overgewicht geeft dan overdag. Overgewicht is een bekende risicofactor voor het ontwikkelen van diabetes. Er is echter nog veel onderzoek gaande naar deze verklaringen, zodat de commissie hieruit nog geen definitieve conclusie kan trekken.

### 2.3.2 Hart- en vaatziekten

Op basis van gegevens over incidentie en mortaliteit concludeert de commissie dat er een sterk bewijs is voor een verband tussen nachtwerk en het optreden van hart- en vaatziekten. Het risico neemt toe naarmate men meer jaren nachtwerk heeft verricht. Op basis van de gegevens van de twee langlopende Amerikaanse cohortonderzoeken heeft de commissie geschat dat na vijf jaar nachtwerk 4 op de 100 gevallen van een hart- of vaatziekte onder nachtwerkers te wijten is aan nachtwerk. Na



veertig jaar nachtwerk loopt de schatting op naar 23 op de 100 gevallen. Een waarschijnlijke verklaring voor het verhoogde risico door nachtwerk is dat een aantal bekende factoren, waarvan het risico op hart- en vaatziekten afhangt, door nachtwerk negatief worden beïnvloed. Zo verstoort nachtwerk het circadiane ritme van de bloeddruk. Daarnaast zijn glucosetolerantie en overgewicht bekende risicofactoren. Als er dus sprake is van een hoger risico op diabetes (of overgewicht) door nachtwerk dan vergroot dit mogelijk ook het risico op hart- en vaatziekten. Er is echter nog veel onderzoek gaande naar deze verklaringen, zodat de commissie hieruit nog geen definitieve conclusie kan trekken.

### 2.3.3 Metaboolsyndroom

Gezien het relatief geringe aantal beschikbare onderzoeken in combinatie met de heterogeniteit tussen deze onderzoeken, vindt de commissie de bewijskracht voor het bestaan van een verband tussen nachtwerk en het metaboolsyndroom zwak. Aanvullende gegevens wijzen erop dat verstoring van het circadiane ritme tot metabole afwijkingen kan leiden, waardoor uiteindelijk het metaboolsyndroom kan ontstaan.



# 03 slaapstoornissen en slaapproblemen



### 3.1 Observationeel onderzoek

#### 3.1.1 Slaapstoornissen

Omdat nachtwerk het normale slaap-waakritme verstoort (zie volgende sectie) veronderstelt de commissie dat nachtwerk tot slaapstoornissen kan leiden. Zo is in de literatuur bij nachtwerkers de beroepsspecifieke slaapstoornis *shift work disorder* (SWD) beschreven.<sup>12,57,58</sup> Voor het vaststellen van deze specifieke slaapstoornis zijn criteria opgesteld. Volgens deze criteria is er sprake van SWD als:

1. slapeloosheid overdag of overmatige slaperigheid tijdens de dienst is geassocieerd met een werkschema dat overlapt met de normale slaaptijd;
2. de klachten van de patiënt moeten worden geassocieerd met het werken in een ploegendienstrooster in een tijdsperiode van minstens één maand;
3. de slaapverstoring is aangetoond door middel van een slaapdagboek en/of actigrafische monitoring (registreert bewegingen) gedurende minstens zeven dagen; en
4. de slaapverstoring niet door andere medische en/of werkgerelateerde oorzaken kan worden verklaard.

#### *Meta-(regressie)analyses en prospectieve cohortonderzoeken*

In de literatuur zijn geen meta-analyses gepubliceerd. De commissie vond één prospectief cohortonderzoek. In het twee jaar durende cohortonder-

zoek van Waage e.a. (2014) onder 1.533 Noorse verpleegkundigen rapporteerden de onderzoekers de volgende prevalentiecijfers over SWD: 54,9% had geen SWD gedurende de onderzoeksperiode; 16,5% had SWD alleen aan het begin van de onderzoeksperiode; 9,7% had SWD alleen aan het eind van de onderzoeksperiode; en 18,9% had SWD gedurende de hele onderzoeksperiode.<sup>59</sup> Ook concludeerden de onderzoekers dat stoppen met nachtwerk gedurende de follow-up leidde tot minder gevallen van SWD. In het onderzoek zijn de gegevens echter niet uitgesplitst tussen bijvoorbeeld dagwerkers en nachtwerkers. Ook is niet duidelijk hoeveel mensen uiteindelijk van de nacht- naar de dagdiensten zijn overgegaan of andersom. Door deze onduidelijkheden zijn de resultaten van het onderzoek lastig te beoordelen.

#### *Overige observationele onderzoeken*

Uit een aantal beschrijvende en systematische reviews blijkt dat er tot op heden bij nachtwerkers nog maar beperkt onderzoek is gedaan naar het voorkomen van SWD.<sup>60-63</sup> In een dwarsdoorsnede onderzoek van Drake e.a. (2004) met een Amerikaanse werkpopulatie, waaronder 174 permanente nachtwerkers, 360 ploegendienstwerkers en 2.036 dagwerkers, werd vastgesteld dat 14,1% van de nachtwerkers kon worden gediagnosticeerd met SWD, evenals 8,1% van de ploegendienstwerkers.<sup>64</sup> In een dwarsdoorsnedeonderzoek van Waage e.a. (2009) onder 103 werkers op een Noorse olieplatform werd vastgesteld dat 23,3% van hen SWD had.<sup>65</sup>





*Conclusie slaapstoornissen*

Er zijn geen meta-analyses uitgevoerd naar het voorkomen van slaapstoornissen of SWD door nachtwerk. In één prospectief cohortonderzoek werd een negatief verband gevonden tussen stoppen met nachtwerk en SWD. Er ontbreken in dit onderzoek echter gegevens, waardoor de resultaten niet goed door de commissie zijn te beoordelen. Ook is er slechts in beperkte mate aanvullend onderzoek gedaan. Deze onderzoeken geven aan dat de prevalentie van SWD bij nachtwerkers tussen de 14,1 en 23,3% ligt. De commissie merkt op dat SWD per definitie aan nachtwerk is verbonden, waardoor het lastig is te bepalen hoeveel vaker een slaapstoornis bij nachtwerkers voorkomt in vergelijking met dagwerkers of in de algemene bevolking. In de beschikbare onderzoeken hebben de onderzoekers dan ook geen vergelijkingen kunnen maken tussen nachtwerkers en dagwerkers die vergelijkbaar werk doen. Het is daardoor mogelijk dat een deel van de nachtwerkers die de diagnose SWD hebben gekregen, in werkelijkheid een slaapstoornis hebben gekregen die niet door nachtwerk is veroorzaakt.

Voorgaande opmerkingen plus de beperkte beschikbare gegevens maken dat de commissie geen uitspraak kan doen over het bestaan van een verband tussen nachtwerk en slaapstoornissen.

Omdat er weinig bruikbare gegevens zijn over slaapstoornissen bij nachtwerkers is de commissie nagegaan of wellicht slaapproblemen vaker voorkomen bij nachtwerkers dan bij mensen die niet 's nachts werken. Het

optreden van slaapproblemen is namelijk een onderdeel van de diagnose SWD. Er is verder veel meer onderzoek gepubliceerd over slaapproblemen bij nachtwerkers dan over slaapstoornissen. Daarbij zijn in die onderzoeken vaak ook gegevens verzameld bij dagwerkers, zodat de uitkomsten bij nachtwerkers met de uitkomsten bij dagwerkers vergeleken kunnen worden.

**3.1.2 Slaapproblemen**

De commissie vat het begrip 'slaapproblemen' breed op: zij verstaat daarvoor alle klachten die als gevolg van verstoring van het normale slaapritme kunnen ontstaan, zoals klachten over de *duur en kwaliteit van de slaap* na de nachtdienst (slecht inslapen, slapeloosheid, korte slaap), *slaperigheid* tijdens de nachtdienst (moeite hebben met wakker blijven) en *vermoeidheid* (een gebrek aan energie hebben).

*Meta-(regressie)analyses en prospectieve cohortonderzoeken*

De commissie vond in de literatuur twee meta-analyses over slaapproblemen onder nachtwerkers. Linton e.a. (2015) voerden een systematische review en meta-analyse uit om te onderzoeken in hoeverre werkgerelateerde risicofactoren tot problemen met de slaap (moeite met in slaap vallen, slecht slapen) kunnen leiden.<sup>66</sup> De meta-analyse bevatte zes cohort- of interventieonderzoeken met werknemers in ploegendienstroosters en drie met nachtwerkers. Deze onderzoeken waren evenwel zo heterogeen van opzet (verschillen in roostertypen) en de uitkomsten





waren zo verschillend, dat daarop geen goede meta-analyse kon worden uitgevoerd. Linton e.a. concludeerden wel dat in geen van de drie onderzoeken bij nachtwerkers een positief verband werd gevonden tussen nachtwerk en problemen met de slaap (Akerstedt e.a. 2010, Eriksen e.a. 2008 en Linton e.a. 2004).<sup>67-69</sup> Deze drie onderzoeken worden hieronder kort beschreven.

In het onderzoek van Akerstedt e.a. werden 3.637 werknemers gedurende vijf jaar gevolgd die van permanente dagdiensten overgingen naar ploegdiensten (met of zonder nachtdiensten) of andersom.<sup>67</sup> Werknemers die overgingen van de dagdienst naar een ploegdienst met nachtwerk hadden meer moeite met wakker worden (odds ratio 2,3; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,0-5,28) en vielen vaker in slaap tijdens de nachtdienst (odds ratio 2,9; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,3-6,7). Er waren echter geen verschillen tussen dagwerkers en nachtwerkers op punten als moeite met in slaap vallen, herhaald wakker worden en het gevoel niet uitgerust te zijn. Ook traden er geen veranderingen in de slaapproblemen op bij het overschakelen van de nachtdiensten naar de dagdiensten. Het prospectief cohortonderzoek van Eriksen e.a. betrof een kortdurend onderzoek (follow-up van drie maanden) onder 4.771 Noorse verpleegkundigen.<sup>68</sup> Aan de hand van een vragenlijst werden gegevens verzameld over werkrooster, aantal werkuren, andere arbeidsomstandigheden en over slaap. Er werd geen statistisch significant verband gevonden tussen frequentie van het aantal nachtdiensten en slechte slaap (odds ratio 0,95; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,72-1,25; 291 gevallen van de 713

verpleegkundigen die vaak nachtdiensten hadden).

Linton e.a. volgden 816 werknemers zonder slaapproblemen voor één jaar.<sup>69</sup> Zij moesten door het invullen van een vragenlijst zelf rapporteren over eventuele slaapproblemen. De auteurs vonden geen verband tussen nachtwerk en slechte slaap (odds ratio 1,34 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,55-3,29)).

In de tweede meta-analyse, die van Pilcher e.a. (2000), werd het effect van permanente of roterende ploegdienstroosters onderzocht op zelf gerapporteerde slaapduur.<sup>70</sup> In de analyse zijn de gegevens gebruikt van 36 oorspronkelijke onderzoeken (inclusief experimentele onderzoeken, RCT's en dwarsdoorsnedenonderzoeken), waarbij in de analyse geen onderscheid is gemaakt tussen de verschillende typen onderzoeken. De mate van effect is uitgedrukt in de gemiddelde effectgrootte (een waarde van 0,2 of lager is een marginaal effect, een waarde van 0,50 is een gemiddeld effect en een waarde van 0,8 of hoger wordt beschouwd als een groot effect) ten opzichte van een controlegroep bestaande uit permanente dagwerkers (met een gemiddelde slaapduur van zeven uur). Mensen in permanente nachtdiensten en in roterende ploegdiensten hadden een kortere slaapduur (gemiddelde effectgrootte -0,35 (6,6 uur) en -0,33 (6,65 uur)) dan de dagwerkers. Ook mensen met een ploegdienstrooster die op het moment van de meting een nachtdienst hadden rapporteerden een kortere slaapduur (gemiddelde effectgrootte -1,07 (5,85 uur)). De rotatiesnelheid van de ploegdienstroosters had een wisselende invloed op de slaapduur na een nachtdienst: bij een snel rote-



rend schema was de slaapduur na de nachtdienst verkort tot 5,69 uur (gemiddelde effectgrootte -1,07) en bij een langzaam roterend schema tot 6,40 uur (gemiddelde effectgrootte -0,53). Uit de analyse concluderen de auteurs dat nachtwerk meestal tot een verkorte slaapduur leidt.

Er zijn verder nog drie prospectieve cohortonderzoeken gepubliceerd, die niet in de meta-analyses zijn meegenomen. Niu e.a. (2017) deelden 62 Taiwanese verpleegkundigen aan de start van het onderzoek in een bepaald type rooster in (permanente dagdienst of ploegdienststrooster met nachtdiensten).<sup>71</sup> Vervolgens werden zij gevolgd gedurende twaalf weken. Door middel van een slaapdagboek en actigrafische metingen (waarbij door het registreren van activiteit en rust wordt gemeten of iemand slaapt) werd de slaapduur en -kwaliteit bijgehouden. In de periode van de nachtdiensten werden de kortste slaapduur en laagste scores op slaapefficiëntie geregistreerd ten opzicht van andere diensten.

Het tweede cohortonderzoek betreft een Nederlandse prospectief onderzoek onder 42 politieagenten (leeftijd 20-46 jaar, mannen en vrouwen), die voor het eerst in een drieploegdienststrooster gingen werken, waaronder ook nachtdiensten vielen (Lammers-Van der Horst e.a. 2016).<sup>72</sup> Zij werden gedurende twee jaar gevolgd, waarbij tussentijds via een slaapdagboek en door middel van actigrafische metingen gegevens over de slaapduur en -kwaliteit werden verzameld. In een periode van twee jaar daalde de totale slaapduur van gemiddeld 6,68 uur naar 5,72 uur. De score voor de subjectieve slaapkwaliteit schommelde gedurende de twee jaar slechts licht (score bij de start 3,2, score aan het eind van het onderzoek 3,3; hoe

hoger de score hoe beter de slaapkwaliteit (schaal van 1 tot 5)).

Ten slotte zochten Jansen e.a. (2003) in een Nederlands prospectief cohortonderzoek (Maastricht Cohort Study) naar een verband tussen werken in ploegdiensten (waarvan nachtdiensten een onderdeel waren) en het optreden van vermoeidheid.<sup>73</sup> Door middel van vragenlijsten werden gedurende 32 maanden het werkschema en vermoeidheidsverschijnselen geregistreerd van 12.095 mannen en vrouwen in de leeftijd van 18 tot 65 jaar. De antwoorden werden geplotted op een subjectieve vermoeidheidsschaal lopend van 20 (niet vermoeid), >76 (waarschijnlijk vermoeid) tot 140 (vermoeid). Mensen in drie- (729 deelnemers) en vijf-ploegdiensten (930 deelnemers) scoorden hoger op de vermoeidheidsschaal dan dagwerkers (4.582 deelnemers) (gemiddelde scores: drieploegdienst 62,13, vijf-ploegdienst 58,35 en dagwerkers 54,87).

#### *Overige observationele onderzoeken*

Er zijn diverse systematische en beschrijvende reviews gepubliceerd over werken in ploegdiensten of nachtdiensten in relatie tot problemen met de slaap. Hieronder volgt een kort overzicht van de bevindingen.

In verschillende dwarsdoorsnedeonderzoeken bij nachtwerkers is vastgesteld dat het risico op (ernstige) slaperigheid tijdens de dienst groter is dan bij dagwerkers.<sup>60</sup> Zo is op basis van een Fins onderzoek geschat dat het risico op ernstige slaperigheid bij nachtwerkers zes tot veertien maal groter is dan bij dagwerkers.<sup>74</sup> Vooral in de tweede helft van de nachtdienst lijkt slaperigheid op te treden. Naar schatting valt 10 tot 20% van de



nachtwerkers weleens in slaap gedurende de nachtdienst.

Slaperigheid kan objectief worden gemeten door middel van een EEG, maar in een aantal onderzoeken is het subjectief gemeten, bijvoorbeeld door middel van zelfrapportage en vragenlijsten, zoals de veel gebruikte Epworth Sleepiness Scale. Volgens Åkerstedt e.a. (2009) is het mogelijk dat in studies met subjectieve metingen sprake is van een onderrapportage, omdat de deelnemers zich er niet altijd van bewust zijn dat ze slaperig worden.<sup>60</sup> Daarnaast is bij de subjectieve metingen niet altijd een duidelijk onderscheid gemaakt tussen slaperigheid en vermoeidheid. Wetenschappelijk gezien gaat het om verschillende effecten. Slaperigheid is moeite hebben om wakker te blijven; vermoeidheid wordt getypeerd als een gebrek aan energie (ook na goed geslapen te hebben). Het één sluit het ander niet uit.

De slaapproblemen die zijn beschreven bij nacht- of ploegendienstwerkers bestaan uit een slechtere slaapkwaliteit bij de slaap overdag (moeite met in slaap vallen, vermindering van REM- en fase 2-slaap), een kortere slaapduur en slapeloosheid.<sup>62,75-82</sup> Volgens de National Sleep Foundation is de normale slaapduur bij gezonde volwassenen zeven tot acht uur.<sup>83</sup> Cijfers uit de Amerikaanse National Health and Nutrition Examination Survey laten zien dat de prevalentie van een korte slaapduur, een slechte slaapkwaliteit en insomnie het hoogst is bij nachtwerkers (alle werkers versus nachtwerkers: 37,6 % versus 61,8% korte slaapduur; 19,2% versus 30,7% slechte slaapkwaliteit; 8,8% versus 18,5% insomnie).<sup>82</sup>

In het Amerikaanse dwarsdoorsnede onderzoek van Drake e.a. (2004) werd een prevalentie van insomnie of ernstige slapeloosheid vastgesteld van 18,5% onder nachtwerkers, 8,6% onder dagwerkers en 15,7% onder ploegendienstwerkers.<sup>64</sup>

Bij minstens drie van de vier ploegendienstwerkers zou sprake zijn van een verstoorde slaap.<sup>60</sup> Volgens de beschikbare gegevens is de prevalentie van 'in slaap vallen tijdens werk' en 'symptomen van slapeloosheid' 30% hoger bij nachtwerkers dan bij dagwerkers.<sup>81,84</sup> Daarnaast is de slaap na een nachtdienst één tot vier uur korter bij nachtwerkers in een rotatierooster dan bij een normaal slaappatroon.<sup>60,84</sup> Verder is een verminderde slaapkwaliteit gerapporteerd.<sup>81,85,86</sup>

Er is een aantal observationele onderzoeken (en evaluaties van die onderzoeken) uitgevoerd naar de relatie tussen nachtwerk en het optreden van (chronische) vermoeidheid.<sup>80,87</sup> Uit de systematische review van Niu e.a. (2011) blijkt dat niet alle studies van even goede kwaliteit zijn, maar de uitkomsten wijzen op het bestaan van zo'n verband.<sup>80</sup> De vermoeidheid zou het gevolg zijn van de slechtere slaapkwaliteit en slaapduur. Voor zover bekend zijn er geen meta-analyses uitgevoerd.

### Conclusie

Van de twee beschikbare meta-analyses over slaapproblemen onder nachtwerkers rapporteert er één over een verkorte slaapduur onder nachtwerkers. Van de zes beschikbare prospectieve cohortonderzoeken



rapporteren er vier over een positief verband tussen nachtwerk en problemen met de slaap (kortere slaapduur, verslechterde slaap kwaliteit of vermoeidheid). Aanvullende gegevens uit andere typen observationele onderzoeken ondersteunen deze bevindingen en daaruit valt voorzichtig op te maken dat slaapproblemen naar schatting 1,5 tot ruim 2 maal vaker voorkomen onder nachtwerkers dan onder dagwerkers. Er zijn echter meer gegevens nodig, bij voorkeur van prospectieve cohortonderzoeken, om preciezere schattingen te kunnen geven. Er zijn geen gegevens over het bestaan van een verband tussen de duur van nachtwerk en het optreden van slaapproblemen. Op grond van deze bevindingen concludeert de commissie dat er een sterk bewijs is voor het bestaan van een verband tussen nachtwerk en slaapproblemen.

### 3.1.3 Gevolgen van slaapproblemen

Verstoring van de slaapkwaliteit en slaapduur kan leiden tot lichamelijke klachten zoals (chronische) vermoeidheid, concentratieproblemen, problemen met mentaal functioneren en problemen met sociaal welbevinden.<sup>62</sup>

In twee aparte meta-analyses uitgevoerd door Cappuccio e.a. (2010 en 2011) werd een verband gelegd tussen het optreden van diabetes mellitus en te kort of te lang slapen, moeite met inslapen en moeite met doorslapen.<sup>88,89</sup> Daarnaast constateerden zij dat het risico op hart- en vaatziekten verhoogd was bij een te korte of te lange slaap.

Verstoorde slaap kan onder meer leiden tot glucose-intolerantie en een

afname van de insulinegevoeligheid, een hogere bloeddruk en cardiometabole aandoeningen.<sup>47,62,90-101</sup> Daarmee veronderstelt de commissie dat het opgebouwde slaapttekort bijdraagt aan de andere potentiële gezondheidsrisico's van nachtwerk. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat slaapverstoring leidt tot verstoring van de hormoonproductie en het immuunsysteem. Ook zou slaapverstoring het risico op depressie en mortaliteit vergroten.<sup>62,102</sup> Enkele onderzoekers leggen een link tussen slaapproblemen en het risico op kanker, maar de beschikbare gegevens zijn daar tot nu toe niet eenduidig over.<sup>62</sup>

Een van de gevolgen van slaapproblemen en slaapstoornissen is een verslechterd cognitief functioneren, waardoor de werkprestaties afnemen en de veiligheid op en rond het werk in het geding kan komen.

#### *Cognitief functioneren*

Een slaapttekort door nachtwerk heeft nadelige effecten op het cognitief functioneren.<sup>62</sup> Er zijn tientallen observationele studies die een verband leggen tussen enerzijds nachtwerk en anderzijds nadelige effecten op het cognitief functioneren (verschijnselen als concentratieverlies, verminderde alertheid en reactietijd, moeite hebben met complexe taken uitvoeren en problemen met het kortetermijngeheugen).<sup>62</sup> Marquié e.a. (2014) verrichtten bijvoorbeeld een tien jaar durend prospectief cohortonderzoek onder nachtwerkers (n=1.484) en dagwerkers (n=1.635), waaronder ook gepensioneerden.<sup>103</sup> Zij vonden een associatie tussen nachtwerk en een



chronisch verstoord cognitief functioneren (getest op geheugen, reactievermogen en alertheid). Deze associatie was het sterkst in de groep die meer dan tien jaar nachtwerk verrichtte. De onderzoekers stelden vast dat herstel van het cognitieve functioneren na het stoppen van nachtwerk enkele jaren duurde. Lo e.a. (2016) berekenden in hun meta-analyse dat een te korte slaap onder 55-plussers (geen nachtwerkers) leidde tot een statistisch significante afname van het cognitief functioneren (odds ratio 1,4, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,27-1,56).<sup>104</sup>

### *Veiligheid*

Een ongewenst gevolg van slaperigheid, vermoeidheid en verminderde cognitieve vaardigheden tijdens de nachtdienst is dat deze verschijnselen tot onveilige situaties op het werk of bij deelname aan het verkeer op weg naar huis kunnen leiden.<sup>62,105,106</sup> Volgens Philip en Akerstedt (2006) is slaapverstoring door nachtdiensten in de industrie- en transportsector een belangrijke oorzaak van ongelukken op het werk.<sup>107</sup> In een rapport van de Amerikaanse National Highway Traffic Safety Administration (NHTSA; 1998) worden nachtwerkers inderdaad als een hoogrisicogroep aangemerkt voor het krijgen van (bijna) auto-ongelukken op weg naar huis na hun werk.<sup>108</sup> In het rapport worden studies aangehaald die ook melding maken van in slaap vallen achter het stuur en fouten maken op het werk. Lee e.a. (2016) signaleren het probleem eveneens. Zij rapporteren over een onderzoek met nachtwerkers die direct na hun dienst een twee uur durende autorijssessie uitvoerden.<sup>109</sup> Van de zestien sessies was in zes

gevallen sprake van een bijna-ongeluk; in zeven gevallen werd de sessie voortijdig om veiligheidsredenen door de onderzoekers afgebroken.

