

Gezondheidsrisico's door nachtwerk

Aan: de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid
Nr. 2017/17, Den Haag 24 oktober 2017

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	03 Oorzaken	19
01 Inleiding	6	3.1 Werking van de circadiane klok	20
1.1 Achtergrond	7	3.2 Versturende invloed van nachtwerk	21
1.2 Eén adviesvraag, twee adviezen	7	3.3 Ontwikkeling van ziekten door nachtwerk	22
1.3 Definitie van nachtwerk	8	04 Hoogrisicogroepen	26
1.4 Commissie	8	4.1 Hoogrisico door verhoogde blootstelling	27
1.5 Afbakening en werkwijze	8	4.2 Hoogrisico door verhoogde gevoeligheid	27
1.6 Leeswijzer	9	05 Preventie	30
02 Nadelige gezondheids-effecten van nachtwerk	10	5.1 Effectieve preventie op basis van actuele inzichten	31
2.1 Nachtwerkers in de beroepsbevolking	11	5.2 Aanpassing Arbeidstijdenwet	32
2.2 Gezondheidseffecten waarvoor sterke bewijzen bestaan	13	06 Conclusies	33
2.3 Gezondheidseffecten waarvoor zwak bewijs bestaat	16	Literatuur	37
2.4 Gezondheidseffecten waarvoor geen eenduidig bewijs bestaat	16		
2.5 Gezondheidseffecten waarvoor geen bewijs bestaat	17		
2.6 Slotsom	18		



samenvatting

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid brengt de hertoe ingestelde commissie van de Gezondheidsraad advies uit over de nieuwste wetenschappelijke inzichten op het gebied van de gezondheidsrisico's door nachtwerk. Deze inzichten zijn relevant omdat in Nederland zo'n 15% van de beroepsbevolking (bijna 1,3 miljoen werkenden) soms of regelmatig nachtwerk verricht en er in de wetenschappelijke literatuur aanwijzingen zijn dat nachtwerk tot ziekten kan leiden. In dit advies staat de vraag centraal of er een verband is tussen nachtwerk en het risico op nadelige gezondheidseffecten. Verder gaat de commissie in op het identificeren van hoogrisicogroepen en op de mogelijkheden voor preventie van de nadelige gezondheidseffecten die met name op de lange termijn kunnen optreden.

Hoe komt het dat nachtwerk de gezondheid schaadt?

Een groot aantal biologische lichaamsprocessen is onderhevig aan een dagelijks ritme dat wordt aangestuurd door een interne biologische klok. Deze klok zorgt ervoor dat het menselijk lichaam iedere dag opnieuw 'gelijk' wordt gezet met de aardse licht-donker cyclus, door de aanwezigheid van daglicht. Nachtwerk verstoort dit ritme doordat men wakker en actief is (lichaamsbeweging, eten, blootstelling aan licht) op het moment dat het lichaam van nature geneigd is te slapen, en slaapt op het moment dat het lichaam wakker wil zijn. De biologische klok probeert zich aan te passen aan de nieuwe situatie, maar dat kost tijd en lukt vaak niet volledig. Hierdoor kunnen lichaamsprocessen ontregeld raken, wat zich uit in bijvoorbeeld een verstoorde slaap en een verstoord herstelvermogen.

Bewezen gezondheidseffecten: diabetes mellitus (type 2), hart- en vaatziekten en slaapproblemen

Nachtwerk verhoogt het risico op diabetes mellitus (type 2), hart- en vaatziekten en slaapproblemen. Het risico neemt voor diabetes en hart- en vaatziekten toe naarmate men meer jaren nachtwerk verricht. Naar schatting loopt het aantal gevallen van diabetes door het doen van nachtwerk op tot 21 van de 100 gevallen van diabetes mellitus onder nachtwerkers. Voor hart- en vaatziekten loopt het naar schatting op tot 23 van de 100 gevallen. Deze schattingen gelden voor nachtwerkers die veertig jaar in nachtdiensten hebben gewerkt, dus zo goed als het hele arbeidzame leven. Nachtwerk kan leiden tot diabetes mellitus (type 2) of een hart- of vaatziekte doordat de glucose- en vetstofhouding 's nachts minder actief is dan overdag. Als men dan 's nachts eet kan dit leiden tot hogere glucosespiegels in het bloed en hogere opslag van vet in het lichaam dan overdag het



geval zou zijn. Hierdoor kan bijvoorbeeld overgewicht en prediabetes ontstaan. Dit zijn risicofactoren voor diabetes mellitus en hart- en vaatziekten.