Dezelfde deelnemers voerden dezelfde rijssessie uit na een normale nacht slapen. Dit leidde tot geen enkel incident. Er zijn verder gegevens die erop duiden dat het risico op ongelukken op het werk voor nachtwerkers, zoals gezondheidszorgmedewerkers, politiemensen en beroepschauffeurs, het grootst is in de vroege ochtend.<sup>110</sup>

In een uitgebreide review geven Kecklund en Axelsson (2016) aan dat het relatieve risico op werkgerelateerde ongelukken en verwondingen als gevolg van een te korte slaapduur 1,35 is (95% betrouwbaarheidsinterval 1,16-1,58; ten opzichte van een normale slaapduur van 7 tot 8 uur) en als gevolg van een verminderde slaapkwaliteit 1,46 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,20-1,76).<sup>62</sup>

Onveilige werksituaties ontstaan ook doordat fouten worden gemaakt bij werkhandelingen. In de systematische review van De Cordova e.a. (2016) concluderen de onderzoekers dat nachtwerkers meer fouten tijdens het werk maken en minder presteren dan dagwerkers.<sup>111</sup> Zij baseren dit op zeven onderzoeken met nachtwerkers uit de gezondheidszorg en de industrie. In vier van deze onderzoeken was het verschil statistisch significant. In één onderzoek is ook onderscheid gemaakt tussen nachtwerkers met en zonder slaapproblemen en met en zonder vermoeidheidsverschijnselen.<sup>112</sup> Politieagenten met deze aan nachtwerk gerelateerde klachten rapporteerden dat zij meer fouten op het werk maakten dan agenten zonder deze klachten (slaapproblemen, 17,9% versus 12,7%, odds ratio





1,43 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,23-1,67); vermoeidheid, 23,5% versus 15,5%, odds ratio 1,63 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,43-1,85)).

### 3.2 Mechanismen

De slaapproblemen door nachtwerk zijn terug te voeren op het uit fase raken van lichaamsprocessen met de circadiane biologische klok. Aangezien het de circadiane klok tijd kost om zich aan te passen, betekent dit dat na een nachtdienst iemand overdag moeilijk in slaap valt omdat de circadiane klok zegt dat het 'dag' is en men wakker behoort te zijn. En tijdens de nachtdienst is men slaperig omdat de klok dan aangeeft dat het 'nacht' is en men behoort te slapen. Het gevolg is een slaapdeprivatie en een slechtere kwaliteit van de slaap: men bouwt als het ware een 'slaapschuld' op. Als dit maar lang genoeg aanhoudt kan dit gepaard gaan met diverse lichamelijke, fysiologische en mentale klachten (zie § 3.1.3), doordat het lichaam niet meer in staat is voldoende te compenseren voor het ontstane slaapte kort.

### 3.3 Conclusie en beschouwing

De commissie doet geen uitspraak over het bestaan van een verband tussen nachtwerk en *shift work disorder*, een nachtwerkspecifieke slaapprobleem, omdat het aantal gegevens beperkt is en deze slaapprobleem per definitie verbonden is aan nachtwerk. Het is daardoor lastig om te bepalen hoeveel vaker een slaapprobleem onder nachtwerkers voorkomt dan bij dagwerkers of in de algemene bevolking. Het is mogelijk dat een deel van

de nachtwerkers die de diagnose SWD kregen in werkelijkheid een slaapprobleem hebben die niet door nachtwerk is veroorzaakt. Omdat het optreden van slaapproblemen een onderdeel is van de diagnose SWD heeft de commissie beoordeeld of wel uitspraken te doen zijn over het optreden van slaapproblemen onder nachtwerkers. Er is sterk bewijs voor een verband tussen nachtwerk en het optreden van slaapproblemen. Op grond van kennis over het mechanisme van slaapverstoring en het circadiane ritme is het volgens de commissie aannemelijk dat de slaapproblemen uiteindelijk tot slaapproblemen en andere gezondheidseffecten kunnen leiden, zoals diabetes mellitus type 2 en hart- en vaatziekten. Een bijkomend gevolg van problemen met de slaap is dat er een verhoogde kans bestaat op ongelukken tijdens of vlak na de dienst doordat men slaperig is en minder alert.

Uit de aanvullende literatuur valt op te maken dat slaapproblemen onder nachtwerkers naar schatting 1,5 tot ruim 2 maal vaker voorkomen dan onder dagwerkers. Er zijn echter meer gegevens nodig, bij voorkeur van prospectieve cohortonderzoeken, om preciezere schattingen te kunnen geven.



# 04 kanker





## 4.1 Borstkanker

Er is in de literatuur veel geschreven over de relatie tussen nachtwerk en een verhoogd risico op het krijgen van borstkanker. In het advies dat de Gezondheidsraad in 2006 publiceerde over dit onderwerp luidde de conclusie dat:

*“... er een verband is te zien 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 verklaren”.*<sup>113</sup>

In 2010 classificeerde het International Agency for Research on Cancer (IARC) nachtwerk als mogelijk kankerverwekkend voor de mens, zij het met de kanttekening dat onderzoek bij nachtwerkers maar beperkt bewijs levert voor een verband met nachtwerk.<sup>11</sup> Na 2006 zijn er nieuwe epidemiologische onderzoeken over dit onderwerp gepubliceerd en zijn er diverse wetenschappelijke reviews geschreven en meta-analyses uitgevoerd. Wat is de stand van zaken?

### 4.1.1 Observatieel onderzoek

#### *Meta-(regressie)analyses en prospectieve cohortonderzoeken*

In bijlage B is een overzicht van tien meta-analyses opgenomen. Het vergelijken van de uitkomsten van deze meta-analyses is lastig, onder

meer doordat de heterogeniteit groot is en er in de loop van de tijd lopende cohortonderzoeken zijn geactualiseerd.

In zeker vijf van de meta-analyses zijn onderzoeken onder luchtvaartpersoneel meegenomen. De commissie vindt deze onderzoeken echter minder geschikt om in dit advies te betrekken, omdat bij vliegend personeel vaak niet alleen sprake is van nachtwerk maar ook van langere werktijden. Bovendien worden er tijdens een dienst vaak verschillende tijdzones gepasseerd en bestaat er enige blootstelling aan kosmische straling. Al deze factoren kunnen ieder afzonderlijk versturende effecten hebben, waardoor het lastig is een eenmaal gevonden verband onder deze groep werknemers specifiek aan nachtwerk te wijten.

De meta-analyses die de commissie wel in haar advies heeft betrokken laten overwegend geen verband zien tussen nachtwerk en het risico op borstkanker (Travis e.a. 2016, He e.a. 2015, Ijaz e.a. 2013 en Jia e.a. 2013) of slechts een marginaal positief verband (Lin e.a. 2015 en Wang e.a. 2013).<sup>29,114-118</sup>

In alle meta-analyses zijn gegevens uit de Nurses Health Study I en II gebruikt. In het voorjaar van 2017 zijn van beide onderzoeken nieuwe gegevens gepubliceerd, gebaseerd op een langere follow-up. Het gaat om twee grote cohorten, die daardoor in de meta-analyses veel gewicht hebben. Aangezien de nieuwe gegevens afwijken van de eerdere publicaties over deze cohorten, heeft dit direct invloed op de uitkomsten van de reeds gepubliceerde meta-analyses.



Om de nieuwe gegevens beter te kunnen duiden heeft de commissie zelf een meta-analyse uitgevoerd. Zij selecteerde daarvoor cohortonderzoeken met een duidelijke definitie van nachtwerk, met gegevens over het aantal jaren dat men in nachtdienst heeft gewerkt en die als uitkomstmaat de incidentie van primaire borstkanker hebben gebruikt. Met dat laatste bedoelt de commissie gevallen van borstkanker bij vrouwen die niet eerder borstkanker hebben gehad en waarbij ook geen sprake is van uitzaaïing in de borst afkomstig van tumoren in andere delen in het lichaam. Daarnaast moet in de onderzoeken rekening zijn gehouden met mogelijke andere risicofactoren voor borstkanker, zoals alcoholgebruik en een familiere voorgeschiedenis. Zes prospectieve cohortonderzoeken, beschreven in vijf publicaties, voldoen aan deze criteria. Hieronder volgt een beschrijving van de publicaties.

1. Wegrzyn e.a. (2017) publiceerden nieuwe gegevens uit de twee lopende cohorten, de Nurses Health Studies (I en II).<sup>119</sup> Verschillen tussen de cohorten zijn de leeftijden van de deelnemers bij de start van het onderzoek (eerste cohort (I; 1988) 42-67 jaar; tweede cohort (II; 1989) 25-42 jaar), en het aantal (vrouwelijke verpleegkundige) deelnemers ((I) 78.516; (II) 114.559). Gedurende 24 jaar follow-up werden in totaal 9.541 gevallen van borstkanker vastgesteld ((I) 5.971; (II) 3.570).

In het eerste cohort werd geen statistisch significant verband gevonden tussen nachtwerk en borstkanker, ook niet als de gegevens werden uitgesplitst naar het aantal nachtdienstjaren (nooit, 1-14 jaar, 15-29 jaar

en meer dan dertig jaar nachtdiensten). In het tweede cohort werd een marginaal statistisch significant verband gevonden als de geactualiseerde gegevens over het aantal jaren in nachtdienst werden gebruikt in de groep met meer dan twintig jaren in nachtdienst (hazard ratio 1,40 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,00-1,97),  $P_{\text{trend}}$  0,74). In een rapportage van deze cohorten na een twaalfjarige follow-up werden wel significante verbanden tussen nachtwerk en borstkanker gevonden (bij meer dan twintig jaren in nachtdienst: hazard ratio 1,79 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,06-3,01; Schernhammer e.a. 2006).<sup>120</sup> Om te onderzoeken hoe het kan dat na 24 jaar follow-up geen effect meer wordt gezien hebben Wegrzyn e.a. twee subanalyses uitgevoerd. In de eerste werd de follow-up in twee perioden gesplitst (alleen gegevens van de eerste tien jaar of de gegevens van de laatste 14 jaar) en in de tweede subanalyse werd de informatie van de vervolgvragen die na 24 jaar aan de deelnemers werden gesteld, wel of niet meegenomen.

Uit de subanalyses blijkt dat het verband afzwakt als de gegevens over nachtwerk van de laatste 14 jaar worden gebruikt (de vrouwen zijn dan tevens ouder geworden). Dit suggereert dat vooral het nachtwerk dat op jongere leeftijd wordt uitgevoerd een risicoverhogend effect zou hebben. Wellicht is de verklaring hiervoor dat jongere vrouwen gevoeliger zijn voor het krijgen van borstkanker door nachtwerk, omdat bij jongvolwassen vrouwen (pre-menopausaal en/of voor de eerste geboorte) het borstweefsel van nature nog aan veranderingen onderhevig is. Helaas zijn er in deze cohorten geen leeftijdspecifieke subanalyses uitgevoerd.



2. In 2016 hebben Travis e.a. gerapporteerd over drie afzonderlijke Engelse prospectieve cohorten (Million Women Study, EPIC-Oxford en UK Biobank).<sup>117</sup> Omdat in het Verenigd Koninkrijk Biobank alleen naar het huidige nachtwerk is gevraagd heeft de commissie dit cohort uitgesloten voor verdere analyse. In het Million Women Study cohort (450.232 dagwerkers, 72.014 ploegendienstwerkers met nachtdiensten) werden geen verbanden gevonden tussen nachtwerk en incidentie van borstkanker, ook niet als de gegevens worden uitgesplitst naar het aantal jaren in nachtdienst (nooit, minder dan tien jaar, tien tot negentien jaar en meer dan negentien jaar). De gemiddelde leeftijd bij de start van dit cohort was 68 jaar. In het derde cohort, het EPIC Oxford cohort, waren de vrouwen (19.289 dagwerkers, 3.270 ploegendienstwerkers met nachtdiensten) bij de start gemiddeld 58 jaar oud. In dit cohort werd ook geen verband tussen nachtwerk en borstkanker gevonden, ook niet als de gegevens werden uitgesplitst naar het aantal jaren in nachtdienst (nooit, minder dan tien jaar, tien tot negentien jaar, meer dan negentien jaar). De auteurs merken op dat in de groep met meer dan negentien jaar nachtwerk slechts één geval van borstkanker is geregistreerd.

De publicatie van Travis e.a. heeft in de literatuur veel commentaar gekregen (Schernhammer 2017, Stevens 2017, Hansen 2017).<sup>121-123</sup> De belangrijkste commentaren betreffen de grove manier waarop navraag is gedaan over nachtwerk en de hoge leeftijd van de deelnemers bij aanvang van de Million Women Study en het EPIC-Oxford onderzoek.

Als er bijvoorbeeld een risicoverhogend effect zou zijn van nachtwerk onder jongere vrouwen of alleen tijdens het doen van nachtwerk, dan zouden deze kunnen zijn gemist.

3. In het Zweedse cohortonderzoek van Akerstedt e.a. (2015) zijn op basis van een tweelingenregister 13.656 tweelingen geselecteerd (waarvan 3.404 nachtwerk verrichtten; gemiddelde leeftijd 51 jaar) en twaalf jaar gevolgd door middel van de kankerregistratie.<sup>124</sup> In de groep die meer dan twintig jaar nachtwerk had verricht werd geen statistisch significant verband gevonden (hazard risico 1,68 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,98-2,88), maar in deze groep werd wel een verband vastgesteld onder vrouwen jonger dan zestig jaar (hazard risico 1,77 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,03-3,04); 18 gevallen). In de groepen met minder nachtdienstjaren werden geen verbanden gevonden, ongeacht het aantal jaren in nachtdienst. Akerstedt e.a. voerden leeftijdsanalyses uit omdat in een ander Zweeds onderzoek (Knuttsen e.a. 2013; 'Works, Lipids, and Fibrinogen' (WOLF) cohort, 4.036 vrouwen, twaalf jaar follow-up)<sup>125</sup>, in de jongste leeftijdsgroep een hoger risico op borstkanker werd gevonden voor 'ooit' versus 'nooit' nachtwerk (alle leeftijden: hazard ratio 2,02, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,03-3,95; leeftijd onder de zestig jaar: hazard ratio 2,15, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,10-4,21).
4. Li e.a. (2015) hebben een patiënt-controleonderzoek uitgevoerd dat genest was in een prospectief cohort van Chinese textielwerkers (bij aanvang 32-65 jaar, tien jaar follow-up).<sup>126</sup> Zij vonden geen associatie



tussen de duur van het nachtwerk en het risico op borstkanker, ook niet onder vrouwen jonger dan 50 jaar.

- In het Shanghai Women's Health Study cohort zijn 73.049 vrouwen geselecteerd, (leeftijd tussen 40 en 70 jaar, gemiddeld 52 jaar) en vier jaar gevolgd door middel van vragenlijsten en registraties van kanker- en doodsoorzaken (Pronk e.a. 2010).<sup>127</sup> In dit onderzoek werd geen associatie tussen nachtwerk en het risico op borstkanker gevonden, ook niet als de gegevens werden uitgesplitst naar het aantal jaren in nachtdienst.

De meta-analyse die de commissie heeft uitgevoerd leverde geen significant verband op tussen de duur van nachtwerk en het risico op borstkanker. In bijlage C zijn de technische uitgangspunten en de grafische resultaten van de analyse te vinden.

Naar aanleiding van de leeftijdsanalyses of de opmerkingen over leeftijd in de cohortonderzoeken, is de commissie nagegaan in hoeverre de tijd sinds het stoppen met nachtwerk ('recency') van invloed kan zijn geweest op een eventueel verband tussen nachtwerk en borstkanker. Na het bereiken van het pensioen zal de 'recency' toenemen, evenals natuurlijk de leeftijd want de leeftijd is niet los te zien van 'recency'. Bij een 'recency' van minder dan vijftien jaar vond de commissie aanwijzingen voor een positief verband tussen nachtwerk en borstkanker, bij een 'recency' van meer dan vijftien jaar niet. Dit impliceert dat er een risico op borstkanker is

tijdens of vlak na een periode van nachtwerk, maar dat dit risico afneemt naarmate men langer geen nachtdiensten heeft verricht.

Deze aanwijzingen zijn gebaseerd op de Westerse cohorten. Als ook de Chinese cohorten worden meegerekend (Pronk e.a. 2010 en Li e.a. 2015) lijkt 'recency' geen invloed te hebben.<sup>126,127</sup> Meer onderzoek hiernaar is nodig voordat de commissie op dit punt een definitieve conclusie kan trekken.

Behalve onderzoeken die de incidentie als uitkomst hebben bestudeerd, zijn er ook twee prospectieve cohortonderzoeken die gegevens over de mortaliteit hebben verzameld. Het eerste is het eerder genoemde Deense cohortonderzoek van Jørgensen e.a. (2016) onder 18.015 verpleegkundigen, waaronder 980 nachtwerkers en 3.958 verpleegkundigen in ploegdienstroosters.<sup>22</sup> Na een follow-up periode van vijftien respectievelijk twintig jaar werd geen verband gevonden tussen nachtwerk en sterfte door borstkanker (hazard ratio 1,20 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,70-2,08), zestien gevallen, gecorrigeerd voor diverse risicofactoren), ook niet onder ploegdienstmedewerkers (hazard ratio 0,95 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,66-1,37), 38 gevallen). De leeftijd bij de start van het onderzoek (1993) was minstens 44 jaar. In 1999 werd het cohort uitgebreid met 8.833 deelnemers van 44 jaar oud.

Het tweede mortaliteitsonderzoek is de Nurses Health Study (I) waarover Gu e.a. in 2015 rapporteerden (zie voor de basisgegevens de beschrijving bij Wegrzyn e.a. 2017, follow-up 22 jaar).<sup>33,119</sup> Na correctie voor verschei-



dene risicofactoren werd geen verband gevonden tussen nachtwerk en sterfte aan borstkanker bij meer dan vijftien jaar nachtwerk (hazard ratio 0,99, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,74-1,33).

#### *Overige observationele onderzoeken*

Uit de beschikbare systematische reviews en de meta-analyses maakt de commissie op dat er nog negen retrospectieve cohortonderzoeken zijn uitgevoerd en achttien patiënt-controleonderzoeken. De retrospectieve cohortonderzoeken zijn in de meta-analyses niet apart geanalyseerd, maar werden samengevoegd met de gegevens van de prospectieve cohortonderzoeken. Er zijn wel meta-analyses uitgevoerd met de gegevens van patiënt-controleonderzoeken (He e.a. 2015, Ijaz e.a. 2013, Jia e.a. 2013 en Wang e.a. 2013).<sup>114-116,118</sup> Alle meta-analyses leverden een positief verband op tussen nachtwerk en het risico op borstkanker. De heterogeniteit tussen de onderzoeken was in het algemeen laag.

Ijaz e.a. (2013) leidden uit de gegevens van tien patiënt-controleonderzoeken af dat met iedere vijf jaar aan nachtwerk het relatieve risico toenam met 9% (relatief risico 1,09 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,02-1,20), mate van heterogeniteit 45%).<sup>115</sup> Op twee na waren alle patiënt-controleonderzoeken gebaseerd op zelfgerapporteerde gegevens. Hierdoor kan volgens de commissie *recall-bias* (verkeerd antwoorden op vragen over nachtwerk omdat men zich niet meer goed kan herinneren hoe het werkelijk zat of omdat men denkt dat er een verband tussen nachtwerk en borstkanker bestaat en daardoor vaker nachtwerk rapporteert) niet worden uitgesloten.

Bij de in de meta-analyse betrokken onderzoeken van Grundy e.a. (2013) en Pukkala e.a. (2012) kan misclassificatie hebben plaatsgevonden doordat nachtwerk is gebaseerd op het beroep dat iemand ooit heeft uitgeoefend, zonder te vragen om bevestiging of men daadwerkelijk nachtwerk heeft verricht.<sup>128,129</sup>

Er zijn verder twee patiënt-controleonderzoeken bekend, waarbij aanwijzingen zijn gevonden dat nachtwerk op jonge leeftijd, of gedurende of vlak na een periode dat iemand nachtwerk verricht, van belang kan zijn voor het risico op borstkanker. Menegaux e.a. (2013) rapporteerden over een Frans onderzoek (CECILE studie) onder de algemene bevolking en vonden een significant verhoogd risico op borstkanker bij vrouwen die meer dan vier jaar nachtwerk hadden verricht voor hun eerste zwangerschap (odds ratio 1,95, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,13-3,35).<sup>130</sup> De Spaanse onderzoekers Papantoniou e.a. (2015) stelden op basis van gegevens uit de MCC-Spain studie vast dat het borstkankerrisico door nachtwerk onder premenopausale vrouwen hoger was dan in postmenopausale vrouwen.<sup>131</sup>

Ten slotte is er dit jaar een Deens retrospectief cohortonderzoek gepubliceerd van Vistisen e.a. (2017), dat ten tijde van de publicaties van de meta-analyses nog niet beschikbaar was.<sup>132</sup> In dit onderzoek is aan de hand van gegevens uit registraties over salarissen en toeslagen door nachtwerk en uit kankerregistraties het bestaan van een verband tussen nachtwerk en het risico op borstkanker onderzocht. Aan het cohort namen 155.540 vrouwen deel, wier gegevens over de periode 2007-2012 werden verzameld. Er werd geen verband gevonden (ooit versus nooit nachtwerk;





gecorrigeerd voor verscheidene risicofactoren zoals leeftijd en familiäre geschiedenis borstkanker). Er zijn geen analyses verricht voor de duur van nachtwerk. Voor zover bekend is dit de eerste keer dat op basis van salarisgegevens door onderzoekers is bepaald of iemand nachtwerk heeft verricht.

#### *Conclusie observationeel onderzoek*

Er zijn verschillende meta-analyses uitgevoerd op cohort- en andere onderzoeken. Omdat na de publicatie van deze analyses nieuwe gegevens zijn gepubliceerd, zowel van nieuwe onderzoeken als van reeds lopende onderzoeken, heeft de commissie zelf een meta-analyse uitgevoerd op basis van de meest actuele gegevens. De analyse ondersteunt verscheidene andere analyses waarin werd vastgesteld dat cohortonderzoeken geen duidelijke aanwijzingen geven voor een verband tussen langdurig nachtwerk en het risico op borstkanker. Er bestaan hooguit lichte aanwijzingen dat langdurig nachtwerk op jonge leeftijd of alleen tijdens of vlak na een periode van nachtwerk, risicoverhogend zou kunnen werken. Deze bevindingen vertonen echter geen trend die duidelijk overeenkomt met de duur van nachtwerk. Ze zijn bovendien gebaseerd op kleine aantallen gevallen van borstkanker. Al met al concludeert de commissie dat het bestaan van een verband tussen nachtwerk en het risico op borstkanker niet eenduidig is.

#### **4.1.2 Carcinogene werkingsmechanisme(n)**

Aan de hand van experimenteel en mechanistisch onderzoek is in de literatuur een aantal ideeën geopperd over de vraag of en zo ja hoe nachtwerk of verstoring van het circadiane ritme tot borstkanker zou kunnen leiden.

#### *Observationeel onderzoek*

Een hypothese is dat melatonine, een van de signaalstoffen voor het circadiane systeem, een beschermende werking zou hebben op het ontstaan van kanker.<sup>11,133,134</sup> Het is bekend dat de melatonineproductie grotendeels wordt onderdrukt door blootstelling aan licht. In een aantal onderzoeken naar de rol van lichtinval op de regulatie van melatonine en borstkanker is waargenomen dat volledig blinde vrouwen een lager risico op borstkanker hadden dan niet-blinde vrouwen.<sup>135-140</sup> In deze groep mensen staat de melatonineregulatie niet onder invloed van licht; zij hebben een zogenaamde *free-running* melatonineproductie dat het interne ritme (ongeveer 24 uur) volgt. Onder nachtwerkers is er echter nog maar beperkt onderzoek gedaan naar het gehalte van melatonine in relatie tot het mogelijke risico op borstkanker; de beschikbare onderzoeken zijn lastig te vergelijken en niet eenduidig (Devore e.a. 2017, Schernhammer e.a. 2009, Schernhammer e.a. 2006, Travis e.a. 2004, Wu e.a. 2008).<sup>120,141-144</sup>





Er is verder observationeel onderzoek gedaan naar nachtwerk en: overgewicht en wat dit te betekenen heeft voor het risico op borstkanker; het optreden van een hogere dichtheid van borstweefsel door nachtwerk; een verband tussen nachtwerk en bepaalde typen borstkanker; en een verband tussen nachtwerk en genetische varianten in klokgenen en wat dit te betekenen heeft voor het risico op borstkanker (Hulsegge e.a. 2016, Peplonska e.a. 2012, Pedraza-Flechas e.a. 2017, Wegrzyn 2016, Cordina-Duverger e.a. 2016, Rabstein e.a. 2013, Monsees e.a. 2012).<sup>145-151</sup> De gegevens zijn echter beperkt en soms tegenstrijdig, waardoor de commissie ook hier geen conclusie over kan trekken.

#### *Dierexperimenteel onderzoek*

Er is dierexperimenteel onderzoek uitgevoerd waarbij door aanpassing van het lichtregime het circadiane ritme werd verzwakt (continu licht) of zich continu moest aanpassen (zoals bij *jetlag*). Bij intacte dieren leidde manipulatie van het lichtregime niet tot een verhoogde spontane ontwikkeling van borsttumoren. Bij dieren (in casu muizen) die door chemische blootstelling kanker hadden ontwikkeld of waarbij tumorcellen waren geïnjecterd en die langdurig onder constant licht leefden, nam de incidentie van borsttumoren toe (Hamilton e.a. 1969; Shah e.a. 1984) en versnelde de tumorgroei (Blask e.a. 2003; Wu e.a. 2011; Cos e.a. 2006).<sup>152-156</sup> Dit was ook het geval bij dieren die maar een deel van de nacht in licht doorbrachten (Schwimmer e.a. 2014).<sup>157</sup>

Er is één studie bekend waarin de 12-uurs licht-donkercyclus wekelijks

werd omgedraaid (Dycke e.a. 2015).<sup>158</sup> Dit leidde bij kankergevoelige muizen die door een mutatie in het p53 tumorsuppressorgen binnen een jaar spontaan borsttumoren ontwikkelen, tot een kortere latentietijd.

De commissie concludeert uit het voorgaande dat manipulatie van het normale lichtregime in kankergevoelige dieren de ontwikkeling van borstkanker en tumorgroei stimuleert. Er zijn echter geen aanwijzingen dat dit effect ook optreedt in gezonde en normale proefdieren. Wellicht wordt het uitblijven van een effect in deze groep proefdieren veroorzaakt doordat zij van nature niet gevoelig genoeg zijn om borstkanker te ontwikkelen.

Zoals eerder aangegeven is lichtblootstelling tijdens de nachtdienst slechts een van de componenten van nachtwerk in relatie tot mogelijke gezondheidseffecten. De commissie heeft geen dierexperimentele gegevens in de wetenschappelijke literatuur gevonden over het risico op borstkanker in relatie tot andere componenten van nachtwerk, zoals het 's nachts actief zijn en eten of slaapdeprivatie.

Er zijn verder dierexperimentele onderzoeken uitgevoerd waarin het circadiane systeem doelbewust is verstoord. Bij ratten waarvan de epifyse werd verwijderd, waardoor de productie van melatonine werd uitgeschakeld, werd na blootstelling aan een chemische kankerverwekkende stof een hogere incidentie van borsttumoren en een kortere latentietijd gevonden dan in normale ratten; kunstmatige toediening van melatonine verlaagde tot op zeker niveau de tumorincidentie en de latentietijd (onder een normaal lichtregime in laboratoria met een licht-donkercyclus van



12/12 uur).<sup>159-161</sup> In modellen met *knock-out* muizen (inactivering van *Per* klokgenen; chemische inductie van tumoren) bleek de snelheid van de tumorgroei verhoogd en bleken zich eerder borsttumoren te ontwikkelen dan in normale muizen. Daarnaast is aangetoond dat inoculatie van tumorcellen met geïnactiveerde klokgenen in normale muizen leidde tot een verhoogde tumorincidentie en snellere tumorgroei.<sup>162-164</sup>

De voorgaande bevindingen wijzen er volgens de onderzoekers op dat borstkanker wel eens zou kunnen worden geïnduceerd door uitschakeling van het circadiane systeem en uitschakeling van de melatonineproductie.

In testen met gekweekte humane borsttumorcellen zijn aanwijzingen gevonden dat melatonine de celdeling van tumorcellen kan remmen, als antioxidant kan werken en dat het de productie en werking van oestrogenen in de borsttumorcellen kan remmen. Oestrogenen zijn hormonen die onder meer betrokken zijn bij de groei van borsten. Verhoogde en langdurige productie van oestrogenen is geassocieerd met een verhoogd risico op borstkanker. Melatonine zou ook de groei van borsttumor xeno-transplantaten afremmen door de signaaloverdracht van groeifactoren te moduleren. Echter, een mogelijke beschermende rol van melatonine valt niet te verklaren met het gegeven dat er dierexperimenten zijn uitgevoerd waarbij een circadiane verstoring van muizen, die geen melatonine produceren, leidde tot borstkanker.<sup>158</sup>

Het voorgaande gaat specifiek over borstkanker. Maar in de literatuur is

ook de suggestie gedaan dat door blootstelling aan stoffen die het DNA beschadigen (uit het milieu of als bijproducten van de stofwisseling) op een moment van de dag dat onze cellen deze schade minder gemakkelijk opruimen of minder gevoelig zijn voor gecontroleerde celdood, makkelijker mutaties ontstaan. Die mutaties kunnen uiteindelijk leiden tot kanker, waaronder borstkanker.<sup>165,166</sup> Het voert te ver om in dit achtergronddocument alle literatuur over dit onderwerp te evalueren. Echter, op grond van dierexperimenteel en mechanistisch onderzoek naar deze suggestie oordeelde het International Agency for Research on Cancer (IARC) in 2010 dat er voldoende bewijs is dat blootstelling aan licht in de biologische nacht tot kanker kan leiden.<sup>11</sup> Het IARC tekende daarbij echter aan dat er maar beperkt bewijs is uit observationeel onderzoek dat nachtwerk daadwerkelijk tot kanker kan leiden.

#### 4.1.3 Conclusie en beschouwing

In 2006 concludeerde de Gezondheidsraad dat er een verband bestaat tussen het langdurig verrichten van nachtwerk en het vaker optreden van borstkanker. Op grond van nieuwe gegevens van langlopende cohortonderzoeken die eerder wel op een verband wezen maar nu niet meer en van nieuwe onderzoeken, houdt deze conclusie geen stand meer. Meta-analyses geven geen eenduidig beeld over het bestaan van een verband tussen langdurig nachtwerk en het risico op borstkanker. Mogelijk wordt het borstkankerrisico tijdelijk verhoogd bij langdurig nachtwerk op jonge leeftijd of tijdens of vlak na een periode van nachtwerk, maar er is hiernaar



nog te weinig onderzoek verricht om een conclusie te kunnen trekken. Aanvullend mechanistisch onderzoek lijkt erop te wijzen dat verstoring van het circadiane ritme de groei van borsttumorcellen kan bevorderen, maar veel blijft nog onopgehelderd.

## 4.2 Prostaatkanker

### 4.2.1 Observationeel onderzoek

#### *Meta-analyse en prospectieve cohortonderzoeken*

In 2015 publiceerden Rao en zijn collega's een meta-analyse waarin werd onderzocht of er een verband bestaat tussen nachtwerk en prostaatkanker.<sup>167</sup> In bijlage D zijn de details van de meta-analyse gegeven evenals de gegevens van de oorspronkelijke cohortonderzoeken die in de meta-analyse zijn betrokken. In de analyse werden de gegevens van acht onderzoeken, waaronder vijf cohortonderzoeken, gebruikt. Op basis van de vijf cohorten leidden Rao e.a. een relatief risico af van 1,05 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,00-1,10), wat wijst op het bestaan van een verband tussen nachtwerk en een verhoogd risico op het krijgen prostaatkanker. De commissie wijst erop dat slechts twee van de vijf cohorten een prospectief design hebben (Kubo e.a. 2006 en Gapstur e.a. 2014).<sup>168,169</sup> In geen van beide onderzoeken werd een verband gevonden tussen continue nachtdiensten en prostaatkanker. Kubo e.a. vonden wel een positief verband bij mensen die in roterende ploegendienstroosters

werkten. Verder verschillen de twee onderzoeken in de uitkomstmaat: het onderzoek van Kubo e.a. betrof onderzoek naar de incidentie van prostaatkanker, die van Gapstur e.a. mortaliteit, waardoor de gegevens niet één op één zijn te vergelijken. Na de publicatie van de meta-analyse van Rao e.a. zijn de resultaten van een ander prospectief cohortonderzoek gepubliceerd. In het Finse tweelingenonderzoek van Dickerman e.a. (2016) met een follow-up tijd van dertig jaar kon geen verband worden gelegd tussen nachtwerk (continue nachtdiensten en roterende ploegendienstroosters) en een verhoogd risico op prostaatkanker.<sup>170</sup>

Na de publicatie van Gapstur e.a. zijn er nog twee prospectieve cohortonderzoeken uitgevoerd waarin specifiek werd gekeken naar de mortaliteit. In het Deens prospectief cohortonderzoek van Jørgensen e.a. (2016) werd geen verband gevonden tussen nachtwerk of ploegendienst en sterfte aan dikkedarmkanker (voor basisgegevens van het cohort zie § 4.1.1).<sup>22</sup> Ook in het mortaliteitsonderzoek van Gu e.a. (2015) met gegevens van de Nurses Health Study (I) werd geen verband gevonden (zie voor de basisgegevens van het cohort § 4.1.1).<sup>33</sup>

In geen van de prospectieve cohortonderzoeken zijn gegevens gespecificeerd naar het aantal dienstjaren dat men nachtwerk heeft verricht.

#### *Overige observationele onderzoeken*

In de meta-analyse van Rao e.a. werden ook drie retrospectieve cohortonderzoeken betrokken (Kubo e.a. 2011, Schwartzbaum e.a. 2007 en Yong e.a. 2014).<sup>167,171-173</sup> In geen van deze werd een positief verband gevonden.



Ook niet in het Duitse retrospectief cohortonderzoek onder productiewerkers van Hammer e.a. (2015).<sup>174</sup>

Rao e.a. heeft verder een meta-analyse verricht met de gegevens van drie patiënt-controleonderzoeken (Conlon e.a. 2007, Parent e.a. 2012 en Papantoniou e.a. 2015).<sup>131,175,176</sup> De analyse leverde geen significant verband op. De auteurs constateerden dat de heterogeniteit tussen de drie studies groot was. Alleen het onderzoek van Parent e.a. onder de Canadese bevolking leverde een positief verband op (odds ratio 2,77 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,96-3,92) voor 'ooit nachtwerk verricht').<sup>175</sup>

In de drie genoemde patiënt-controleonderzoeken zijn ook gegevens te vinden over het aantal jaren nachtdienst in relatie tot het risico op prostaat­kanker. Rao e.a. leidden daaruit een blootstellingsresponsrelatie af en kwamen tot de conclusie dat met elke vijf jaar nachtwerk het risico op prostaat­kanker toeneemt met 2,8% ten opzichte van dagwerkers.<sup>167</sup> De commissie merkt op dat in dezelfde publicatie de auteurs melding maken van de grote heterogeniteit tussen de drie onderzoeken. Dit maakt de blootstellingsresponsanalyse onzeker. Daarnaast leunt deze analyse sterk op de gegevens van Parent e.a. (2012), het enige patiënt-controleonderzoek waarin een duidelijk positief verband werd gevonden.<sup>175</sup>

De commissie constateert dat de retrospectieve cohortonderzoeken en de patiënt-controleonderzoeken een aanzienlijke heterogeniteit vertonen en in de meeste gevallen geen verband vonden tussen nachtwerk en prostaat­kanker.

#### 4.2.2 Carcinogene werkingsmechanisme

Net als voor andere vormen van kanker geldt ook voor prostaat­kanker dat niet duidelijk is welk(e) mechanisme(n) ten grondslag zou(den) kunnen liggen aan het ontstaan van de ziekte in relatie tot nachtwerk. Een hypo­these is dat verstoring van het circadiane ritme, bijvoorbeeld door bloot­stelling aan licht gedurende de nacht, ook tot verstoring van de activiteit van androgene receptoren zou kunnen leiden.<sup>177-179</sup> De processen in de prostaat worden gereguleerd door androgene hormonen; een te hoge productie van androgenen is geassocieerd met prostaat­kanker. Maar in relatie tot prostaat­kanker is veel nog onzeker, evenals voor kanker in relatie tot circadiane verstoring.

Vrij recent hebben Erren e.a. (2016) op systematische wijze de literatuur geëvalueerd om te achterhalen wat het experimentele en epidemiologi­sche bewijs is voor een verband tussen korte en verstoorde slaap en het ontwikkelen van kanker.<sup>180</sup> Een meta-analyse op basis van vier cohorton­derzoeken leverde geen verband op voor het risico op prostaat­kanker (relatief risico 1,05, 95% betrouwbaarheidsinterval 0,83-1,33,  $I^2 = 69,1\%$  en  $p \leq 0.01$ ). Daarbij wijzen de auteurs op de grote heterogeniteit tussen de studies, wat de betrouwbaarheid van de risicoanalyse verzwakt.

#### 4.2.3 Conclusie en beschouwing

De commissie komt op grond van de prospectieve cohortonderzoeken tot de conclusie dat er te weinig wetenschappelijke basis is voor de hypo­these dat er een verband zou bestaan tussen nachtwerk en prostaat­



kanker. Aanvullende gegevens zijn beperkt en geven onvoldoende ondersteuning voor de suggestie dat nachtwerk tot een hoger risico op prostaatkanker kan leiden. Al met al is er nog te weinig onderzoek uitgevoerd om een uitspraak te doen over het bestaan van een verband.

### 4.3 Dikkedarmkanker

#### 4.3.1 Observationale onderzoeken

##### *Meta-analyse en prospectieve cohortonderzoeken*

In 2015 verscheen een meta-analyse van Wang e.a., waarin onder meer drie cohortonderzoeken zijn betrokken (Schernhammer e.a. 2003, Schwartzbaum e.a. 2007 en Tynes e.a. 1996).<sup>172,181-183</sup> In bijlage E zijn de details van de meta-analyse gegeven evenals de gegevens van de oorspronkelijke cohortonderzoeken. De cohortonderzoeken leverden gezamenlijk geen significant verband op tussen nachtwerk en dikkedarmkanker (odds ratio 1,08; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,96-1,22).

De commissie merkt op dat van de drie cohorten er slechts één een prospectief design had, namelijk die van Schernhammer e.a.<sup>182</sup> In deze Nurses Health Study (I) bleek na een follow-up van tien jaar dat vrouwen die gedurende meer dan vijftien jaar nachtdiensten hebben verricht een verhoogd risico hadden op dikkedarmkanker (relatief risico 1,35; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,03-1,77; 70 gevallen van de 5,819 vrouwen in deze groep). Zo'n verband werd niet gevonden in de groep vrouwen die

minder dan vijftien jaar nachtdiensten hadden verricht (relatief risico 1,00; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,84-1,19, 303 gevallen van de 40.990 vrouwen). Van hetzelfde cohort zijn in 2015 sterftecijfers van dikkedarmkanker gepubliceerd (Gu e.a. 2015).<sup>33</sup> Na een follow-up periode van 22 jaar en ongeacht het aantal dienstjaren werd geen verband gevonden tussen nachtwerk en sterfte aan dikkedarmkanker indien werd gecorrigeerd voor verscheidene andere risicofactoren zoals leeftijd, alcoholconsumptie, roken en lichaamsgewicht. Werd alleen gecorrigeerd voor de leeftijd dan hadden vrouwen die meer dan vijftien jaar nachtdiensten hadden verricht wel een verhoogd risico op sterfte aan dikkedarmkanker (hazard ratio 1,42; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,04-1,94;  $P_{\text{trend}}$  0,02). In aanvulling op voorgaande hebben in 2017 Devore e.a. gerapporteerd over het voorkomen van adenoma's in de dikke darm van het aan Nurses Health Study (I) parallel lopende prospectief cohort, de Nurses Health Study (II).<sup>141</sup> Na een follow-up periode van 22 jaar werd geen verband met nachtwerk gevonden. Dit was ongeacht het aantal jaren in nachtdienst. De commissie merkt op dat dit tweede cohort jonger is (leeftijd 25-42 jaar in 1989) dan het eerste cohort (leeftijd 42-67 jaar in 1988). Wellicht is de relatief jonge leeftijd van invloed geweest op de uitkomsten.

Wang e.a. (2015) verrichtten verder een blootstellingsresponsanalyse waaruit zij concludeerden dat het risico op dikkedarmkanker door nachtwerk voor elke vijf jaar steeg met 11% (odds ratio 1,11; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,03-1,20,  $p = 0,27$ ).<sup>181</sup> De auteurs hebben echter niet gespecificeerd welke gegevens zij voor deze analyse hebben gebruikt,





bijvoorbeeld of daarbij ook gegevens van patiënt-controleonderzoeken zijn gebruikt, en of alleen gecorrigeerd is voor leeftijd of ook voor andere risicofactoren. Het is daarom volgens de commissie niet mogelijk om hieraan een conclusie te verbinden.

#### *Overige observationele onderzoeken*

In de twee retrospectieve cohortonderzoeken in de meta-analyse van Wang e.a. zijn de gegevens van colon- en rectumkanker gescheiden (Schwartzbaum e.a. 2007 en Tynes e.a. 1996).<sup>172,181,183</sup> Noch voor colonkanker noch voor rectumkanker werd in deze onderzoeken echter een verband met nachtwerk gevonden. In geen van deze onderzoeken is onderscheid gemaakt tussen het aantal jaren in nachtdienst.

De commissie merkt op dat in het onderzoek van Schwartzbaum e.a. mogelijk sprake is van informatiebias, omdat de gegevens over nachtwerk gebaseerd zijn op werk dat in de week voorafgaand aan het interview werd verricht.<sup>172</sup> Verder merkt de commissie op dat in het onderzoek van Tynes e.a. (1996) het aantal geobserveerde gevallen erg laag is (9 en 6 van voor respectievelijk colon- en rectumkanker).<sup>183</sup> Dit is voor onderzoek naar het voorkomen van kanker in de regel te weinig om een betrouwbare conclusie te kunnen trekken over het bestaan van een verband.

Een meta-analyse met gegevens van drie patiënt-controleonderzoeken (Papantoniou e.a. 2014, Tsai e.a. 2013 en Parent e.a. 2012) leverde volgens Wang e.a. een positief verband op tussen nachtwerk en dikke-darmkanker (odds ratio 1,63; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,32-

2,01).<sup>175,184</sup> Er was echter ook sprake van een grote heterogeniteit tussen de onderzoeken. Verder blijkt dat de gegevens van Papantoniou e.a. uit 2014 afkomstig zijn van een abstract van een congres. In 2017 heeft Papantoniou e.a. een volledige rapportage gepubliceerd.<sup>185</sup> In tegenstelling tot wat eerder werd vermeld blijkt dat in het Spaanse onderzoek geen verband tussen nachtwerk en dikke-darmkanker kon worden aangetoond (odds ratio 0,79; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,62-1,00). In het Amerikaanse onderzoek van Tsai e.a. (2013) is mogelijk sprake van informatiebias, omdat aan de deelnemers alleen gevraagd is wat hun normale werkuren waren in de huidige baan of als zij niet meer werkten hun laatste baan.<sup>184</sup> Parent e.a. (2012) vonden een positief verband voor mensen die ooit nachtwerk hebben verricht (colonkanker: odds ratio 2,03 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,47-3,68), 110 gevallen; rectumkanker: odds ratio 2,09 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,40-3,14), 178 gevallen).<sup>175</sup> Gespecificeerd naar het aantal jaren nachtdiensten bleek dat mensen die minder dan vijf jaar nachtdiensten verrichtten en mensen die meer dan tien jaar nachtdiensten verrichtten een hoger risico op dikke-darmkanker hadden (colonkanker < 5 jaar nachtdiensten: odds ratio 2,32 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,47-3,68), 61 gevallen; colonkanker > 10 jaar nachtdiensten: odds ratio 2,11 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,13-3,94), 29 gevallen; rectumkanker < 5 jaar nachtdiensten: odds ratio 2,58 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,53-4,22), 35 gevallen).





### 4.3.2 Carcinogene werkingsmechanisme

Net als voor andere vormen van kanker geldt ook voor dikkedarmkanker dat het niet duidelijk is welk(e) mechanisme(n) ten grondslag zouden kunnen liggen aan het ontstaan van deze aandoening in relatie tot nachtwerk. Er zijn in de literatuur verbanden gelegd tussen een te korte of slechte slaap met het risico op dikkedarmkanker, maar veel is nog onduidelijk.<sup>97,180</sup>

Het zou kunnen dat door blootstelling aan DNA beschadigende stoffen (uit het milieu of als bijproducten van de stofwisseling) op een moment van de dag dat onze cellen deze schade minder gemakkelijk opruimen of minder gevoelig zijn voor gecontroleerde celdood, makkelijker mutaties ontstaan, die uiteindelijk kunnen lijden tot kanker.<sup>165,166</sup> Maar in relatie tot dikkedarmkanker is veel nog onzeker.

### 4.3.3 Conclusie en beschouwing

De commissie komt op grond van de prospectieve cohortonderzoeken tot de conclusie dat er te weinig basis is voor een uitspraak dat er een verband bestaat tussen nachtwerk en dikkedarmkanker. Aanvullende gegevens zijn beperkt en geven onvoldoende ondersteuning voor de suggestie dat nachtwerk tot een hoger risico op dikkedarmkanker kan leiden. Al met al is er nog te weinig onderzoek uitgevoerd om een uitspraak te doen over het bestaan van een verband.