De commissie heeft een sterk verband gevonden tussen nachtwerk en slaapproblemen. Slaapproblemen (verkorte slaapduur, verslechterde slaapkwaliteit en vermoeidheid) komen naar schatting anderhalf tot ruim tweemaal vaker voor bij nachtwerkers dan bij dagwerkers.

Slaapproblemen zijn een onderdeel van slaapproblemen. Er zijn gevallen beschreven van een aan nachtwerk gekoppelde slaapproblemen, het *shift work disorder*. Maar door de gehanteerde definitie van deze slaapproblemen in combinatie met een gebrek aan gegevens kan de commissie niet goed beoordelen of nachtwerkers vaker een slaapprobleem hebben dan dagwerkers.

Zwak bewijs voor een verband met het metaboolsyndroom

De commissie heeft ook beoordeeld of er een verband is tussen nachtwerk en het metabool-

syndroom. Aan deze aandoening liggen dezelfde risicofactoren ten grondslag als aan diabetes mellitus (type 2) en hart- en vaatziekten. Gezien het relatief geringe aantal beschikbare onderzoeken en de grote verschillen tussen deze onderzoeken vindt de commissie de bewijskracht voor een verband met deze aandoening zwak.

Niet eenduidige gezondheidseffecten: borstkanker

De commissie concludeert dat het onderzoek onder nachtwerkers die langdurig nachtwerk hebben verricht niet eenduidig is als het gaat om het risico op borstkanker. In 2006 concludeerde de Gezondheidsraad dat er wel een verband was tussen nachtwerk en borstkanker. Maar op basis van nieuwe gegevens uit langlopende onderzoeken en nieuwe onderzoeken houdt deze conclusie echter geen stand meer. Uit individuele onderzoeken komen wel enige aanwijzingen dat langdurig nachtwerk op jonge leeftijd of tijdens of vlak na een periode van nachtwerk, tot een hoger risico op borstkanker kan leiden.

Echter, de meeste van deze onderzoeken laten alleen een verhoogd risico zien in de groep nachtwerkers met het hoogste aantal jaren nachtwerk; daarnaast zijn de risico's gebaseerd op een klein aantal gevallen van borstkanker.

Experimenteel onderzoek met onder meer genetisch gemodificeerde proefdieren lijkt erop te wijzen dat verstoring van de interne biologische klok de ontwikkeling van borsttumoren bevordert, maar veel aspecten die hierbij een rol spelen zijn nog niet opgehelderd.

Geen bewijs voor verband: andere ziekten

Over de relatie tussen nachtwerk en andere ziekten kan op dit moment nog geen uitspraak worden gedaan; op die terreinen is nog te weinig onderzoek verricht en is niet altijd duidelijk of in de beschikbare onderzoeken het expliciet nachtwerk betrof of bijvoorbeeld werk dat buiten de gebruikelijke uren is verricht, zoals in de avonden.



Langere duur van nachtwerk: hoger risico op ziekte

Onder de nachtwerkers heeft de commissie een hoogrisicogroep geïdentificeerd, namelijk de nachtwerkers die langdurig nachtwerk verrichten. Zij lopen duidelijk een hoger risico op diabetes mellitus (type 2) en hart- en vaatziekten dan nachtwerkers die minder jaren nachtdiensten hebben verricht. Er is nog te weinig onderzoek gedaan om op grond van ongunstige persoons-, leefstijl- of omgevingsgebonden kenmerken (anders dan nachtwerk) groepen nachtwerkers te kunnen aanwijzen waarvan zeker is dat zij door het werken in nachtdiensten een verhoogd risico lopen op ziekte (of verergering van een ziekte) dan nachtwerkers die niet zo'n ongunstig kenmerk hebben.

Preventie van effecten op de lange termijn

Preventieve maatregelen zouden gericht moeten zijn op het voorkomen of verminderen van het uit fase raken van de ritmen van de lichaamsprocessen met het ritme van de interne

biologische klok. Dit betekent dat het het beste is om werk in de nachtelijke uren daar waar mogelijk te beperken. Wanneer toch 's nachts gewerkt moet worden verwijst de commissie naar de aanbevelingen uit het eerdere advies van de Gezondheidsraad over preventie van nadelige gezondheidseffecten die op de korte termijn optreden, zoals slaapproblemen. Over preventie van nadelige gezondheidseffecten die op de lange termijn kunnen optreden doet de commissie geen voorstellen. Er is op dat gebied nog weinig onderzoek verricht naar de effectiviteit van mogelijke maatregelen om diabetes mellitus (type 2) en hart- en vaatziekten bij nachtwerkers tegen te gaan.