# literatuur



- <sup>1</sup> Johnston JD, Ordovas JM, Scheer FA, Turek FW. *Circadian Rhythms, Metabolism, and Chrononutrition in Rodents and Humans*. *Adv Nutr* 2016; 7(2): 399-406.
- <sup>2</sup> Gandhi AV, Mosser EA, Oikonomou G, Prober DA. *Melatonin is required for the circadian regulation of sleep*. *Neuron* 2015; 85(6): 1193-9.
- <sup>3</sup> Goto M, Oshima I, Tomita T, Ebihara S. *Melatonin content of the pineal gland in different mouse strains*. *J Pineal Res* 1989; 7: 195-204.
- <sup>4</sup> Daan S, Beersma DG, Borbely AA. *Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker*. *Am J Physiol* 1984; 246(2 Pt 2): R161-83.
- <sup>5</sup> Opperhuizen AL, van Kerkhof LW, Proper KI, Rodenburg W, Kalsbeek A. *Rodent models to study the metabolic effects of shiftwork in humans*. *Front Pharmacol* 2015; 6: 50.
- <sup>6</sup> Archer SN, Oster H. *How sleep and wakefulness influence circadian rhythmicity: effects of insufficient and mistimed sleep on the animal and human transcriptome*. *J Sleep Res* 2015; 24(5): 476-93.
- <sup>7</sup> Dickerman B, Liu J. *Does current scientific evidence support a link between light at night and breast cancer among female night-shift nurses? Review of evidence and implications for occupational and environmental health nurses*. *Workplace Health Saf* 2012; 60(6): 273-81.
- <sup>8</sup> Fonken LK, Nelson RJ. *The effects of light at night on circadian clocks and metabolism*. *Endocr Rev* 2014; 35(4): 648-70.
- <sup>9</sup> Lowrey PL, Takahashi JS. *Genetics of circadian rhythms in Mammalian model organisms*. *Adv Genet* 2011; 74: 175-230.
- <sup>10</sup> Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. *Central and peripheral circadian clocks in mammals*. *Annu Rev Neurosci* 2012; 35: 445-62.
- <sup>11</sup> International Agency for Research on Cancer. *Painting, firefighting, and shiftwork*. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Lyon, France 2010; Volume 98.
- <sup>12</sup> Baron KG, Reid KJ. *Circadian misalignment and health*. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26(2): 139-54.
- <sup>13</sup> Dibner C, Schibler U. *Circadian timing of metabolism in animal models and humans*. *J Intern Med* 2015; 277(5): 513-27.
- <sup>14</sup> Gan Y, Yang C, Tong X, Sun H, Cong Y, Yin X, e.a. *Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies*. *Occup Environ Med* 2015; 72(1): 72-8.
- <sup>15</sup> Bacquer D De, Van Risseghem M, Clays E, Kittel F, De Backer G, Braeckman L. *Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study*. *Int J Epidemiol* 2009; 38(3): 848-54.
- <sup>16</sup> Eriksson AK, van den Donk M, Hilding A, Ostenson CG. *Work stress, sense of coherence, and risk of type 2 diabetes in a prospective study of middle-aged Swedish men and women*. *Diabetes Care* 2013; 36(9): 2683-9.
- <sup>17</sup> Kawakami N, Araki S, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. *Overtime, psychosocial working conditions, and occurrence of non-insulin dependent diabetes mellitus in Japanese men*. *J Epidemiol Community*



- Health 1999; 53(6): 359-63.
- <sup>18</sup> Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, e.a. *Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers*. Scand J Work Environ Health 2005; 31(3): 179-83.
- <sup>19</sup> Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. *Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women*. PLoS Med 2011; 8(12): e1001141.
- <sup>20</sup> Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, Harada H, Oishi M, Kobayashi E, e.a. *Long-term longitudinal study on the relationship between alternating shift work and the onset of diabetes mellitus in male Japanese workers*. J Occup Environ Med 2006; 48(5): 455-61.
- <sup>21</sup> Karlsson B, Alfredsson L, Knutsson A, Andersson E, Toren K. *Total mortality and cause-specific mortality of Swedish shift- and dayworkers in the pulp and paper industry in 1952-2001*. Scand J Work Environ Health 2005; 31(1): 30-5.
- <sup>22</sup> Jorgensen JT, Karlsen S, Stayner L, Andersen J, Andersen ZJ. *Shift work and overall and cause-specific mortality in the Danish nurse cohort*. Scand J Work Environ Health 2017; 43(2): 117-26.
- <sup>23</sup> Guo Y, Liu Y, Huang X, Rong Y, He M, Wang Y, e.a. *The effects of shift work on sleeping quality, hypertension and diabetes in retired workers*. PLoS One 2013; 8(8): e71107.
- <sup>24</sup> Ika K, Suzuki E, Mitsuhashi T, Takao S, Doi H. *Shift work and diabetes mellitus among male workers in Japan: does the intensity of shift work matter?* Acta Med Okayama 2013; 67(1): 25-33.
- <sup>25</sup> Mikuni E, Ohoshi T, Hayashi K, Miyamura K. *Glucose intolerance in an employed population*. Tohoku J Exp Med 1983; 141 Suppl: 251-6.
- <sup>26</sup> Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. *Markers of insulin resistance in day and shift workers aged 30-59 years*. Int Arch Occup Environ Health 2002; 75(8): 562-8.
- <sup>27</sup> Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV, Costella J, Donner A, Laugsand LE, e.a. *Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2012; 345: e4800.
- <sup>28</sup> Ha J, Kim SG, Paek D, Park J. *The Magnitude of Mortality from Ischemic Heart Disease Attributed to Occupational Factors in Korea - Attributable Fraction Estimation Using Meta-analysis*. Saf Health Work 2011; 2(1): 70-82.
- <sup>29</sup> Lin X, Chen W, Wei F, Ying M, Wei W, Xie X. *Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies*. Sleep Med 2015; 16(11): 1381-7.
- <sup>30</sup> Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, e.a. *Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women*. Circulation 1995; 92(11): 3178-82.
- <sup>31</sup> Vetter C, Devore EE, Wegrzyn LR, Massa J, Speizer FE, Kawachi I, e.a. *Association Between Rotating Night Shift Work and Risk of Coronary Heart Disease Among Women*. JAMA 2016; 315(16): 1726-34.
- <sup>32</sup> Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG, Orth-Gomer K. *Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers*. Lancet 1986; 2(8498): 89-92.
- <sup>33</sup> Gu F, Han J, Laden F, Pan A, Caporaso NE, Stampfer MJ, e.a. *Total*



- and cause-specific mortality of U.S. nurses working rotating night shifts. Am J Prev Med 2015; 48(3): 241-52.*
- <sup>34</sup> Lin YC, Hsiao TJ, Chen PC. *Persistent rotating shift-work exposure accelerates development of metabolic syndrome among middle-aged female employees: a five-year follow-up. Chronobiol Int 2009; 26(4): 740-55.*
- <sup>35</sup> Wang F, Zhang L, Zhang Y, Zhang B, He Y, Xie S, e.a. *Meta-analysis on night shift work and risk of metabolic syndrome. Obes Rev 2014; 15(9): 709-20.*
- <sup>36</sup> Pietroiusti A, Neri A, Somma G, Coppeta L, Iavicoli I, Bergamaschi A, e.a. *Incidence of metabolic syndrome among night-shift healthcare workers. Occup Environ Med 2010; 67(1): 54-7.*
- <sup>37</sup> Li Y, Sato Y, Yamaguchi N. *Shift work and the risk of metabolic syndrome: a nested case-control study. Int J Occup Environ Health 2011; 17(2): 154-60.*
- <sup>38</sup> Tucker P, Marquie JC, Folkard S, Ansiau D, Esquirol Y. *Shift work and metabolic dysfunction. Chronobiol Int 2012; 29: 549-55.*
- <sup>39</sup> Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. *Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2016; 30: 11-24.*
- <sup>40</sup> St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, Conroy MB, Jean-Louis G, Coons M, e.a. *Sleep Duration and Quality: Impact on Lifestyle Behaviors and Cardiometabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2016; 134(18): e367-e86.*
- <sup>41</sup> McHill AW, Wright KP, Jr. *Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease. Obes Rev 2017; 18 Suppl 1: 15-24.*
- <sup>42</sup> Proper KI, van de Langenberg D, Rodenburg W, Vermeulen RC, van der Beek AJ, van Steeg H, e.a. *The Relationship Between Shift Work and Metabolic Risk Factors: A Systematic Review of Longitudinal Studies. Am J Prev Med 2016; 50(5): e147-57.*
- <sup>43</sup> Esquirol Y, Perret B, Ruidavets JB, Marquie JC, Dienne E, Niezborala M, e.a. *Shift work and cardiovascular risk factors: new knowledge from the past decade. Arch Cardiovasc Dis 2011; 104(12): 636-68.*
- <sup>44</sup> Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ, Key TJ, Travis RC. *Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. Occup Med (Lond) 2011; 61(2): 78-89.*
- <sup>45</sup> Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, Scheer FA. *Effects of the Internal Circadian System and Circadian Misalignment on Glucose Tolerance in Chronic Shift Workers. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(3): 1066-74.*
- <sup>46</sup> Morris CJ, Yang JN, Garcia JI, Myers S, Bozzi I, Wang W, e.a. *Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. Proc Natl Acad Sci U S A 2015; 112(17): E2225-34.*
- <sup>47</sup> Nedeltcheva AV, Scheer FA. *Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2014; 21(4): 293-8.*





- <sup>48</sup> Qian J, Scheer FA. *Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease*. Trends Endocrinol Metab 2016; 27(5): 282-93.
- <sup>49</sup> Kalsbeek A, la Fleur S, Fliers E. *Circadian control of glucose metabolism*. Mol Metab 2014; 3(4): 372-83.
- <sup>50</sup> Panda S. *Circadian physiology of metabolism*. Science 2016; 354(6315): 1008-15.
- <sup>51</sup> Ribas-Latre A, Eckel-Mahan K. *Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health*. Mol Metab 2016; 5(3): 133-52.
- <sup>52</sup> Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FA. *Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans*. Proc Natl Acad Sci USA 2016; 113(10): E1402-11.
- <sup>53</sup> Arble DM, Ramsey KM, Bass J, Turek FW. *Circadian disruption and metabolic disease: findings from animal models*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010; 24(5): 785-800.
- <sup>54</sup> Asher G, Sassone-Corsi P. *Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock*. Cell 2015; 161(1): 84-92.
- <sup>55</sup> Evans JA, Davidson AJ. *Health consequences of circadian disruption in humans and animal models*. Prog Mol Biol Transl Sci 2013; 119: 283-323.
- <sup>56</sup> Young ME. *The circadian clock within the heart: potential influence on myocardial gene expression, metabolism, and function*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 290(1): H1-16.
- <sup>57</sup> American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. 2. Westchester, American Academy of Sleep Medicine 2005.
- <sup>58</sup> Sateia MJ. *International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications*. Chest 2014; 146(5): 1387-94.
- <sup>59</sup> Waage S, Pallesen S, Moen BE, Mageroy N, Flo E, Di Milia L, e.a. *Predictors of shift work disorder among nurses: a longitudinal study*. Sleep Med 2014; 15(12): 1449-55.
- <sup>60</sup> Akerstedt T, Ingre M, Broman JE, Kecklund G. *Disturbed sleep in shift workers, day workers, and insomniacs*. Chronobiol Int 2008; 25(2): 333-48.
- <sup>61</sup> Barion A, Zee PC. *A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders*. Sleep Med 2007; 8(6): 566-77.
- <sup>62</sup> Kecklund G, Axelsson J. *Health consequences of shift work and insufficient sleep*. BMJ 2016; 355: i5210.
- <sup>63</sup> Thorpy M. *Understanding and diagnosing shift work disorder*. Postgrad Med 2011; 123(5): 96-105.
- <sup>64</sup> Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T. *Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers*. Sleep 2004; 27(8): 1453-62.
- <sup>65</sup> Waage S, Moen BE, Pallesen S, Eriksen HR, Ursin H, Akerstedt T, e.a. *Shift work disorder among oil rig workers in the North Sea*. Sleep 2009; 32(4): 558-65.





- <sup>66</sup> Linton SJ, Kecklund G, Franklin KA, Leissner LC, Sivertsen B, Lindberg E, e.a. *The effect of the work environment on future sleep disturbances: a systematic review*. Sleep Med Rev 2015; 23: 10-9.
- <sup>67</sup> Akerstedt T, Nordin M, Alfredsson L, Westerholm P, Kecklund G. *Sleep and sleepiness: impact of entering or leaving shiftwork--a prospective study*. Chronobiol Int 2010; 27(5): 987-96.
- <sup>68</sup> Eriksen W, Bjorvatn B, Bruusgaard D, Knardahl S. *Work factors as predictors of poor sleep in nurses' aides*. Int Arch Occup Environ Health 2008; 81(3): 301-10.
- <sup>69</sup> Linton SJ. *Does work stress predict insomnia? A prospective study*. Br J Health Psychol 2004; 9(Pt 2): 127-36.
- <sup>70</sup> Pilcher JJ, Lambert BJ, Huffcutt AI. *Differential effects of permanent and rotating shifts on self-report sleep length: a meta-analytic review*. Sleep 2000; 23(2): 155-63.
- <sup>71</sup> Niu SF, Miao NF, Liao YM, Chi MJ, Chung MH, Chou KR. *Sleep Quality Associated With Different Work Schedules: A Longitudinal Study of Nursing Staff*. Biol Res Nurs 2017; 19(4): 375-81.
- <sup>72</sup> Lammers-van der Holst HM, Van Dongen HP, Drosopoulos S, Kerkhof GA. *Inter-individual differences in sleep response to shift work in novice police officers - A prospective study*. Chronobiol Int 2016; 33(6): 671-7.
- <sup>73</sup> Jansen NW, van Amelsvoort LG, Kristensen TS, van den Brandt PA, Kant IJ. *Work schedules and fatigue: a prospective cohort study*. Occup Environ Med 2003; 60 Suppl 1: i47-53.
- <sup>74</sup> Harma M, Sallinen M, Ranta R, Mutanen P, Muller K. *The effect of an irregular shift system on sleepiness at work in train drivers and railway traffic controllers*. J Sleep Res 2002; 11(2): 141-51.
- <sup>75</sup> Bambra CL, Whitehead MM, Sowden AJ, Akers J, Petticrew MP. *Shifting schedules: the health effects of reorganizing shift work*. Am J Prev Med 2008; 34(5): 427-34.
- <sup>76</sup> Fossum IN, Bjorvatn B, Waage S, Pallesen S. *Effects of shift and night work in the offshore petroleum industry: a systematic review*. Ind Health 2013; 51(5): 530-44.
- <sup>77</sup> Agence Nationale de Sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail (Anses). *Evaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit*. [www.anses.fr](http://www.anses.fr). 2016; Saisine No. 2011-SA-0088.
- <sup>78</sup> Matheson A, O'Brien L, Reid JA. *The impact of shiftwork on health: a literature review*. J Clin Nurs 2014; 23(23-24): 3309-20.
- <sup>79</sup> Neil-Sztramko SE, Pahwa M, Demers PA, Gotay CC. *Health-related interventions among night shift workers: a critical review of the literature*. Scand J Work Environ Health 2014; 40(6): 543-56.
- <sup>80</sup> Niu SF, Chung MH, Chen CH, Hegney D, O'Brien A, Chou KR. *The effect of shift rotation on employee cortisol profile, sleep quality, fatigue, and attention level: a systematic review*. J Nurs Res 2011; 19(1): 68-81.
- <sup>81</sup> Sallinen M, Kecklund G. *Shift work, sleep, and sleepiness - differences between shift schedules and systems*. Scand J Work Environ Health 2010; 36(2): 121-33.
- <sup>82</sup> Yong LC, Li J, Calvert GM. *Sleep-related problems in the US working population: prevalence and association with shiftwork status*. Occup



- Environ Med 2016; 10.1136/oemed-2016-103638.
- <sup>83</sup> Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, e.a. *National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary*. Sleep Health 2015; 1: 40-3.
- <sup>84</sup> Ursin R, Baste V, Moen BE. *Sleep duration and sleep-related problems in different occupations in the Hordaland Health Study*. Scand J Work Environ Health 2009; 35(3): 193-202.
- <sup>85</sup> Akerstedt T. *Shift work and disturbed sleep/wakefulness*. Occup Med (Lond) 2003; 53(2): 89-94.
- <sup>86</sup> Liira J, Verbeek JH, Costa G, Driscoll TR, Sallinen M, Isotalo LK, e.a. *Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work*. Sao Paulo Med J 2015; 133(1): 67.
- <sup>87</sup> Caruso CC. *Reducing Risks to Women Linked to Shift Work, Long Work Hours, and Related Workplace Sleep and Fatigue Issues*. J Womens Health (Larchmt) 2015; 24(10): 789-94.
- <sup>88</sup> Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. *Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Eur Heart J 2011; 32(12): 1484-92.
- <sup>89</sup> Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. *Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Care 2010; 33(2): 414-20.
- <sup>90</sup> Covassin N, Singh P. *Sleep Duration and Cardiovascular Disease Risk: Epidemiologic and Experimental Evidence*. Sleep Med Clin 2016; 11(1): 81-9.
- <sup>91</sup> Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. *Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions*. Sleep Sci 2015; 8(3): 143-52.
- <sup>92</sup> Kohansieh M, Makaryus AN. *Sleep Deficiency and Deprivation Leading to Cardiovascular Disease*. Int J Hypertens 2015; 2015: ID615681.
- <sup>93</sup> Reutrakul S, Knutson KL. *Consequences of Circadian Disruption on Cardiometabolic Health*. Sleep Med Clin 2015; 10(4): 455-68.
- <sup>94</sup> Reutrakul S, Van Cauter E. *Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes*. Ann N Y Acad Sci 2014; 1311: 151-73.
- <sup>95</sup> Thomas SJ, Calhoun D. *Sleep, insomnia, and hypertension: current findings and future directions*. J Am Soc Hypertens 2017; 11(2): 122-9.
- <sup>96</sup> Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, e.a. *Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases*. Neurosci Biobehav Rev 2017; 74(Pt B): 321-9.
- <sup>97</sup> Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. *Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption*. Life Sci 2017; 173: 94-106.
- <sup>98</sup> Costa G. *Sleep deprivation due to shift work*. Handb Clin Neurol 2015; 131: 437-46.
- <sup>99</sup> Rong Y, Jie W, Li-Li G. *The Effect of Sleep Deprivation on Coronary Heart Disease*. Chin Med Sci J 2016; 31(4): 247-53.
- <sup>100</sup> Reynolds AC, Banks S. *Total sleep deprivation, chronic sleep restriction*



- and sleep disruption*. Prog Brain Res 2010; 185: 91-103.
- <sup>101</sup> Reynolds AC, Paterson JL, Ferguson SA, Stanley D, Wright KP, Jr., Dawson D. *The shift work and health research agenda: Considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease*. Sleep Med Rev 2016; 10.1016/j.smr.2016.06.009.
- <sup>102</sup> Tibbitts GM. *Sleep disorders: causes, effects, and solutions*. Prim Care 2008; 35(4): 817-37.
- <sup>103</sup> Marquie JC, Tucker P, Folkard S, Gentil C, Ansiau D. *Chronic effects of shift work on cognition: findings from the VISAT longitudinal study*. Occup Environ Med 2015; 72(4): 258-64.
- <sup>104</sup> Lo JC, Groeger JA, Cheng GH, Dijk DJ, Chee MW. *Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: a systematic review and meta-analysis*. Sleep Med 2016; 17: 87-98.
- <sup>105</sup> Boivin DB, Boudreau P. *Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms*. Pathol Biol (Paris) 2014; 62(5): 292-301.
- <sup>106</sup> Wagstaff AS, Sigstad Lie JA. *Shift and night work and long working hours--a systematic review of safety implications*. Scand J Work Environ Health 2011; 37(3): 173-85.
- <sup>107</sup> Philip P, Akerstedt T. *Transport and industrial safety, how are they affected by sleepiness and sleep restriction?* Sleep Med Rev 2006; 10(5): 347-56.
- <sup>108</sup> National heart Lung and Blood Insititute, National Cancer on Sleep Disorders Research. *Drowsy driving and automobile crashes*. NCSDR/ NHTSA Expert Panel on Driver Fatigue and Sleepiness, US Department of Transportation 1998.
- <sup>109</sup> Lee ML, Howard ME, Horrey WJ, Liang Y, Anderson C, Shreeve MS, e.a. *High risk of near-crash driving events following night-shift work*. Proc Natl Acad Sci U S A 2016; 113(1): 176-81.
- <sup>110</sup> Wright KP, Jr., Bogan RK, Wyatt JK. *Shift work and the assessment and management of shift work disorder (SWD)*. Sleep Med Rev 2013; 17(1): 41-54.
- <sup>111</sup> De Cordova PB, Bradford MA, Stone PW. *Increased errors and decreased performance at night: a systematic review of the evidence concerning shift work and quality*. Work 2016; 53(4): 825-34.
- <sup>112</sup> Rajaratnam SM, Barger LK, Lockley SW, Shea SA, Wang W, Landrigan CP, e.a. *Sleep disorders, health, and safety in police officers*. JAMA 2011; 306(23): 2567-78.
- <sup>113</sup> Gezondheidsraad. *Nachtwerk en borstkanker: een oorzakelijk verband?* Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; Publicatienr. 2006/15.
- <sup>114</sup> He C, Anand ST, Ebell MH, Vena JE, Robb SW. *Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis*. Int Arch Occup Environ Health 2015; 88(5): 533-47.
- <sup>115</sup> Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, Lindbohm ML, Ojajarvi A, Orsini N, e.a. *Night-shift work and breast cancer--a systematic review and meta-analysis*. Scand J Work Environ Health 2013; 39(5): 431-47.
- <sup>116</sup> Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M, e.a. *Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of*



- epidemiological studies*. *Cancer Epidemiol* 2013; 37(3): 197-206.
- <sup>117</sup> Travis RC, Balkwill A, Fensom GK, Appleby PN, Reeves GK, Wang XS, e.a. *Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies*. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108(12): 10.1093/jnci/djw169.
- <sup>118</sup> Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CC, Leung SL, Wu C, e.a. *A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer*. *Ann Oncol* 2013; 24(11): 2724-32.
- <sup>119</sup> Wegrzyn LR, Tamimi RM, Rosner BA, Brown SB, Stevens RG, Eliassen AH, e.a. *Rotating Night Shift Work and Risk of Breast Cancer in the Nurses' Health Studies*. *Am J Epidemiol* 2017; 10.1093/aje/kwx140.
- <sup>120</sup> Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. *Night work and risk of breast cancer*. *Epidemiology* 2006; 17(1): 108-11.
- <sup>121</sup> Hansen J. *RE: Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies*. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(4).
- <sup>122</sup> Schernhammer ES. *RE: Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies*. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(4): 10.1093/jnci/djx002.
- <sup>123</sup> Stevens RG. *RE: Night Shift Work and Breast Cancer Incidence: Three Prospective Studies and Meta-analysis of Published Studies*. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(4): 10.1093/jnci/djw342.
- <sup>124</sup> Akerstedt T, Knutsson A, Narusyte J, Svedberg P, Kecklund G, Alexanderson K. *Night work and breast cancer in women: a Swedish cohort study*. *BMJ Open* 2015; 5(4): e008127.
- <sup>125</sup> Knutsson A, Alfredsson L, Karlsson B, Akerstedt T, Fransson EI, Westerholm P, e.a. *Breast cancer among shift workers: results of the WOLF longitudinal cohort study*. *Scand J Work Environ Health* 2013; 39(2): 170-7.
- <sup>126</sup> Li W, Ray RM, Thomas DB, Davis S, Yost M, Breslow N, e.a. *Shift work and breast cancer among women textile workers in Shanghai, China*. *Cancer Causes Control* 2015; 26(1): 143-50.
- <sup>127</sup> Pronk A, Ji BT, Shu XO, Xue S, Yang G, Li HL, e.a. *Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women*. *Am J Epidemiol* 2010; 171(9): 953-9.
- <sup>128</sup> Grundy A, Richardson H, Burstyn I, Lohrisch C, SenGupta SK, Lai AS, e.a. *Increased risk of breast cancer associated with long-term shift work in Canada*. *Occup Environ Med* 2013; 70(12): 831-8.
- <sup>129</sup> Pukkala E, Helminen M, Haldorsen T, Hammar N, Kojo K, Linnertsjo A, e.a. *Cancer incidence among Nordic airline cabin crew*. *Int J Cancer* 2012; 131(12): 2886-97.
- <sup>130</sup> Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P, e.a. *Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study)*. *Int J Cancer* 2013; 132(4): 924-31.
- <sup>131</sup> Papantoniou K, Castano-Vinyals G, Espinosa A, Aragones N, Perez-Gomez B, Burgos J, e.a. *Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study*. *Int J Cancer* 2015;





- 137(5): 1147-57.
- <sup>132</sup> Vistisen HT, Garde AH, Frydenberg M, Christiansen P, Hansen AM, Andersen J, e.a. *Short-term effects of night shift work on breast cancer risk: a cohort study of payroll data*. Scand J Work Environ Health 2017; 43(1): 59-67.
- <sup>133</sup> Blask DE, Hill SM, Dauchy RT, Xiang S, Yuan L, Duplessis T, e.a. *Circadian regulation of molecular, dietary, and metabolic signaling mechanisms of human breast cancer growth by the nocturnal melatonin signal and the consequences of its disruption by light at night*. J Pineal Res 2011; 51(3): 259-69.
- <sup>134</sup> Hill SM, Belancio VP, Dauchy RT, Xiang S, Brimer S, Mao L, e.a. *Melatonin: an inhibitor of breast cancer*. Endocr Relat Cancer 2015; 22(3): R183-204.
- <sup>135</sup> Feychting M, Osterlund B, Ahlbom A. *Reduced cancer incidence among the blind*. Epidemiology 1998; 9(5): 490-4.
- <sup>136</sup> Flynn-Evans EE, Stevens RG, Tabandeh H, Schernhammer ES, Lockley SW. *Total visual blindness is protective against breast cancer*. Cancer Causes Control 2009; 20(9): 1753-6.
- <sup>137</sup> Glickman G, Levin R, Brainard GC. *Ocular input for human melatonin regulation: relevance to breast cancer*. Neuro Endocrinol Lett 2002; 23 Suppl 2: 17-22.
- <sup>138</sup> Hahn RA. *Profound bilateral blindness and the incidence of breast cancer*. Epidemiology 1991; 2(3): 208-10.
- <sup>139</sup> Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. *Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment*. Br J Cancer 2001; 84(3): 397-9.
- <sup>140</sup> Verkasalo PK, Pukkala E, Stevens RG, Ojamo M, Rudanko SL. *Inverse association between breast cancer incidence and degree of visual impairment in Finland*. Br J Cancer 1999; 80(9): 1459-60.
- <sup>141</sup> Devore EE, Massa J, Papantoniou K, Schernhammer ES, Wu K, Zhang X, e.a. *Rotating night shift work, sleep, and colorectal adenoma in women*. Int J Colorectal Dis 2017; 32(7): 1013-8.
- <sup>142</sup> Travis RC, Allen DS, Fentiman IS, Key TJ. *Melatonin and breast cancer: a prospective study*. J Natl Cancer Inst 2004; 96(6): 475-82.
- <sup>143</sup> Schernhammer ES, Hankinson SE. *Urinary melatonin levels and postmenopausal breast cancer risk in the Nurses' Health Study cohort*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(1): 74-9.
- <sup>144</sup> Wu AH, Wang R, Koh WP, Stanczyk FZ, Lee HP, Yu MC. *Sleep duration, melatonin and breast cancer among Chinese women in Singapore*. Carcinogenesis 2008; 29(6): 1244-8.
- <sup>145</sup> Wegrzyn L. *Circadian disruption, mammographic density and risk of breast cancer*. Doctoral dissertation, Harvard TH Chan School of Public Health 2016.
- <sup>146</sup> Hulsegge G, Boer JM, van der Beek AJ, Verschuren WM, Sluijs I, Vermeulen R, e.a. *Shift workers have a similar diet quality but higher energy intake than day workers*. Scand J Work Environ Health 2016; 42(6): 459-68.
- <sup>147</sup> Peplonska B, Bukowska A, Sobala W, Reszka E, Gromadzinska J, Wasowicz W, e.a. *Rotating night shift work and mammographic density*.



- Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012; 21(7): 1028-37.
- <sup>148</sup> Pedraza-Flechas AM, Lope V, Sanchez-Contador C, Santamarina C, Pedraz-Pingarron C, Moreo P, e.a. *High Mammographic Density in Long-Term Night-Shift Workers: DDM-Spain/Var-DDM*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017; 26(6): 905-13.
- <sup>149</sup> Cordina-Duverger E, Koudou Y, Truong T, Arveux P, Kerbrat P, Menegaux F, e.a. *Night work and breast cancer risk defined by human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) and hormone receptor status: A population-based case-control study in France*. Chronobiol Int 2016; 33(6): 783-7.
- <sup>150</sup> Rabstein S, Harth V, Pesch B, Pallapies D, Lotz A, Justenhoven C, e.a. *Night work and breast cancer estrogen receptor status--results from the German GENICA study*. Scand J Work Environ Health 2013; 39(5): 448-55.
- <sup>151</sup> Monsees GM, Kraft P, Hankinson SE, Hunter DJ, Schernhammer ES. *Circadian genes and breast cancer susceptibility in rotating shift workers*. Int J Cancer 2012; 131(11): 2547-52.
- <sup>152</sup> Blask DE. *Melatonin, sleep disturbance and cancer risk*. Sleep Med Rev 2009; 13(4): 257-64.
- <sup>153</sup> Cos S, Mediavilla D, Martinez-Campa C, Gonzalez A, Alonso-Gonzalez C, Sanchez-Barcelo EJ. *Exposure to light-at-night increases the growth of DMBA-induced mammary adenocarcinomas in rats*. Cancer Lett 2006; 235(2): 266-71.
- <sup>154</sup> Hamilton T. *Influence of environmental light and melatonin upon mammary tumour induction*. Br J Surg 1969; 56(10): 764-6.
- <sup>155</sup> Shah PN, Mhatre MC, Kothari LS. *Effect of melatonin on mammary carcinogenesis in intact and pinealectomized rats in varying photoperiods*. Cancer Res 1984; 44(8): 3403-7.
- <sup>156</sup> Wu J, Dauchy RT, Tirrell PC, Wu SS, Lynch DT, Jitawatanarat P, e.a. *Light at night activates IGF-1R/PDK1 signaling and accelerates tumor growth in human breast cancer xenografts*. Cancer Res 2011; 71(7): 2622-31.
- <sup>157</sup> Schwimmer H, Metzger A, Pilosof Y, Szyf M, Machnes ZM, Fares F, e.a. *Light at night and melatonin have opposite effects on breast cancer tumors in mice assessed by growth rates and global DNA methylation*. Chronobiol Int 2014; 31(1): 144-50.
- <sup>158</sup> Dycke CG, van, Rodenburg, W, Oostrom, C.T.M. van, Kerkhof, L.W.M. van, Penning, J.L.A, Roenneberg, T, Steeg, H van, Horst, G.T.J. van der,. *Current Biology Chronically Alternating Light Cycles Increase Breast Cancer Risk in Mice*. Current Biology 2015; 25: 1932-7.
- <sup>159</sup> Aubert C, Janiaud P, Lecalvez J. *Effect of pinealectomy and melatonin on mammary tumor growth in Sprague-Dawley rats under different conditions of lighting*. J Neural Transm 1980; 47(2): 121-30.
- <sup>160</sup> Subramanian A, Kothari L. *Suppressive effect by melatonin on different phases of 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene (DMBA)-induced rat mammary gland carcinogenesis*. Anticancer Drugs 1991; 2(3): 297-303.
- <sup>161</sup> Tamarkin L, Cohen M, Roselle D, Reichert C, Lippman M, Chabner B. *Melatonin inhibition and pinealectomy enhancement of*





- 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in the rat.* Cancer Res 1981; 41(11 Pt 1): 4432-6.
- <sup>162</sup> Climent J, Perez-Losada J, Quigley DA, Kim IJ, Delrosario R, Jen KY, e.a. *Deletion of the PER3 gene on chromosome 1p36 in recurrent ER-positive breast cancer.* J Clin Oncol 2010; 28(23): 3770-8.
- <sup>163</sup> Yang X, Wood PA, Ansell CM, Quiton DF, Oh EY, Du-Quiton J, e.a. *The circadian clock gene Per1 suppresses cancer cell proliferation and tumor growth at specific times of day.* Chronobiol Int 2009; 26(7): 1323-39.
- <sup>164</sup> Yang X, Wood PA, Oh EY, Du-Quiton J, Ansell CM, Hrushesky WJ. *Down regulation of circadian clock gene Period 2 accelerates breast cancer growth by altering its daily growth rhythm.* Breast Cancer Res Treat 2009; 117(2): 423-31.
- <sup>165</sup> Uth K, Sleight R. *Deregulation of the circadian clock constitutes a significant factor in tumorigenesis: a clockwork cancer. Part II. In vivo studies.* Biotechnol Biotechnol Equip 2014; 28(3): 379-86.
- <sup>166</sup> Uth K, Sleight R. *Deregulation of the circadian clock constitutes a significant factor in tumorigenesis: a clockwork cancer. Part I: clocks and clocking machinery.* Biotechnol Biotechnol Equip 2014; 28(2): 176-83.
- <sup>167</sup> Rao D, Yu H, Bai Y, Zheng X, Xie L. *Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis.* Onco Targets Ther 2015; 8: 2817-26.
- <sup>168</sup> Gapstur SM, Diver WR, Stevens VL, Carter BD, Teras LR, Jacobs EJ. *Work schedule, sleep duration, insomnia, and risk of fatal prostate cancer.* Am J Prev Med 2014; 46(3 Suppl 1): S26-33.
- <sup>169</sup> Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, e.a. *Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study.* Am J Epidemiol 2006; 164(6): 549-55.
- <sup>170</sup> Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Hublin C, Pukkala E, Mucci LA, e.a. *Sleep disruption, chronotype, shift work, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins.* Cancer Causes Control 2016; 27(11): 1361-70.
- <sup>171</sup> Kubo T, Fukuda S, Hirata K, Shimada K, Maeda K, Komukai K, e.a. *Comparison of coronary microcirculation in female nurses after day-time versus night-time shifts.* Am J Cardiol 2011; 108(11): 1665-8.
- <sup>172</sup> Schwartzbaum J, Ahlbom A, Feychting M. *Cohort study of cancer risk among male and female shift workers.* Scand J Work Environ Health 2007; 33(5): 336-43.
- <sup>173</sup> Yong M, Blettner M, Emrich K, Nasterlack M, Oberlinner C, Hammer GP. *A retrospective cohort study of shift work and risk of incident cancer among German male chemical workers.* Scand J Work Environ Health 2014; 40(5): 502-10.
- <sup>174</sup> Hammer GP, Emrich K, Nasterlack M, Blettner M, Yong M. *Shift Work and Prostate Cancer Incidence in Industrial Workers: A Historical Cohort Study in a German Chemical Company.* Dtsch Arztebl Int 2015; 112(27-28): 463-70.
- <sup>175</sup> Parent ME, El-Zein M, Rousseau MC, Pintos J, Siemiatycki J. *Night*



- work and the risk of cancer among men.* Am J Epidemiol 2012; 176(9): 751-9.
- <sup>176</sup> Conlon M, Lightfoot N, Kreiger N. *Rotating shift work and risk of prostate cancer.* Epidemiology 2007; 18(1): 182-3.
- <sup>177</sup> Benna C, Helfrich-Forster C, Rajendran S, Monticelli H, Pilati P, Nitti D, e.a. *Genetic variation of clock genes and cancer risk: a field synopsis and meta-analysis.* Oncotarget 2017; 8(14): 23978-95.
- <sup>178</sup> Kiss Z, Ghosh PM. *Women in cancer therapy review: Circadian rhythmicity and the influence of 'clock' genes on prostate cancer.* Endocr Relat Cancer 2016; 23(11): T123-T34.
- <sup>179</sup> Stevens RG, Zhu Y. *Electric light, particularly at night, disrupts human circadian rhythmicity: is that a problem?* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2015; 370(1667): 10.1098/rstb.2014.0120.
- <sup>180</sup> Erren TC, Morfeld P, Foster RG, Reiter RJ, Gross JV, Westermann IK. *Sleep and cancer: Synthesis of experimental data and meta-analyses of cancer incidence among some 1,500,000 study individuals in 13 countries.* Chronobiol Int 2016; 33(4): 325-50.
- <sup>181</sup> Wang X, Ji A, Zhu Y, Liang Z, Wu J, Li S, e.a. *A meta-analysis including dose-response relationship between night shift work and the risk of colorectal cancer.* Oncotarget 2015; 6(28): 25046-60.
- <sup>182</sup> 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): 825-8.
- <sup>183</sup> 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.
- <sup>184</sup> Tsai RJ, Luckhaupt SE, Sweeney MH, Calvert GM. *Shift work and cancer screening: do females who work alternative shifts undergo recommended cancer screening?* Am J Ind Med 2014; 57(3): 265-75.
- <sup>185</sup> Papantoniou K, Castano-Vinyals G, Espinosa A, Turner MC, Alonso-Aguado MH, Martin V, e.a. *Shift work and colorectal cancer risk in the MCC-Spain case-control study.* Scand J Work Environ Health 2017; 43(3): 250-9.
- <sup>186</sup> Kamdar BB, Tergas AI, Mateen FJ, Bhayani NH, Oh J. *Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis.* Breast Cancer Res Treat 2013; 138(1): 291-301.
- <sup>187</sup> Buja A, Mastrangelo G, Perissinotto E, Grigoletto F, Frigo AC, Rausa G, e.a. *Cancer incidence among female flight attendants: a meta-analysis of published data.* J Womens Health (Larchmt) 2006; 15(1): 98-105.
- <sup>188</sup> 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): 2023-32.
- <sup>189</sup> Ballard T, Lagorio S, De Angelis G, Verdecchia A. *Cancer incidence and mortality among flight personnel: a meta-analysis.* Aviat Space Environ Med 2000; 71(3): 216-24.
- <sup>190</sup> 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): 1563-8.

<sup>191</sup> Kubo T, Oyama I, Nakamura T, Kunimoto M, Kadowaki K, Otomo H, e.a. *Industry-based retrospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers*. Int JUrol 2011; 18(3): 206-11.

<sup>192</sup> Yong M, Nasterlack M, Germann C, Lang S, Oberlinner C. *Shift work and risk of non-cancer mortality in a cohort of German male chemical workers*. Int Arch Occup Environ Health 2014; 87(7): 763-73.



# bijlagen



# A Cardiometabole aandoeningen: meta-analyses

Reference	Selected studies	Study selection criteria	Risk	Outcome, pooled estimates	Heterogeniety <sup>a</sup>
<i>Morbidity</i>					
Gan et al. 2015 <sup>14</sup>	N = 12 studies (8 cohort and 4 cross-sectional studies)  Population involved 226,652 participants, and 14,595 patients with diabetes mellitus	<i>Search period:</i> up to April 2014  <i>Inclusion criteria:</i> observational studies; data on OR; only data from longest follow-up. <i>Exclusion criteria:</i> no shift (night) work; patient with recurrent diabetes  <i>Quality assessment individual studies:</i> yes  <i>Meta-analyses:</i> fixed-effects model and random-effects model; pooled ORs; assessment of potential publication bias  <i>Subgroup analyses:</i> on BMI, physical activity, family history of diabetes, origin country, study design, gender, occupation, shift schedule	<b>Diabetes mellitus</b>  <i>Study design</i> • cohort • cross-sectional study  <i>Shift schedule</i> • rotating shifts • night shifts • irregular or unspecific shifts • mixed shifts • evening shifts  <i>Gender</i> • women • men • combined	OR (95% CI)  • 1.12 (CI 1.06-1.19) • 1.06 (CI 1.03-1.09)  • 1.42 (CI 1.19-1.69) • 1.09 (CI 1.04-1.14) • 1.06 (CI 1.04-1.08) • 1.40 (CI 0.84-2.33) • 1.73 (CI 0.85-3.52)  • 1.09 (CI 1.04-1.14) • 1.37 (CI 1.20-1.56) • 1.06 (CI 1.04-1.08)	Pooled random-effects  • $p = 0.007$ , $I^2 = 52.90\%$ • $p = 0.339$ , $I^2 = 10.90\%$  • $p = 0.325$ , $I^2 = 13.40\%$ • $p = 0.070$ , $I^2 = 37.60\%$ • $p = 0.601$ , $I^2 = 0.00\%$ • $p = 0.715$ , $I^2 = 0.00\%$ • $p = NA$  • $p = 0.025$ , $I^2 = 54.30\%$ • $p = 0.547$ , $I^2 = 0.00\%$ • $p = 0.014$ , $I^2 = 0.00\%$
Vyas et al. 2012 <sup>27</sup>	N = 34 (11 prospective cohort, 13 retrospective cohort and 10 cross-sectional studies)  Population involved 2,011,933 people	<i>Search period:</i> up to January 2012  <i>Inclusion criteria:</i> observational studies; data on RR; vascular events or mortality; shift (night) work  <i>Quality assessment individual studies:</i> yes  <i>Meta-analyses:</i> unadjusted and adjusted estimates; pooled risk factors; inverse variance random effect models; sensitivity analyses  <i>Subgroup analyses:</i> type of shift work, quality study, study design, etc.	Events  <b>Myocardial infarction</b> • random effects • sensitivity anal, unadjusted • sensitivity anal, adjusted • trim and filled estimates  <b>Ischaemic stroke</b> • random effects • sensitivity anal, unadjusted • sensitivity anal, adjusted • trim and filled estimates	RR (95% CI)  • 1.23 (CI 1.15-1.31) • 1.41 (CI 1.17-1.70) • 1.27 (CI 1.10-1.45) • 1.22 (CI 1.15-1.30)  • 1.05 (CI 1.01-1.09) • 1.09 (CI 1.04-1.14) • 1.05 (CI 1.01-1.09) • -	• $I^2 = 0\%$ • $I^2 = 70\%$ • $I^2 = 35\%$ • $I^2 = NA$  • $I^2 = 0\%$ • $I^2 = 0\%$ • $I^2 = 0\%$ • $I^2 = -$



			<p><b>All coronary events</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• random effects</li> <li>• sensitivity anal, unadjusted</li> <li>• sensitivity anal, adjusted</li> <li>• trim and filled estimates</li> </ul> <p><b>Other, secondary outcome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cardiovascular events</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.24 (CI 1.10-1.39)</li> <li>• 1.21 (CI 1.06-1.39)</li> <li>• 1.17 (CI 1.05-1.31)</li> <li>• 1.19 (CI 1.06-1.34)</li> </ul> <p>(random effect RR)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.24 (CI 1.13-1.50)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sup>2</sup> = 85 %</li> <li>• I<sup>2</sup> = 76 %</li> <li>• I<sup>2</sup> = 56 %</li> <li>• I<sup>2</sup> = NA</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I<sup>2</sup> = 85 %</li> </ul>
				<p><b>Conclusion: statistically significant association between night work and risk of vascular events</b></p>	
Wang et al. 2014 <sup>35</sup>	<p>N = 13 (3 cohort, 1 nested case-control, 9 cross-sectional studies)</p> <p>Population involved 15,594 workers, including 953 workers with a metabolic syndrome</p>	<p><i>Search period:</i> January 1971-July 2013</p> <p><i>Inclusion criteria:</i> observational studies; data on OR or RR; night shift work; risk of metabolic syndrome (presence of metabolic syndrome according to the criteria set by NCEP-ATPIII and IDF)</p> <p><i>Quality assessment individual studies:</i> yes</p> <p><i>Meta-analyses:</i> fixed-effects model and random-effects model; pooled RRs</p> <p><i>Subgroup analyses:</i> study design, origin countries, gender, intensity of night shifts</p>	<p><b>Metabolic syndrome</b></p> <p><i>Type of study</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cohort/nested case control</li> <li>• cross-sectional</li> <li>• all</li> </ul> <p><i>Duration of night work (N = 2)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• less than 10 years</li> <li>• 10 years or more</li> </ul> <p>Heterogeneity between groups</p> <p><i>Origin country</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asian (N = 5)</li> <li>• other (N = 8)</li> </ul> <p><i>Gender</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• men</li> <li>• women</li> </ul>	<p>Pooled RR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2.03 (CI 1.31-3.15)</li> <li>• 1.39 (CI 1.08-1.80)</li> <li>• 1.57 (CI 1.24-1.98)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.16 (CI 0.62-2.15)</li> <li>• 1.77 (CI 1.32-2.36)</li> </ul> <p><math>p = 0.228</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.35 (CI 0.92-1.99)</li> <li>• 1.65 (CI 1.39-1.95)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.36 (CI 1.03-1.81)</li> <li>• 1.61 (CI 1.10-2.34)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>p = 0.071</math>, I<sup>2</sup> = 57.4 %</li> <li>• <math>p = 0.015</math>, I<sup>2</sup> = 57.9 %</li> <li>• <math>p = 0.001</math>, I<sup>2</sup> = 63.3 %</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>p = 0.651</math>, I<sup>2</sup> = 0.0 %</li> <li>• <math>p = 0.936</math>, I<sup>2</sup> = 0.0 %</li> <li>• <math>p = 0.774</math>, I<sup>2</sup> = 0.0 %</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>p = 0.020</math>, I<sup>2</sup> = 65.6 %</li> <li>• <math>p = 0.282</math>, I<sup>2</sup> = 18.6 %</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>p = 0.005</math>, I<sup>2</sup> = 70.5 %</li> <li>• <math>p = 0.801</math>, I<sup>2</sup> = 0.0 %</li> </ul>
				<p><b>Conclusion: statistically significant association between night work and risk of metabolic syndrome</b></p>	
<b>Mortality</b>					
Ha et al. 2011 <sup>28</sup>	<p>N = 8 (5 cohort, 2 nested case-control and 1 case-control studies)</p>	<p><i>Search period:</i> January 1980-December 2009</p>	<p><b>Ischemic heart disease</b> (data on mortality and morbidity combined)</p>		





		<p><i>Inclusion criteria:</i> observational studies; cardiovascular disease; shift work; RR or OR; latest data from follow-up</p> <p><i>Quality assessment individual studies:</i> no data</p> <p><i>Meta-analyses:</i> fixed-effects model and random-effects model; pooled RRs; assessment on publication bias</p> <p>Calculation of <b>population attributable fraction</b> based on data from 2006 Survey of Korean Working Conditions</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• night work, unadjusted</li> <li>• night work, adjusted</li> </ul> <p><i>Population attributable fraction due to shift work (based on adjusted data)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• men</li> <li>• women</li> </ul>	<p>RR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.17 (CI 1.00-1.37)</li> <li>• 1.12 (CI 0.94-1.33)</li> </ul> <p>Percentage (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.02 (CI -0.52-2.76)</li> <li>• 0.64 (CI -0.33-1.75)</li> </ul> <p><b>Conclusion: no statistically significant association between night work and risk of ischemic heart disease, when data were adjusted</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>p = 0.013</math>, <math>I^2 = 60.8\%</math></li> <li>• no data</li> </ul> <p>Some evidence for publication bias by funnel plot.</p>
Lin et al. 2015 <sup>29</sup>	<p>N = 5 prospective cohorts on cardiovascular diseases and mortality; N = 3 prospective cohorts on all-cause mortality</p> <p>Population involved 4,820 cardiovascular end points, and 2,480 all cause mortalities</p>	<p><i>Search period:</i> up to September 2014</p> <p><i>Inclusion criteria:</i> prospective cohort studies; follow-up at least 1 year; data on RR; vascular events or mortality; night shift work (quantified)</p> <p><i>Quality assessment individual studies:</i> yes</p> <p><i>Meta-analyses:</i> unadjusted and adjusted estimates; pooled risk factors; random and fixed effect models; sensitivity analyses; subgroup analyses; evaluation of publication bias</p>	<p><b>Cardiovascular mortality</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• all studies (N = 5)</li> <li>• rotating shifts (N = 2)</li> <li>• fixed night shifts (N = 1)</li> </ul> <p><b>All-cause mortality</b> (includes breast cancer)</p>	<p>Pooled RR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.03 (CI 1.00-1.05)</li> <li>• 1.02 (CI 0.97-1.07)</li> <li>• 1.06 (CI 0.84-1.33)</li> <li>• 1.25 (CI 0.79-2.00)</li> </ul> <p><b>Conclusion: statistically significant association between night work and risk of cardiovascular mortality</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>p = 0.806</math>, <math>I^2 = 0.0\%</math></li> <li>• <math>p = 0.671</math>, <math>I^2 = 0.0\%</math></li> <li>• -</li> <li>• <math>p = 0.011</math>, <math>I^2 = 78.0\%</math></li> </ul>
Vyas et al. 2012 <sup>27</sup>	<p>N = 34 (11 prospective cohorts, 13 retrospective cohorts, 10 cross-sectional studies)</p> <p>Population involved 2,011,933 people</p>	<p><i>Search period:</i> up to January 2012</p> <p><i>Inclusion criteria:</i> observational studies; data on RR; vascular events or mortality; shift (night) work</p> <p><i>Quality assessment individual studies:</i> yes</p> <p><i>Meta-analyses:</i> unadjusted and adjusted estimates; pooled risk factors; inverse variance random effect models; sensitivity analyses</p> <p><i>Subgroup analyses:</i> type of shift work, quality study, study design, etc.</p>	<p><b>Vascular mortality</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• coronary mortality</li> <li>• cerebrovascular mortality</li> <li>• cardiovascular mortality</li> <li>• all cause mortality</li> </ul>	<p>Random effect RR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.08 (CI 0.99-1.17)</li> <li>• 1.12 (CI 0.99-1.28)</li> <li>• 1.14 (CI 0.99-1.09)</li> <li>• 1.04 (CI 0.98-1.09)</li> </ul> <p><b>Conclusion: statistically significant association between night work and risk of vascular mortality</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>I^2 = 29\%</math></li> <li>• <math>I^2 = 52\%</math></li> <li>• <math>I^2 = 65\%</math></li> <li>• <math>I^2 = 36\%</math></li> </ul>

<sup>a</sup> Random effect modeling,  $I^2$ -statistics: percentage of variation between studies that was attributable to heterogeneity (parameter to test whether there is more variation between studies than would be expected by chance alone);  $I^2 > 50\%$  or  $p < 0.10$  is indicative for substantial heterogeneity; RR: relative risk; CI: confidence interval; OR: odds ratio; SIR: standardized incidence ratio; HR: hazard ratio.