01 inleiding



1.1 Achtergrond

Al meer dan twintig jaar komen er signalen uit de literatuur dat (langdurig) werken in ploegdienst of in nachtdienst nadelige gevolgen heeft voor de gezondheid. Als deze signalen kloppen, betekent dit dat een grote groep werkende mensen het risico loopt om als gevolg van arbeidsomstandigheden ziek te worden. Uit gegevens van het Centraal Bureau van de Statistiek (CBS) blijkt namelijk dat een aanzienlijk deel van de werkende beroepsbevolking nachtwerk verricht.¹ Bedrijfstakken waar nachtwerk substantieel voorkomt zijn de vervoerssector, zorgsector, industrie en horeca.²

Het werken tijdens nachtelijke uren kan op korte termijn de slaapkwaliteit van werknemers verminderen. Ook zijn er aanwijzingen dat op langere termijn diverse gezondheidseffecten kunnen optreden. Zo meldde de Gezondheidsraad in 2006 dat langdurig werken tijdens nachtdiensten leek samen te hangen met een verhoogd risico op het ontstaan van borstkanker.³ De raad adviseerde om door middel van nader onderzoek vast te stellen of dit verband oorzakelijk was en welk mechanisme hieraan ten grondslag zou kunnen liggen. Verder adviseerde in 2012 het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten om borstkankerpatiënten uit voorzorg geen nachtdienst meer te laten verrichten.⁴

De minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW), die verantwoordelijk is voor de wet- en regelgeving op het gebied van arbeidsomstandigheden, vond naar aanleiding van nieuwe gegevens en bevindingen die na 2006 zijn gepubliceerd dat het tijd was om de Gezondheidsraad

opnieuw advies te vragen over de gezondheidsrisico's van nachtwerk. Op 22 mei 2013 ontving de Gezondheidsraad de [adviesaanvraag](#) van de minister, die te vinden is op www.gezondheidsraad.nl.

1.2 Eén adviesvraag, twee adviezen

De adviesaanvraag van de minister van SZW richt zich op twee hoofdthema's:

- het bestaan van een relatie tussen nachtwerk en borstkanker en mogelijke andere nadelige gezondheidseffecten;
- de mogelijkheden voor bescherming van werknemers tegen de gezondheidsrisico's van nachtwerk.

De Gezondheidsraad heeft in 2015 een advies uitgebracht over de preventieve maatregelen die op dat moment beschikbaar waren ter bescherming van de gezondheid van werknemers.¹ De maatregelen richtten zich vooral op het tegengaan van nadelige effecten op de korte termijn.

Het nu voorliggende tweede advies heeft betrekking op de nadelige gezondheidseffecten van nachtwerk en gaat in op:

- Het bestaan van een (oorzakelijk) verband tussen nachtwerk en borstkanker en andere nadelige gezondheidseffecten.
- Mechanismen die mogelijk ten grondslag liggen aan deze gezondheidseffecten.

Voorts wordt kort ingegaan op:

- Preventieve maatregelen die de Gezondheidsraad kan aanraden op



basis van de huidige wetenschappelijke kennis, en dan vooral gericht op het voorkomen van nadelige gezondheidseffecten op de lange termijn.

- Groepen nachtwerkers die mogelijk gevoeliger zijn om ziek te worden van nachtwerk dan andere nachtwerkers.

1.3 Definitie van nachtwerk

Nachtwerk is volgens de definitie van de Gezondheidsraad werk dat wordt verricht gedurende uren waarin het lichaam van nature is ingesteld op rust, waardoor het dag-nachtritme van het lichaam wordt verstoord. Deze verstoring van het dag-nachtritme treedt niet alleen op bij nachtdiensten, maar ook bij langere diensten die voor een deel in de nacht vallen, of bij het werken in verschillende tijdzones (zoals in de offshore-industrie en de luchtvaart). In de Arbeidstijdenwet is een nachtdienst gedefinieerd als 'een dienst waarin meer dan een uur arbeid wordt verricht tussen middernacht en zes uur 's ochtends'. In het advies over preventieve maatregelen wordt uitgebreider ingegaan op de definitie die de Gezondheidsraad hanteert.