## B Borstkanker: meta-analyses

Referentie	Selected studies	Study selection criteria	Breast cancer risk	Outcome, pooled estimates	Heterogeneity <sup>a</sup>
Travis et al. 2016 <sup>17</sup>	N = 10 (all cohorts, all breast cancer)	<p><i>Literature search:</i> up to December 2015</p> <p><i>Inclusion and exclusion criteria:</i> prospective cohorts; night shift work, defined and quantified; data on RR and 95% CI; any night shift work for 20 or more years</p> <p><i>Effect end points:</i> first diagnosis of invasive breast cancer (ICD-10 C50), or death attributed to breast cancer (ICD-10 C50)</p> <p><i>Quality assessment individual studies:</i> no data presented; individual studies were not given weight on pooled risk estimates</p>	<p><i>Breast cancer incidence</i></p> <p>Ever (4,660 cases) versus never (11,867 cases) night shift (N = 10)</p> <p>20 or more years (930 cases) versus never night shift (N = 80)</p> <p>30 or more years (384 cases) versus never night shift (N = 4)</p>	<p>• RR = 0.99 (CI 0.95-1.03)</p> <p>• RR = 1.01 (CI 0.93-1.10)</p> <p>• RR = 0.97 (CI 0.90-1.06)*</p> <p>* Using updates from two cohorts (Nurses Health Study I en II), which have been published in conference abstract only</p> <p>• RR = 1.00 (CI 0.87-1.14)</p>	<p>• <math>p = 0.052</math></p> <p>• <math>p = 0.011</math></p> <p>• <math>p = 0.120^*</math></p> <p>• <math>p = 0.067</math></p> <p>Authors reported that analyses did not reveal statistically significant heterogeneity across studies</p>
Lin et al. 2015 <sup>29</sup>	<p>N = 16 (all cohorts):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 6 breast cancer</li> <li>• N = 3 all-cause mortality</li> </ul>	<p><i>Literature search:</i> up to September 2014</p> <p><i>Inclusion and exclusion criteria:</i> prospective cohorts; night shift work (NSW), defined and quantified; data on RR and 95% CI; follow-up of at least 1 yr; no involuntary or non-work-related nighttime light exposure; no subjects with recurrent breast cancer</p> <p><i>Effect end points:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• morbidity breast cancer</li> <li>• All cause mortality (no details given on cancer characteristics)</li> </ul> <p><i>Quality assessment individual studies:</i> no data presented; individual studies were not given weight on pooled risk estimates</p>	<p><i>Breast cancer morbidity</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• total (N = 6)</li> <li>• &lt; 5 years NSW (N = 4)</li> <li>• 5 years NSW (N = 4)</li> <li>• 5 ~ 10 years NSW (N = 4)</li> <li>• 10 ~ 20 years NSW (N = 4)</li> <li>• &gt; 20 years NSW (N = 4)</li> <li>• rotating night shifts (N = 3)</li> <li>• permanent night shifts (N = 1)</li> </ul> <p><i>All cause-mortality</i> (N = 3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR = <b>1.06 (CI 1.01-1.10)</b></li> <li>• RR = 1.03 (CI 0.97-1.09)</li> <li>• RR = <b>1.02 (CI 1.00-1.40)</b></li> <li>• RR = <b>1.02 (CI 1.01-1.04)</b></li> <li>• RR = <b>1.07 (CI 1.01-1.14)</b></li> <li>• RR = <b>1.09 (CI 1.01-1.17)</b></li> <li>• RR = <b>1.09 (CI 1.02-1.17)</b></li> <li>• RR = 0.87 (CI 0.72-1.05)</li> <li>• RR = 1.25 (CI 0.79-2.00)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>p = 0.358</math>, <math>I^2 = 9.2\%</math>,</li> <li>• <math>p = 0.223</math>, <math>I^2 = 31.6\%</math>,</li> <li>• <math>p = 0.302</math>, <math>I^2 = 17.7\%</math>,</li> <li>• <math>p = 0.149</math>, <math>I^2 = 43.7\%</math>,</li> <li>• <math>p = 0.531</math>, <math>I^2 = 0\%</math>,</li> <li>• <math>p = 0.185</math>, <math>I^2 = 37.8\%</math>,</li> <li>• <math>p = 0.838</math>, <math>I^2 = 0.0\%</math>,</li> <li>• <math>p = -</math>, <math>I^2 = -</math></li> <li>• <math>p = 0.011</math>, <math>I^2 = 78.0\%</math></li> </ul>



<p>He et al. 2015<sup>14</sup></p>	<p>N = 28 studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 15 shift work</li> <li>• N = 7 short sleep duration</li> <li>• N = 3 flight attendants</li> <li>• N = 6 light at night</li> </ul>	<p><i>Literature search:</i> up to January 2014</p> <p><i>Inclusion and inclusion criteria:</i> cohort or case-control study; night shift work (NSW), defined and quantified; data on HR, OR or RR, 95% CI; in case of more publications on one study: most recent publication, biggest sample size, and adjustment for potential confounders</p> <p><i>Effect end points:</i> breast cancer (no details given on cancer characteristics)</p> <p><i>Quality assessment individual studies:</i> Newcastle-Ottawa Scale, maximum of nine stars, based on participant selection, comparability of study group, and ascertainment of exposure or assessment of outcome; used for subgroup analyses (all studies taken together); individual studies were not given weight on pooled risk estimates</p>	<p><i>Ever night shift work</i> , N = 15</p> <p><i>10 years of Night work:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• case control studies, N = 9</li> <li>• cohort studies, N = 6</li> <li>• all studies, N = 15</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR = <b>1.19 (CI 1.08-1.32)</b></li> <li>• RR = <b>1.16 (CI 1.06-1.27)</b></li> <li>• RR = 1.03 (CI 0.95-1.11)</li> <li>• RR = 1.06 (CI 0.98-1.11)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>p &lt; 0.001</math>, <math>I^2 = 76.1\%</math></li> <li>• Not reported</li> <li>• Not reported</li> <li>• Not reported</li> </ul>
<p>Ijaz et al. 2013<sup>15</sup></p>	<p>N = 16 studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 12 case-controls</li> <li>• N = 4 cohorts</li> </ul> <p>Note: 4 studies excluded due to lack of information on exposure duration, or missing data on controls</p>	<p><i>Literature search:</i> up to October 2012</p> <p><i>Inclusion criteria:</i> cohort or case-control study; women doing night shift work; data on incidence breast cancer (confirmed by histopathology) <i>Exclusion criteria:</i> airline crew studies, because of additional exposure; studies reporting only on mortality, benign breast disease, other proxy outcomes; cohort without differentiation between exposed and non-exposed members</p> <p><i>Effect end points:</i> breast cancer (no details given on cancer characteristics)</p> <p><i>Quality assessment individual studies:</i> no data presented; individual studies were not given weight on pooled risk estimates</p>	<p><i>Per 5 years exposure increase:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• all studies, N = 12</li> <li>• cohort studies, N = 2</li> <li>• case-control studies, N = 10</li> </ul> <p><i>Per 300 shifts:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• all studies, N = 8</li> <li>• cohort studies, N = 2</li> <li>• case-control studies, N = 6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR = <b>1.05 (CI 1.01-1.10)</b></li> <li>• RR = 1.01 (CI 0.97-1.05)</li> <li>• RR = <b>1.09 (CI 1.02-1.20)</b></li> <li>• RR = <b>1.04 (CI 1.00-1.10)</b></li> <li>• RR = 1.00 (CI 0.97-1.04)</li> <li>• RR = <b>1.07 (CI 1.00-1.10)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>I^2 = 55.0\%</math></li> <li>• <math>I^2 = 34.0\%</math></li> <li>• <math>I^2 = 45.0\%</math></li> <li>• <math>I^2 = 58.0\%</math></li> <li>• <math>I^2 = 53.0\%</math></li> <li>• <math>I^2 = 37.0\%</math></li> </ul>
<p>Jia et al. 2013<sup>16</sup></p>	<p>N = 13 studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 8 case-controls</li> <li>• N = 5 cohorts</li> </ul>	<p><i>Literature search:</i> January 1980-September 2012</p> <p><i>Inclusion and exclusion criteria:</i> cohort or case-control study; females; incidence breast cancer; data on OR, RR or HR with 95% CI; most recent publication on study; exposure was night work; data on night work situation was given regarding exposed and non exposed cases and controls</p>	<p><i>Ever night work:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• all studies, N = 13</li> <li>• cohort studies, N = 5</li> <li>• case-control studies, N = 8</li> </ul> <p><i>≥ 15 years of night work:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• all studies, N = 5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR = <b>1.20 (CI 1.08-1.33)</b></li> <li>• RR = 1.08 (CI 0.97-1.21)</li> <li>• RR = <b>1.32 (CI 1.17-1.50)</b></li> <li>• RR = <b>1.15 (CI 1.03-1.29)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>p = 0.000</math>, <math>I^2 = 63.0\%</math></li> <li>• <math>p = 0.019</math>, <math>I^2 = 51.8\%</math></li> <li>• <math>p = 0.137</math>, <math>I^2 = 32.7\%</math></li> <li>• <math>p = 0.115</math>, <math>I^2 = 39.6\%</math></li> </ul>



		<p><i>Effect end points:</i> breast cancer (no details given on cancer characteristics)</p> <p><i>Quality assessment individual studies:</i> Newcastle-Ottawa Scale (NOS), score up to 7 stars, high-quality <math>\geq 4</math> stars; expressed as relative weight of an individual study in calculating pooled risk estimates</p>	<p><i>High quality studies,</i> N = 9</p> <p><i>Profession:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nurses, N = 4</li> <li>multiple, N = 7</li> </ul> <p><i>Adjustment for major confounding factors:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 4</li> <li><math>\geq 4</math></li> </ul> <p>(i.e., age, age at first birth, alcohol, age at menarche, BMI, etc.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RR = <b>1.40 (CI 1.13-1.73)</b></li> <li>RR = <b>1.15 (CI 1.03-1.29)</b></li> <li>RR = <b>1.24 (CI 1.02-1.51)</b></li> <li>RR = 1.28 (CI 0.85-1.94)</li> <li>RR = <b>1.15 (CI 1.05-1.25)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>p = 0.001</li> <li>p = 0.013</li> <li>p = 0.001</li> <li>p = 0.034</li> <li>p = 0.015</li> </ul>
Kamdar et al. 2013 <sup>186</sup>	<p>N = 15 studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N = 10 case-controls</li> <li>N = 5 cohorts</li> </ul>	<p><i>Literature search:</i> up to March 2012</p> <p><i>Inclusion criteria:</i> case-control or cohort study; bight-shift work quantified; includes studies on overnight flights; data on RR and 95% CI; incidence breast cancer, women <i>Exclusion criteria:</i> involuntary or non-work related night time light exposure, or subjects with recurrent breast cancer</p> <p><i>Effect end points:</i> incidence breast cancer (no details given on cancer characteristics)</p> <p><i>Quality assessment individual studies:</i> weight of studies based on random effects analysis</p>	<p><i>Ever vs never night work:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>all, N = 8</li> <li>case-control, N = 5</li> <li>cohort, N = 3</li> <li>flight attendant, N = 2</li> <li>nurses, N = 0</li> <li>other occupations, N = 6</li> </ul> <p><i>&lt; 8 years night work vs never:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>all, N = 13</li> <li>case-control, N = 10</li> <li>cohort, N = 3</li> <li>flight attendant, N = 2</li> <li>nurses, N = 4</li> <li>other occupations, N = 7</li> </ul> <p><i><math>\geq 8</math> years night work vs never:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>all, N = 9</li> <li>case-control, N = 6</li> <li>cohort, N = 3</li> <li>flight attendant, N = 0</li> <li>nurses, N = 4</li> <li>other occupations, N = 5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RR = <b>1.21 (CI 1.00-1.47)</b></li> <li>RR = <b>1.28 (CI 1.03-1.60)</b></li> <li>RR = 1.14 (CI 0.85-1.53)</li> <li>RR = <b>1.79 (CI 1.25-2.57)</b></li> <li>RR = -</li> <li>RR = 1.14 (CI 0.93-1.40)</li> <li>RR = 1.13 (CI 0.97-1.32)</li> <li>RR = 1.17 (CI 0.92-1.49)</li> <li>RR = 1.05 (CI 0.98-1.12)</li> <li>RR = <b>2.26 (CI 1.08-4.75)</b></li> <li>RR = 1.05 (CI 0.98-1.12)</li> <li>RR = 1.12 (CI 0.86-1.46)</li> <li>RR = 1.04 (CI 0.92-1.18)</li> <li>RR = 1.06 (CI 0.82-1.37)</li> <li>RR = 1.05 (CI 0.92-1.19)</li> <li>RR = -</li> <li>RR = <b>1.14 (CI 1.01-1.28)</b></li> <li>RR = 0.94 (CI 0.79-1.11)</li> <li>RR = <b>1.03 (CI 1.01-1.05)</b></li> <li>RR = <b>1.06 (CI 1.02-1.09)</b></li> <li>RR = <b>1.02 (CI 1.00-1.04)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>p = 0.000, I<sup>2</sup> = 75.8%</li> <li>p &lt; 0.01, I<sup>2</sup> = 52%</li> <li>p = -, I<sup>2</sup> = 0%</li> <li>p = 0.03, I<sup>2</sup> = 76%</li> <li>-</li> <li>p = 0.03, I<sup>2</sup> = 79%</li> <li>p = 0.000, I<sup>2</sup> = 78.5%</li> <li>p &lt; 0.01, I<sup>2</sup> = 75%</li> <li>p = -, I<sup>2</sup> = 0%</li> <li>p &lt; 0.01, I<sup>2</sup> = 0%</li> <li>p &lt; 0.01, I<sup>2</sup> = 0%</li> <li>p &lt; 0.01, I<sup>2</sup> = 82%</li> <li>p = 0.023, I<sup>2</sup> = 55.0%</li> <li>p &lt; 0.25, I<sup>2</sup> = 62%</li> <li>p = -, I<sup>2</sup> = 40%</li> <li>-</li> <li>p = 0.01, I<sup>2</sup> = 10%</li> <li>p = 0.01, I<sup>2</sup> = 40%</li> <li>p = 0.000, I<sup>2</sup> = 70.0%</li> <li>p = 0.001, I<sup>2</sup> = 74.6%</li> <li>p = 0.218, I<sup>2</sup> = 34.3%</li> </ul>
Wang et al. 2013 <sup>118</sup>	<p>N = 10 studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N = 4 case-control</li> <li>N = 3 nested case-control</li> <li>N = 3 cohorts</li> </ul>	<p><i>Literature search:</i> Jan 1971-May 2013</p> <p><i>Inclusion criteria:</i> cohort and case-control studies; breast cancer; quantitative data on exposure; data on HR, RR or</p>	<p><i>5-years of night work:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>all, N = 10</li> <li>case-control, N = 7</li> <li>cohort, N = 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RR = <b>1.03 (CI 1.01-1.05)</b></li> <li>RR = <b>1.06 (CI 1.02-1.09)</b></li> <li>RR = <b>1.02 (CI 1.00-1.04)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>p = 0.000, I<sup>2</sup> = 70.0%</li> <li>p = 0.001, I<sup>2</sup> = 74.6%</li> <li>p = 0.218, I<sup>2</sup> = 34.3%</li> </ul>



		OR, and 95% CI; <i>Exclusion criteria</i> : no distinction between female and male data; studies with less than three levels of night shift exposure	500 night shifts (cumulative exposure), N = 4	• RR = 1.13 (CI 1.07-1.21)	• p = 0.060, I <sup>2</sup> = 59.6%
		<i>Effect end points</i> : breast cancer (no details given on cancer characteristics)	3 night shifts/month, N = 3	• RR = 1.02 (CI 0.97-1.09)	• p = 0.072, I <sup>2</sup> = 62.0%
		<i>Quality assessment individual studies</i> : checklist by Downs and Black; 27 items among five subscales (reporting, external validity, bias, confounding, power); maximum score 32; better quality means score higher than median score; quality score of the studies ranged from 15 to 19, median 18; individual studies were not given weight on pooled risk estimates			
Buja et al. 2006 <sup>187</sup>	N = 7 studies	<i>Literature search</i> : up to February 2004		SIR; PI, posterior interval	T, posterior mean of the heterogeneity parameter; PI, 95% posterior interval
	<i>Note</i> : Only studies selected on airline cabin crew	<i>Inclusion criteria</i> : aircrew or flight attendants; cancer; cosmic radiation			
	<i>Limitation</i> : multiple exposure, such as ionizing radiation, volatile substances, and passing time-zones	<i>Effect end points</i> : cancer (at different sites, including breast cancer (ICD-9, 174))	Breast cancer, N = 7	• Meta-SIR = 1.40 (PI 1.19-1.65)	• T = 0.07 (PI 0.01-0.27)
		<i>Quality assessment individual studies</i> : no data presented; individual studies were not given weight on pooled risk estimates	All sites, N = 6	• Meta-SIR = 1.11 (PI 0.99-1.25)	• T = 0.05 (PI 0.01-0.19)
Megdal et al. 2005 <sup>188</sup>	N = 13 studies: • N = 7, airline cabin crew (all case-control) • N = 6, other (2 prospective cohorts, 2 retrospective cohorts, 1 nested case-control, 1 case control)	<i>Literature search</i> : January 1960-January 2005			Fixed-effects models
		<i>Inclusion criteria</i> : observational studies; data on OR, SIR; breast cancer risk in women; <i>exclusion criteria</i> : mortality data	• airline cabin crew, N = 7 • night workers, N = 6 • all studies, N = 13	• SIR = 1.44 (CI 1.26-1.65) • SIR = 1.51 (CI 1.36-1.68) • SIR = 1.48 (CI 1.36-1.61)	• p = 0.37 • p = 0.68 • p = 0.62
		<i>Effect end points</i> : risk of breast cancer			
		<i>Quality assessment individual studies</i> : weight of each study was estimated on standard error calculations			





Ballard et al. 2000 <sup>189</sup>	N = 10 studies: • N = 2, flight attendants	<i>Literature search:</i> 1986-1998	Combined Relative Risk (RRc), based on fixed effect model	X <sup>2</sup> test for heterogeneity
	<i>Note:</i> Only studies selected on airline cabin crew	<i>Inclusion criteria:</i> cohorts; mortality and cancer incidence; male and female flight attendants		
	<i>Limitation:</i> multiple exposure, such as ionizing radiation, volatile substances, and passing time-zones	<i>Effect end points:</i> proportional mortality, standardized cohort mortality, standardized cancer incidence; cancers from different sites	Breast cancer incidence, N = 2	Attributive risk (to occupation as flight attendant) = 0.26
		<i>Quality assessment individual studies:</i> no data presented; individual studies were not given weight on pooled risk estimates	• RRc = 1.89 (CI 1.40-2.56) • RRc with correction factor for breast cancer (1.4) = 1.35 (CI 1.00-1.83)	

<sup>a</sup> Random effect modeling, I<sup>2</sup>-statistics: percentage of variation between studies that was attributable to heterogeneity (parameter to test whether there is more variation between studies than would be expected by chance alone); I<sup>2</sup> > 50% or p < 0.10 is indicative for substantial heterogeneity; RR: relative risk; CI: confidence interval; OR: odds ratio; SIR: standardized incidence ratio; HR: hazard ratio.



## C Borstkanker: analyse verband duur en 'recency' en risico op borstkanker

### Uitgangspunten

*Geselecteerde onderzoeken (zie tabel volgende pagina voor details van de cohortonderzoeken)*

1. Wegrzyn et al. (2017)119, Nurses Health Study I (1988-2012) en II (1989-2013), Amerikaanse cohorten
  - Schernhammer et al. 2001190 en 2006120, Nurses Health Study I (1988-1998) en II (1989-2001)
2. Travis et al. 2016117, Million Women Study, Engels cohort
3. Akerstedt et al. 2015124, Swedish Twin Study
4. Li et al. 2015126, Shanghai Textile Study
5. Pronk et al. 2010127, Shanghai Women's Health Study.

### Uitkomstmaat

Relatief risico incidentie van borstkanker

### Blootstellingsmaten

- Duur van nachtwerk (aantal jaren gewerkt in nachtdiensten)
- Recency: meer of minder dan 15 jaar geleden gestopt met nachtwerk ten tijde van het verzamelen van gegevens

### Regressie-analyse

- Log-lineaire en spline modellen (gecorrigeerd voor verschillende risicofactoren, zoals leeftijd, roken, familiäre voorgeschiedenis)
- Formule (meervoudige) lineaire regressie:  $\ln RR = \beta_0 + \beta_1 + \sigma_{uo}^2 + \sigma_{u1}^2 + \sigma_{eo}^2$ , waarin:
  - $\ln RR$  het natuurlijke logaritme van het relatieve risico is
  - $\beta_0$  een parameter voor het snijpunt van de regressielijn met de Y-as ('common intercept') is
  - $\beta_1$  een parameter voor de helling van de regressielijn ('common slope') is
  - $\sigma_{uo}^2$  een parameter voor de toevallige afwijking van het snijpunt van de regressielijn met de Y-as ('random intercept') is
  - $\sigma_{u1}^2$  een parameter voor de toevallig afwijking van de helling van de regressielijn ('random slope') is
  - $\sigma_{eo}^2$  een parameter voor de ruis ('error') is.



Study	Specifications cohort	Data on duration of night work	RR breast cancer (95% CI), cases	Comments Committee
Wegrzyn et al. 2017 <sup>119</sup>	<p>Nurses Health Study (I), the USA Follow-up: 1988-2012 (24 years) N: 78,516 (at start) Mean age at start- and end follow-up: 54-8 Breast cancer: reported events are validated</p> <p>Nurses Health Study (II), the USA Follow-up: 1989-2013 (24 years) N: 114,559 (at start) Mean age at start- and end follow-up: 34-64 Breast cancer: reported event are validated (in situ breast cancer, other cancers excluded)</p>	<p>NHS(I), duration of night work:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• never night work</li> <li>• 1-14 years</li> <li>• 15-29 years</li> <li>• &gt; 29 years</li> </ul> <p>NHS(II), duration of night work (whole life):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• never night work</li> <li>• 1-9 years</li> <li>• 10-19 years</li> <li>• &gt; 19 years</li> </ul> <p>NHS(II), duration of night work (at start of study):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• never night work</li> <li>• 1-9 years</li> <li>• 10-19 years</li> <li>• &gt; 19 years</li> </ul>	<p>NHS(I):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR 1 (-), 2,382</li> <li>• RR 1.01 (0.96-1.07), 3,162</li> <li>• RR 1.06 (0.94-1.19), 331</li> <li>• RR 0.95 (0.77-1.17), 96</li> </ul> <p><math>P_{\text{trend}} = 0.63</math></p> <p>NHS(II):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR 1 (-), 950</li> <li>• RR 1.04 (0.96-1.12), 2,002</li> <li>• RR 0.94 (0.81-1.10), 201</li> <li>• RR, 1.40 (1.00-1.97), 35</li> </ul> <p><math>P_{\text{trend}} = 0.74</math></p> <p>NHS(II):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR 1 (-), 1,318</li> <li>• RR 1.05 (0.98-1.13), 2,071</li> <li>• RR 1.00 (0.85-1.17), 168</li> <li>• RR 2.15 (1.23-3.73), 13</li> </ul> <p><math>P_{\text{trend}} = 0.23</math></p>	<p>NHS(I)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjusted for multiple variables</li> <li>• No age specific data</li> </ul> <p>NHS(II)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjusted for multiple variables</li> <li>• No age specific data</li> <li>• In 2007: participation degree was 34% of which 8% still night work, therefore night work after 2007 set on zero (0)</li> <li>• No recency: &lt;10 year since stop HR 0.89; 10-19 year since stop HR 0.88;</li> <li>• &gt;20 year since stop HR 1.08 (not combined with duration of night work of with age at start of study)</li> <li>• (HR, hazard risk)</li> </ul>
Schernhammer et al. 2001 <sup>190</sup>	<p>Nurses Health Study (I), the USA Follow-up: 1988-1998 (10 years) N: 78,516 (at start) Mean age at start- and end follow-up: 54-64 Breast cancer: reported events are validated</p>	<p>NHS(I), duration of night work:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• never night work</li> <li>• 1-14 years</li> <li>• 15-29 years</li> <li>• &gt; 29 years</li> </ul> <p>Premenopausal women:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• never night work</li> <li>• 1-14 years on night work</li> <li>• &gt; 14 years on night work</li> </ul> <p>Postmenopausal women:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• never night work</li> <li>• 1-14 years on night work</li> <li>• 15-29 years on night work</li> <li>• &gt; 29 years on night work</li> </ul>	<p>NHS(I):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR 1 (-), 925</li> <li>• RR 1.08 (0.99-1.18), 1,324</li> <li>• RR 1.08 (0.90-1.30), 134</li> <li>• RR 1.36 (1.04-1.78), 58</li> </ul> <p><math>P_{\text{trend}} = 0.02</math></p> <p>Premenopausal women:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR 1 (-), 121</li> <li>• RR 1.23 (0.97-1.55), 174</li> <li>• RR 1.34 (0.77-2.33), 14</li> </ul> <p><math>P_{\text{trend}} = 0.12</math></p> <p>Postmenopausal women:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR 1 (-), 801</li> <li>• RR 1.06 (0.97-1.16), 1,146</li> <li>• RR 1.05 (0.87-1.27), 120</li> <li>• RR 1.36 (1.04-1.78), 58</li> </ul> <p><math>P_{\text{trend}} = 0.05</math></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjusted for multiple variables</li> <li>• No age specific data</li> </ul>



Schernhammer et al. 2006 <sup>120</sup>	Nurses Health Study (II), the USA Follow-up: 1989-2001 (12 years) N: 114,559 (at start) Mean age at start- and end follow-up: 34-46 Breast cancer: reported events are validated (in situ breast cancer, other cancers excluded)	NHS(II), duration of night work (whole life): • never night work • 1-9 years • 10-19 years • > 19 years	• RR 1 (-), 441 • RR 0.98 (0.87-1.10), 816 • RR 0.91 (0.72-1.16), 80 • RR 1.79 (1.06-3.01), 15 $P_{\text{trend}} = 0.65$	• Adjusted for multiple variables • No age specific data
Travis et al. 2016 <sup>117</sup>	Million Women Study, the United Kingdom Follow-up: 2011-2014 (2.7 years) N: 522,246 (at start) Mean age at start- and end follow-up: 68-71 Breast cancer: cancer and death causes registry (in situ breast cancer, other cancers excluded)	Duration of night work: • < 1 year • 10 years • 11-19 years • > 19 years	• RR 1 (-), 4,136 • RR 0.93 (0.83-1.03), 400 • RR 1.14 (0.96-1.35), 140 • RR 1.00 (0.81-1.23), 89 $P_{\text{trend}} = 0.68$	'Ever regularly worked at night or in night shifts' if yes: duration and timing
Akerstedt et al. 2015 <sup>124</sup>	Swedish Twin Study, Sweden Follow-up: 2001-2013 (12 years) N: 13,656 Mean age at start- and end follow-up: 52-61 Breast cancer: cancer registry	Duration of night work: • never night work • 1-5 years • 6-10 years • 11-20 years • > 20 years	Complete follow-up: • RR 1 (-), 354 • RR 0.94 (0.71-1.24), 57 • RR 0.69 (0.42-1.14), 16 • RR 0.81 (0.50-1.30), 18 • RR 1.62 (1.01-2.60), 18  Follow-up to 60 years of age: • RR 1 (-), - • RR 0.85 (0.65-1.13), - • RR 0.63 (0.38-1.04), - • RR 0.72 (0.45-1.16), - • RR 1.92 (1.19-3.08), - Number of cases not reported	• Adjusted for multiple variables • Vague definition of night work: 'every now and then' • Cancer survivors appear not to be excluded • At start missing data on duration of night work
Li et al. 2015 <sup>126</sup>	Shanghai Textile Study, China Follow-up: 1990-2000 (10 years) N: 267,400 (at start) Mean age at start- and end follow-up: 49-59 Breast cancer: medical records and cancer registry	Duration of night work: • never night work • 0-13 years • 13-20 years • 20-28 years • > 28 years	• RR 1 (-), 557 • RR 0.99 (0.83, 1.17), 286 • RR 0.97 (0.82, 1.15), 290 • RR 0.90 (0.76, 1.06), 289 • 0.88 (0.74, 1.05), 287  Age: • < 50 years: HR 0.94, 115 cases, > 22 years night work • > 50 years: HR 0.96, 173 cases, > 31 years night work	• Not adjusted for body weight and smoking (< 10% were smokers) • Adjusted for number of children, breast feeding, alcohol consumption • Night work at company level

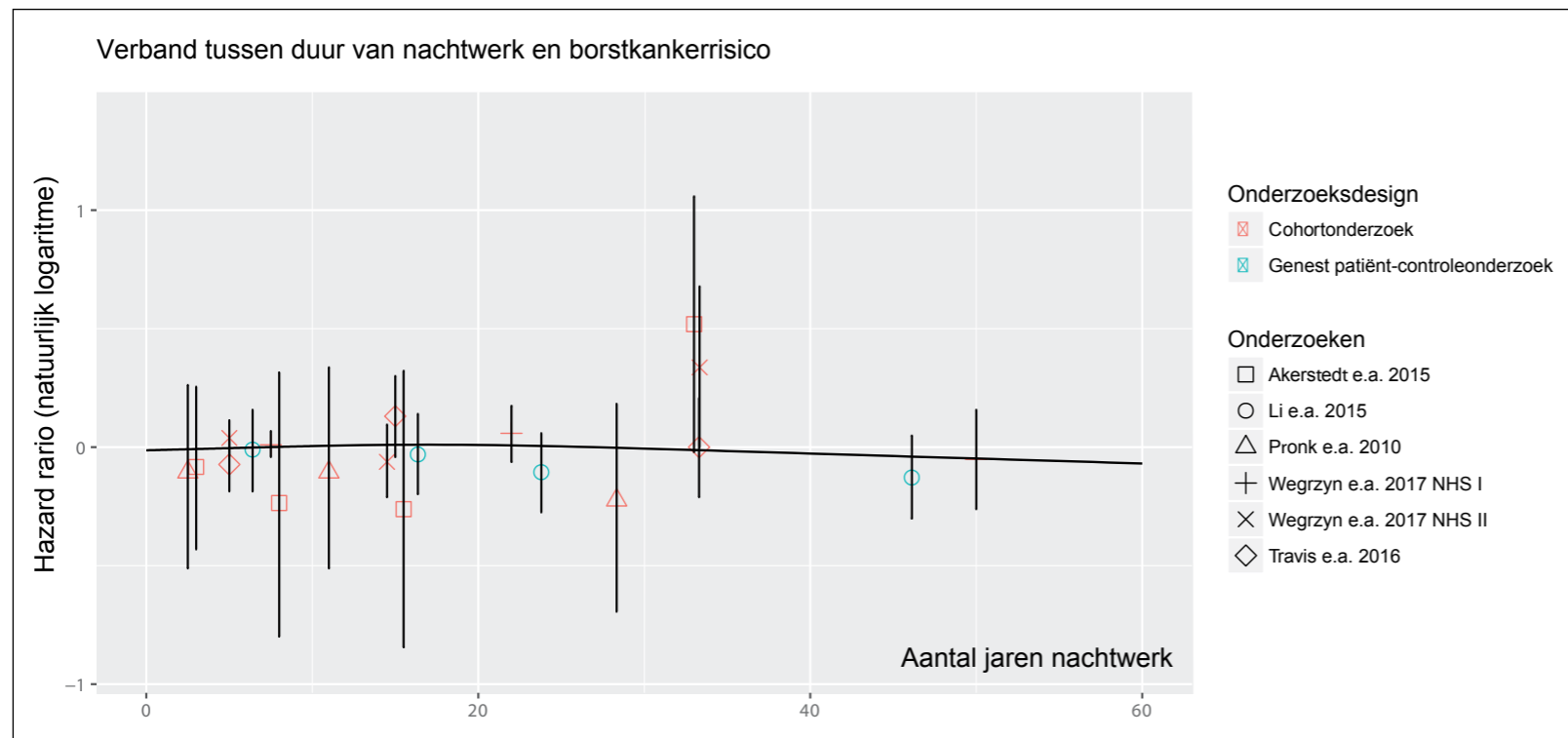


		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pre-menopausal: HR 0.9, 11 cases, &gt; 21 years night work</li> <li>• Post-menopausal: HR 0.96, &gt; 31 years night work</li> </ul>	
		HR	
Pronk et al. 2010 <sup>127</sup>	Shanghai Women's Health Study, China Follow-up: 2003-2007 (4 years) N: 73,049 (at start) Mean age at start- and end follow-up: 55-59 Breast cancer: cancer registry	Duration of night work: <ul style="list-style-type: none"> <li>• never night work</li> <li>• 1-14 years</li> <li>• 15-25 years</li> <li>• &gt; 25 years</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR 1 (-), 423</li> <li>• RR 1.1 (0.9-1.3), 108</li> <li>• RR 0.9 (0.7-1.1), 89</li> <li>• RR 1.0 (0.8-1.3), 97</li> </ul> $P_{trend} = 0.72$  No difference between pre- and post- menopausal women
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Not adjusted for body weight, smoking, alcohol</li> <li>• Adjusted for family history, number of children, age at first birth</li> <li>• Job exposure matrix</li> </ul>	

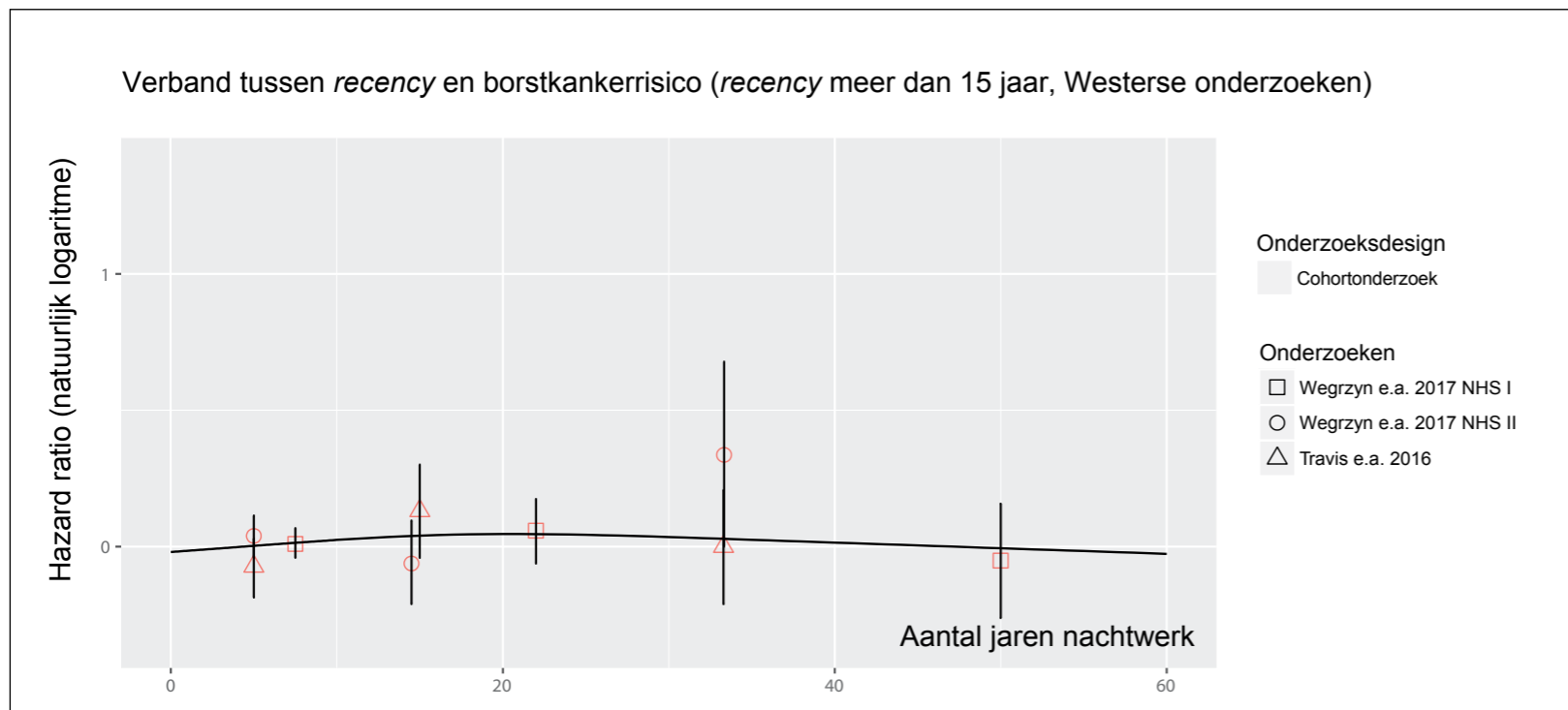
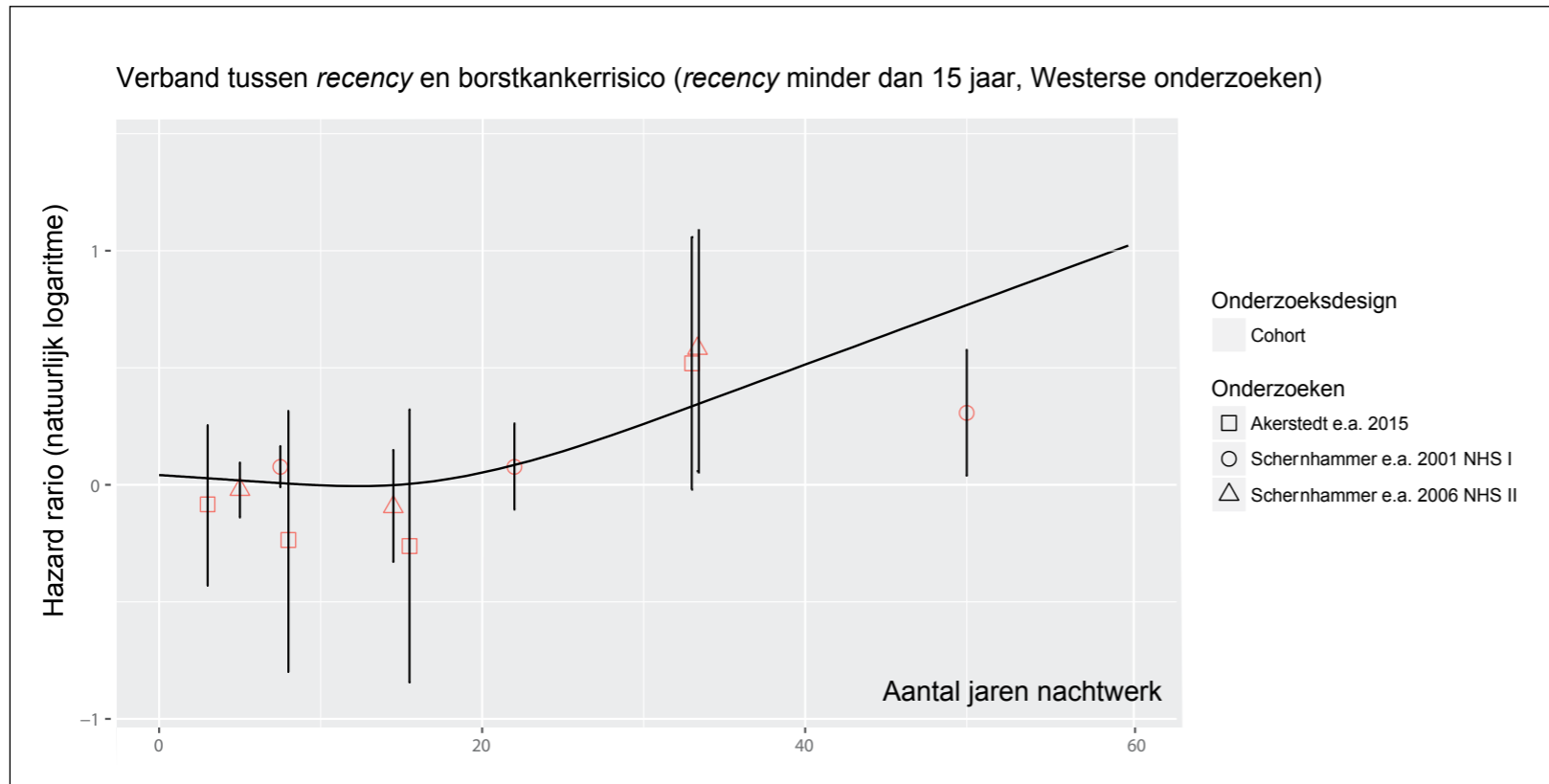
### Resultaat meta-regressieanalyses

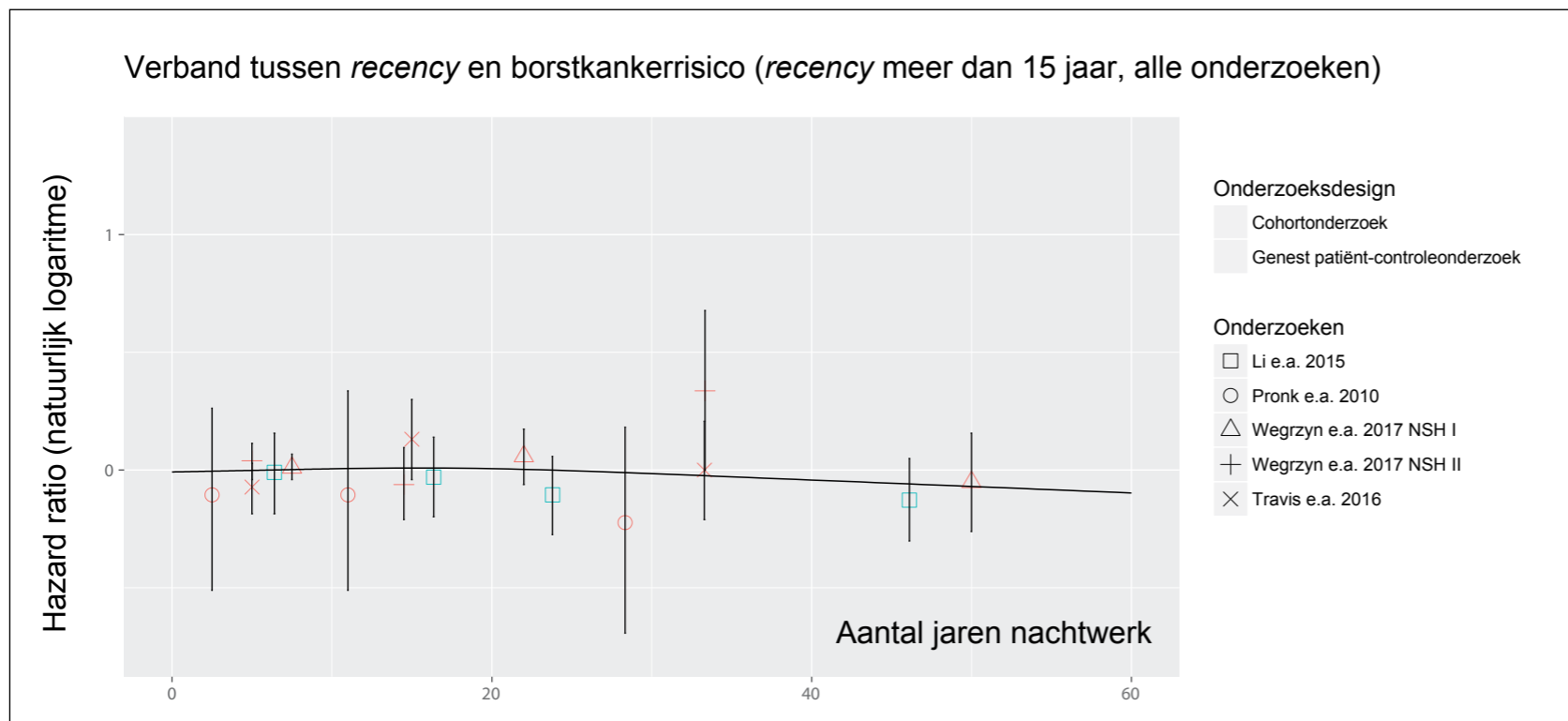
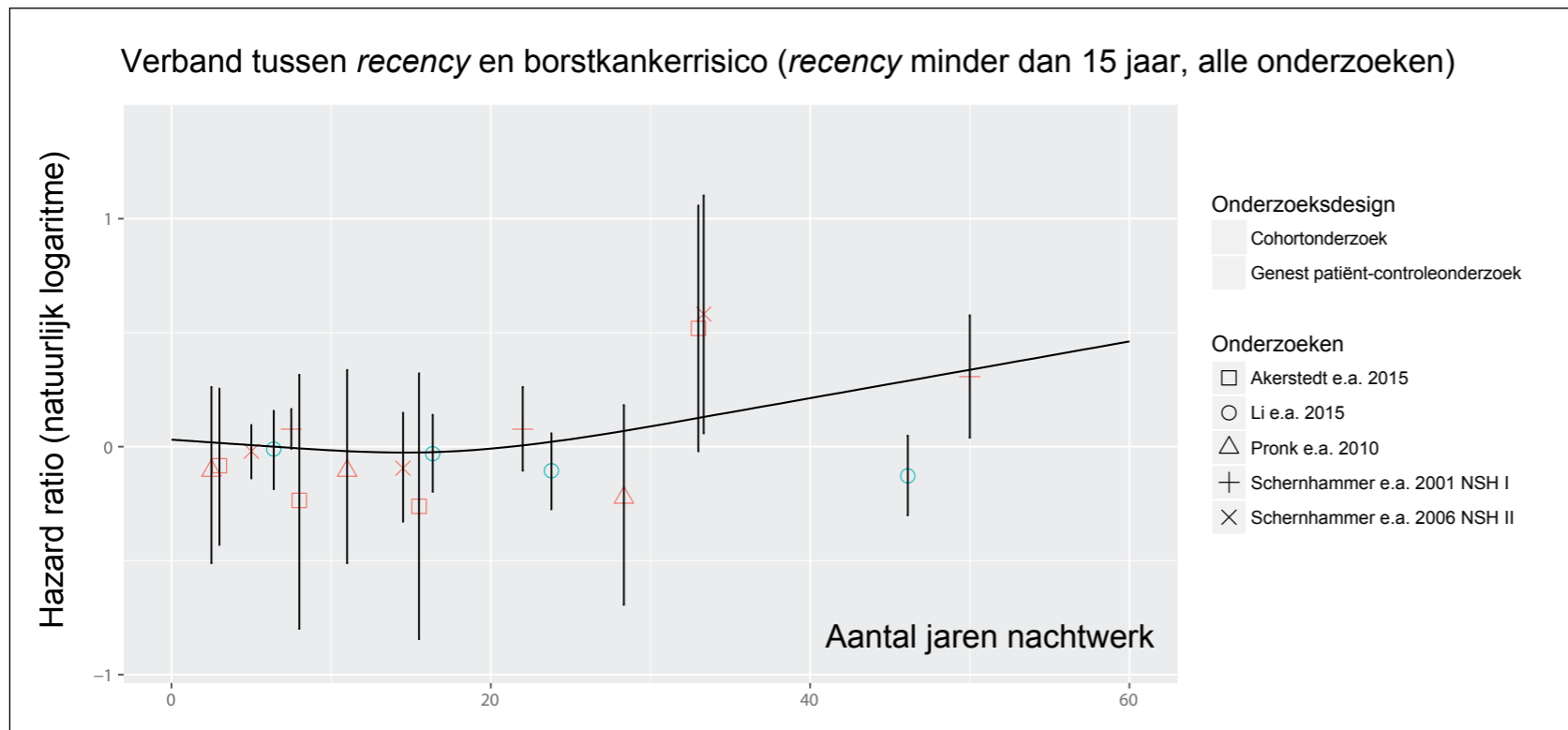
Hieronder zijn de borstkankerrisico's (hazard ratio, natuurlijk logaritme) van de afzonderlijke onderzoeken grafisch uitgezet tegen het aantal jaren

dat nachtwerk is verricht, wel of niet in combinatie met recency. Alleen de figuren van de spline modellen (met intercept) worden getoond.









## D Prostaatkanker: details meta-analyse van Rao e.a. (2015)<sup>167</sup>

Selected studies	Study selection criteria	Risk	Outcome, pooled estimates	Heterogeniety <sup>a</sup>
<p>N = 8 studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kubo et al. 2006<sup>169</sup> (cohort)</li> <li>• Kubo et al. 2011<sup>191</sup> (cohort)</li> <li>• Schwartzbaum et al. 2007<sup>172</sup> (cohort)</li> <li>• Gapstur et al. 2014<sup>168</sup> (cohort)</li> <li>• Yong et al. 2014<sup>192</sup> (cohort)</li> <li>• Conlon et al. 2007<sup>176</sup> (case-control)</li> <li>• Parent et al. 2012<sup>175</sup> (case-control)</li> <li>• Papantoniou et al. 2015<sup>131</sup> (case-control)</li> </ul> <p>Total population involved 2,459.845 participants, including 9,669 cases of prostate cancer</p>	<p><i>Search period:</i> up to December 2014</p> <p><i>Inclusion criteria:</i> observational studies; cohort or case-control design; data on night shift work; prostate cancer risk</p> <p><i>Quality assessment individual studies:</i> yes</p> <p><i>Meta-analyses:</i> at least 3 categories of night-shift work for dose response analysis; linear trends; fixed and random models; pooled RRs</p> <p><i>Subgroup analyses:</i> number of cases, geographic region, population-based, family history, smoking, alcohol, body mass index</p>	<p><i>Overall</i></p> <p><i>Study design</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cohort (N = 5)</li> <li>• case-control (N = 3)</li> </ul> <p><i>Geographical region</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Europe (N = 3)</li> <li>• North America (N = 3)</li> <li>• Asia (N = 2)</li> </ul> <p><i>Dose-response analysis</i> (N = 3), for each 5 years of night work, estimated from graph</p>	<p>RR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.24 (CI 1.05-1.46)</li> <li>• 1.05 (CI 1.00-1.10)</li> <li>• 1.51 (CI 0.99-2.29)</li> <li>• 1.04 (CI 0.99-1.10)</li> <li>• 1.47 (CI 0.99-2.18)</li> <li>• 2.45 (CI 1.19-5.04)</li> <li>• 1.028 (CI 0.3-5.4)</li> </ul>	<p>Pooled random-effects</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>p &lt; 0.001</math>, <math>I^2 = 81.8\%</math></li> <li>• <math>p = 0.164</math>, <math>I^2 = 41.3\%</math></li> <li>• <math>p &lt; 0.001</math>, <math>I^2 = 90.5\%</math></li> <li>• <math>p = 0.454</math>, <math>I^2 = 0.0\%</math></li> <li>• <math>p &lt; 0.001</math>, <math>I^2 = 92.0\%</math></li> <li>• <math>p = 0.494</math>, <math>I^2 = 0.0\%</math></li> <li>• <math>p = 0.030</math></li> </ul>
Details cohort studies	Specifications cohort	Risk	Outcome	
Kubo et al. 2006 <sup>169</sup>	<p>Prospective cohort:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N = 14,052 (at baseline 40-65 yrs age)</li> <li>• mean follow-up years: 8 years</li> <li>• Japan</li> </ul> <p>Exposure data:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• daywork, rotating shift-work, fixed-night work</li> </ul> <p>No data on duration en frequency of nightshift and no data on years of night work.</p>	<p>Incidence prostate cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• daywork (21/11,269)</li> <li>• rotating shift (7/1,801)</li> <li>• fixed night (3/982)</li> </ul>	<p>RR (95% CI), age adjusted:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• day: RR 1.0</li> <li>• rotating: RR 3.0 (1.2-7.3)</li> <li>• night: RR 1.7 (0.5-5.9)</li> </ul> <p>RR (95% CI), Multivariate adjusted*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• day: RR 1.0</li> <li>• rotating: RR 3.0 (1.2-7.7)</li> <li>• night: RR 2.3 (0.6-9.2)</li> </ul> <p>* including family history of prostate cancer, age, bodyweight, smoking, alcohol consumption, physical activity at work, etc.</p> <p><b>Notes:</b> short-follow-up, relatively small cohort, no data on duration of shift or night work</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>p = 0.016</math></li> <li>• <math>p = 0.387</math></li> <li>• <math>p = 0.020</math></li> <li>• <math>p = 0.231</math></li> </ul>



Kubo et al. 2011 <sup>191</sup>	<p>Retrospective cohort:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Japanese manufacturing corporation</li> <li>4,995 male workers (mean age 55.5 yrs)</li> <li>mean follow-up: 25 yrs</li> </ul> <p>Exposure data:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>only daytime workers (N = 4,168)</li> <li>&gt;80% of their career rotating three-shift work (N = 827)</li> </ul> <p>No data on duration, frequency en years of night shift work</p>	<p>Incidence prostate cancer (based on health insurance records):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>day, 13 cases</li> <li>rotating, 4 cases</li> </ul>	<p>RR (95% CI), age adjusted:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>day RR 1.0</li> <li>rotating RR 1.56 (0.51-4.80)</li> </ul> <p>• <math>p = 0.438</math></p> <p>RR (95% CI), multivariate adjusted:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>day RR 1.0</li> <li>rotating RR 1.79 (0.57-5.68)</li> </ul> <p>• <math>p = 0.322</math></p> <p><b>Notes:</b> retrospective cohort, small cohort, no data on duration, frequency or yrs of night shift work</p>
Schwartzbaum et al. 2007 <sup>172</sup>	<p>Register-based retrospective cohort:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Swedish population</li> <li>workers working in shift schedule in both the 1960 and the 1970 population censuses.</li> <li>male shift workers with, N = 2,102,126</li> <li>follow-up 1971 through 1989 (19 yrs)</li> </ul> <p>Exposure data:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>shift workers with working hours during the night, at least one day during the week preceding the interview (N = 69.759)</li> </ul>	<p>Incidence prostate cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>shift workers in 1970 census</li> <li>shift workers in both the 1960 and 1970 census</li> </ul>	<p>SIR (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SIR 1.04 (0.99-1.10), 1,319 observed/1,267.2 expected</li> <li>SIR 1.02 (0.95-1.10), 780 observed/761.51 expected</li> </ul> <p><b>Notes:</b> retrospective cohort, population based cohort, no data on duration, frequency or yrs of night shift work</p>
Gapstur et al. 2014 <sup>168</sup>	<p>Prospective cohort: (Cancer Prevention Study-II)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>US population, N = 305,057 employed men</li> <li>follow-up 1982-2010 (18 yrs)</li> </ul> <p>Exposure data:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>only day work, N = 274,702</li> <li>rotating shift work, N = 18,126</li> <li>fixed night workers (work time between 9:00 pm and 12:00 mn), N = 1,612</li> </ul>	<p>Mortality prostate cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>day</li> <li>rotating</li> <li>fixed night</li> </ul> <p>Follow-up 1982-2010:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>day</li> <li>rotating</li> <li>fixed night</li> </ul> <p>Follow-up 1982-1990:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>day</li> <li>rotating</li> <li>fixed night</li> </ul>	<p>Age-adjusted RR (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RR 1.00, N = 4,497 deaths</li> <li>RR 1.13 (1.00-1.28), N = 268 deaths</li> <li>RR 0.78 (0.47-1.27), N = 16 deaths</li> </ul> <p>Multivariable-adjusted RR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RR 1.00</li> <li>RR 1.08 (0.95-1.22)</li> <li>RR 0.72 (0.44-1.18)</li> </ul> <p>Multivariable-adjusted RR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RR 1.00</li> <li>RR 0.81 (0.52-1.28)</li> <li>RR 0.4 (0.06-2.87)</li> </ul>



		<p>Follow-up 1991-2010:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• day</li> <li>• rotating</li> <li>• fixed night</li> </ul>	<p>Multivariable-adjusted RR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR 1.00</li> <li>• RR 1.11 (0.97-1.26)</li> <li>• RR 0.76 (0.46-1.26)</li> </ul> <p><b>Notes:</b> population based cohort, no data on duration, frequency or yrs of night shift work</p>
Yong et al. 2014 <sup>192</sup>	<p>Industry-based retrospective cohort:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• German male chemical workers</li> <li>• working for &gt; 1 yr between 1995-2005</li> <li>• cases identified between 2000-2009 by cancer registry</li> </ul> <p>Exposure data:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• day workers, N = 15,219</li> <li>• shift workers, N = 12,609</li> <li>• shift work 12 h/12h schedules</li> <li>• data on shift schedule presented (order, frequency and duration of shifts)</li> <li>• mean job duration: 25 yrs</li> </ul>	<p>Incidence prostate cancer:</p>	<p>Adjusted HR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• day HR 1.0</li> <li>• shift HR 0.93 (0.71-1.21)</li> </ul> <p>(multivariable adjusted: age, job level, smoking, employment duration)</p> <p>SIR (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• day SIR 1.51 (1.30-1.74), N = 191/126.6 obs/exp</li> <li>• shift SIR 1.44 (1.22-1.70), N = 146/101.3 obs/exp</li> <li>• shift versus day SIR<sub>R</sub> 0.95 (0.76-1.19)</li> </ul> <p><b>Notes:</b> retrospective cohort, possible misclassification of exposure status</p>

<sup>a</sup> Random effect modeling, I<sup>2</sup>-statistics: percentage of variation between studies that was attributable to heterogeneity (parameter to test whether there is more variation between studies than would be expected by chance alone); I<sup>2</sup> > 50% or p < 0.10 is indicative for substantial heterogeneity; RR: relative risk; CI: confidence interval; OR: odds ratio; SIR: standardized incidence ratio; HR: hazard ratio.

### Nieuwe cohortonderzoeken, gepubliceerd na de publicatie van Rao e.a. (2015)

Study	Specifications cohort	Risk	Outcome
Dickerman et al. (2016) <sup>170</sup>	<p>Prospective cohort study (Older Finnish Twin Cohort):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Finnish twins, N = 11,227</li> <li>• follow-up 30 yrs (1981-2012)</li> <li>• Finnish cancer registry (incidence)</li> <li>• cause-of-death register Statistics Finland</li> </ul> <p>Exposure data (current of latest work type):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fixed days, N = 9,218</li> <li>• fixed nights, N = 94</li> <li>• rotating shift (2- or 3-shift pattern), N = 1,771</li> <li>• not recently working, N = 40</li> </ul>	<p>Incidence prostate cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fixed days</li> <li>• fixed nights</li> <li>• rotating shift</li> <li>• not recently working</li> </ul> <p>Mortality prostate cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fixed days</li> <li>• fixed nights</li> <li>• rotating shift</li> <li>• not recently working</li> </ul>	<p>HR (95% CI), fully-adjusted:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR 1.0</li> <li>• HR 0.5 (0.1-1.9), 2 obs</li> <li>• HR 1.0 (0.7-1.2), 80 obs</li> <li>• HR 1.1 (0.6-2.1), 11 obs</li> </ul> <p>• HR 1.0</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• no cancer deaths</li> <li>• HR 0.7 (0.3-1.5), 11 obs</li> <li>• HR 2.6 (1.1-6.3), 5 obs</li> </ul>





<p>Hammer et al. (2015)<sup>174</sup></p>	<p>Retrospective cohort</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• industrial production workers, N = 27,828</li> <li>• working 1995-2005 (at least 1 yr)</li> <li>• new cases of cancer 2000-2009, state cancer registry</li> <li>• Germany</li> </ul> <p>Exposure data:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rotating shift workers (12h/12h), N = 12,609</li> <li>• daytime workers, N = 15,219</li> </ul>	<p>Incidence prostate cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• daytime workers</li> <li>• shift workers</li> <li>• shift versus daytime workers</li> </ul> <p>Sensitivity analysis based on 20-yr latency period:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• daytime workers</li> <li>• shift workers</li> </ul>	<p>SIR (95% CI), obs/exp</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.51 (1.30-1.74), 191/126.7</li> <li>• 1.44 (1.22-1.70), 146/101.3</li> <li>• 0.93 (0.73-1.18), 337 cases</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.56 (1.34-1.80), 189/121.4</li> <li>• 1.44 (1.21-1.71), 133/92.2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>p = 0.54</math></li> </ul>
---	---	--	---	---



## E Dikkedarmkanker: details meta-analyse van Wang e.a. (2015)<sup>181</sup>

Selected studies	Study selection criteria	Risk	Outcome, pooled estimates	Heterogenity <sup>a</sup>
<p>N = 6 studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schernhammer et al. 2003<sup>182</sup> (cohort)</li> <li>Schwartzbaum et al. 2007<sup>172</sup> (cohort)</li> <li>Tynes et al. 1996<sup>183</sup> (cohort)</li> <li>Papantoniou et al. 2014 (case-control)*</li> <li>Parent et al. 2012<sup>175</sup> (case-control)</li> <li>Tsai et al. 2014<sup>184</sup> (case-control)</li> </ul> <p>* Abstract from presentation. Study results and analyses re published in 2017 (Papantoniou et al. 2017)<sup>185</sup></p>	<p><i>Search period:</i> up to March 2015</p> <p><i>Inclusion criteria:</i> observational studies; cohort or case-control design; data on night shift work; risk on colon cancer, rectal cancer and/or colorectal cancer, English or Chinese, OR or RR</p> <p><i>Quality assessment individual studies:</i> yes</p> <p><i>Meta-analyses:</i> at least 3 categories of night-shift work for dose response analysis; linear trends; fixed and random models; pooled RRs</p> <p><i>Subgroup analyses:</i> geographic region, study design, gender, type of cancer, study quality</p>	<p><i>Study design</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>All studies (N = 6)</li> <li>Cohort (N = 3)</li> <li>Case-control (N = 3)</li> </ul> <p><i>Geographical region</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Europe (N = 3)</li> <li>America (N = 3)</li> </ul> <p><i>Type of cancer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>colon cancer (N = 4)</li> <li>rectal cancer (N = 4)</li> </ul> <p><i>Gender</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>male (N = 2)</li> <li>female (N = 4)</li> </ul> <p><i>Dose-response analysis</i> (N = 3), for each 5 years of night work, estimated from graph</p>	<p>OR (95% CI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.32 (CI 1.12-1.55)</li> <li>1.08 (CI 0.96-1.22)</li> <li>1.63 (CI 1.32-2.01)</li> <li>1.12 (CI 0.96-1.31)</li> <li>1.61 (CI 1.29-2.01)</li> <li>1.28 (CI 0.95-1.73)</li> <li>1.32 (CI 0.81-2.06)</li> <li>1.33 (CI 1.04-1.70)</li> <li>1.30 (CI 1.10-1.54)</li> <li>1.11 (CI 1.03-1.20)</li> </ul>	<p>Pooled random-effects</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>p &lt; 0.001</math>, <math>I^2 = 77.7\%</math></li> <li><math>p = 0.138</math>, <math>I^2 = 38.2\%</math></li> <li><math>p = 0.067</math>, <math>I^2 = 58.2\%</math></li> <li><math>p = 0.021</math>, <math>I^2 = 59.6\%</math></li> <li><math>p &lt; 0.064</math>, <math>I^2 = 58.7\%</math></li> <li><math>p = 0.004</math>, <math>I^2 = 74.4\%</math></li> <li><math>p &lt; 0.003</math>, <math>I^2 = 74.7\%</math></li> <li><math>p = 0.000</math>, <math>I^2 = 87.8\%</math></li> <li><math>p &lt; 0.318</math>, <math>I^2 = 14.9\%</math></li> <li><math>p = 0.27</math></li> </ul>
Details cohort studies	Specifications cohort	Risk	Outcome	
Schernhammer et al. 2003 <sup>182</sup>	<p>Prospective cohort (Nurses Health Study I):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>US female nurses, N = 78,586</li> <li>follow-up 1988-1998 (10 yrs)</li> </ul> <p>Exposure data:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>day workers</li> <li>rotating night shifts</li> </ul>	<p>Incidence colorectal cancer:</p> <p>Years rotating night shift work:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>never (N = 31,777)</li> <li>1-14 yrs (N = 40,990)</li> <li>≥ 15 yrs (N = 5,819)</li> </ul> <p>Years rotating night shift work:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>never (N = 31,777)</li> <li>1-14 yrs (N = 40,990)</li> <li>≥ 15 yrs (N = 5,819)</li> </ul>	<p>Multivariate-adjusted RR (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.0, 229 cases</li> <li>1.00 (0.84-1.19), 303 cases</li> <li>1.35 (1.03-1.77), 70 cases</li> </ul> <p>Age-adjusted RR (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.0, 229 cases</li> <li>1.00 (0.84-1.18), 303 cases</li> <li>1.44 (1.10-1.89), 70 cases</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>p</math> for trend = 0.04</li> <li><math>p</math> for trend = 0.01</li> </ul>



Schwartzbaum et al. 2007 <sup>172</sup>	<p>Register-based retrospective cohort: Swedish population</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>workers working in shift schedule in both the 1960 and the 1970 population censuses.</li> <li>male shift workers with, N = 2,102,126</li> <li>female shift workers, N = 1,148,661</li> <li>follow-up 1971 through 1989 (19 yrs)</li> </ul> <p>Exposure data:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>shift workers with working hours during the night, at least one day during the week preceding the interview (N = 69.759 men, N = 3.057 women)</li> </ul>	<p>Incidence colon and rectum cancer</p> <p>Shift workers in 1970 census</p> <p>Colon cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>men</li> <li>woman</li> </ul> <p>Rectum cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>men</li> <li>women</li> </ul> <p>Shift workers in both the 1960 and 1970 census</p> <p>Colon cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>men</li> <li>woman</li> </ul> <p>Rectum cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>men</li> <li>women</li> </ul>	<p>SIR (95% CI), obs/exp</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.03 (0.94-1.13), 449/435.9</li> <li>0.94 (0.54-1.52), 16/17.07</li> <li>1.02 (0.91-1.13), 326/321.0</li> <li>0.46 (0.12-1.17), 4/8.77</li> <li>1.02 (0.90-1.15), 266/261.1</li> <li>0.42 (0.09-1.23), 3/7.11</li> <li>1.02 (0.89-1.18), 197/192.4</li> <li>No data</li> </ul>
Tynes et al. 1996 <sup>183</sup>	<p>Data combined from 3 retrospective cohorts:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Norwegian female radio and telegraph operators, N = 2,619</li> <li>follow-up 1961-1991 (30 yrs)</li> <li>Cancer registry data</li> </ul> <p>Exposure data:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>shift work reflects frequent presence in the radio room at night and during the day.</li> <li>measurements were performed for electromagnetic field exposure</li> </ul>	<p>Incidence colon and rectum cancer</p>	<p>SIR (95% CI)</p> <p>Colon cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.3 (0.6-2.6), 9 observed</li> </ul> <p>Rectum cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.8 (0.7-3.9), 6 observed</li> </ul> <p><b>Notes:</b> retrospective cohort, no comparisons made with day workers, no data on shift work details</p>

<sup>a</sup> Random effect modeling, I<sup>2</sup>-statistics: percentage of variation between studies that was attributable to heterogeneity (parameter to test whether there is more variation between studies than would be expected by chance alone); I<sup>2</sup> > 50% or p < 0.10 is indicative for substantial heterogeneity; RR: relative risk; CI: confidence interval; OR: odds ratio; SIR: standardized incidence ratio; HR: hazard ratio.



## Nieuwe cohortonderzoeken, gepubliceerd na de publicatie van Wang e.a. (2015)

Study	Specifications cohort	Risk	Outcome
Gu et al. (2015) <sup>33</sup>	Prospective cohort (Nurses Health Study I): <ul style="list-style-type: none"> <li>US female nurses, N = 74,862</li> <li>follow-up 1988-2010 (22 yrs)</li> </ul> Exposure data: <ul style="list-style-type: none"> <li>day workers</li> <li>rotating night shifts</li> </ul>	Mortality colorectal cancer: <ul style="list-style-type: none"> <li>never night shift, N = 29,328</li> <li>1-5 yrs night shift, N = 29,411</li> <li>6-14 yrs night shift, N = 8,087</li> <li>≥ 15 yrs night shift, N = 5,031</li> </ul>	HR (95% CI), multivariable-adjusted: <ul style="list-style-type: none"> <li>HR 1.0, 180 deaths</li> <li>HR 0.98 (0.79-1.21), 176</li> <li>HR 1.05 (0.77-1.42), 56</li> <li>HR 1.33 (0.97-1.83), 52</li> </ul> • <i>p</i> for trend = 0.07  HR (95% CI), age-adjusted: <ul style="list-style-type: none"> <li>HR 1.0, 180 deaths</li> <li>HR 0.95 (0.77-1.17), 176</li> <li>HR 1.07 (0.80-1.45), 56</li> <li>HR 1.42 (1.04-1.94), 52</li> </ul> • <i>p</i> for trend = 0.02
Devore et al. (2017) <sup>141</sup>	Prospective cohort (Nurses Health Study II): <ul style="list-style-type: none"> <li>US female nurses, N = 49,321</li> <li>follow-up 1989-2011 (22 yrs)</li> </ul>	Incidence colorectal adenoma: <ul style="list-style-type: none"> <li>never night shift</li> <li>1-4 yrs night shift</li> <li>5-9 yrs night shift</li> <li>≥ 10 yrs night shift</li> </ul> No data on number of persons in group	RR (95% CI), multi-variable-adjusted: <ul style="list-style-type: none"> <li>RR 1.00, 936 cases</li> <li>RR 0.93 (0.85-1.01), 1,425</li> <li>RR 0.98 (0.87-1.11), 409</li> <li>RR 0.96 (0.83-1.11), 244</li> </ul> • <i>p</i> for trend = 0.50  No data on age-adjusted relative risks



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 en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet). De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Gezondheidsrisico's door nachtwerk. Achtergronddocument bij het advies Gezondheidsrisico's door nachtwerk. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/17A.

Auteursrecht voorbehouden