1.4 Commissie

Voor het opstellen van dit tweede advies over de gezondheidsrisico's door nachtwerk heeft de voorzitter van de Gezondheidsraad in januari 2016 een ad-hoc commissie ingesteld. De samenstelling van de [Commissie Nachtwerk en gezondheidsrisico's](#), hierna aangeduid als 'de commissie', staat op www.gezondheidsraad.nl.

1.5 Afbakening en werkwijze

Bij de evaluatie van het gepubliceerde onderzoek naar de effecten van nachtwerk op mensen heeft de commissie zoveel mogelijk gebruik gemaakt van meta-analyses met gegevens uit zogenaamde *prospectieve cohortonderzoeken*. Dit zijn onderzoeken waarin één of meer groepen van mensen worden samengesteld, die vervolgens gedurende een bepaalde periode worden gevolgd om te zien of degenen met een bepaald kenmerk (in dit geval het verrichten van nachtwerk) meer ziekte(n) ontwikkelen dan degenen zonder dat kenmerk. De risicoschattingen die uit dergelijke onderzoeken voortkomen worden bij een meta-analyse samengevoegd. Op die manier kunnen de verbanden die zijn gesignaleerd beter worden onderscheiden dan in de afzonderlijke onderzoeken en dat leidt tot nauwkeuriger schattingen.

De waarde van prospectieve cohortonderzoeken is dat de gegevens over nachtwerk worden verzameld voordat de gegevens over het optreden van ziekten worden verzameld, bij een onderzoeksgroep die in de tijd gevolgd gaat worden. Door deze werkwijze heeft de commissie zich kunnen concentreren op de belangrijkste onderzoeken van de beste kwaliteit om een verband te kunnen onderzoeken.

Gezien de grote hoeveelheid literatuur heeft de commissie – om het werk hanteerbaar te houden – in dit advies primair gekeken naar ziekte als uitkomstmaat en slechts zijdelings naar risicofactoren, zoals overgewicht, waarvan is aangetoond dat zij het ziekterisico kunnen beïnvloeden. Verder heeft de commissie de bewijskracht van bevindingen als uitgangspunt



genomen bij haar beoordeling over het bestaan van een verband tussen nachtwerk en ziekte. In hoofdstuk 1 van het achtergronddocument behorend bij dit advies beschrijft de commissie gedetailleerd hoe zij te werk is gegaan bij de beoordeling van de literatuur. Dit [achtergronddocument](#) is te vinden op www.gezondheidsraad.nl.

De evaluatie is gebaseerd op literatuur die voor 15 september 2017 is gepubliceerd.

Het conceptadvies is getoetst op kwaliteit en volledigheid in de Beraadsgroep Volksgezondheid, één van de twee vaste colleges van deskundigen van de Gezondheidsraad. De vicevoorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies aan de minister aangeboden. De [aanbiedingsbrief](#) staat op www.gezondheidsraad.nl.

1.6 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 zet de commissie uiteen welke verbanden er bestaan tussen nachtwerk en nadelige gezondheidseffecten. Vervolgens bespreekt de commissie in hoofdstuk 3 hoe nachtwerk gezondheidseffecten kan veroorzaken en in hoofdstuk 4 of er hoogrisicogroepen zijn aan te wijzen. In hoofdstuk 5 komt aan de orde hoe nadelige gezondheidseffecten wellicht zijn te voorkomen. Tot slot formuleert de commissie in hoofdstuk 6 haar conclusies.

Dit advies omvat behalve het voorliggende advies een achtergronddocument met een uitgebreide weergave van de beoordeling van de gegevens

over: slaapstoornissen en -problemen, cardiometabole aandoeningen, kanker en de werking en regulering van de biologische klok. Daarnaast is in het achtergronddocument informatie te vinden over de werkwijze van de commissie bij de evaluatie en de beoordeling van de literatuur.



02 nadelige gezondheids- effecten van nachtwerk



Een aanzienlijk deel van de Nederlandse beroepsbevolking werkt soms of regelmatig tijdens de nachtelijke uren (§ 2.1). Nederlands en buitenlands langlopend onderzoek laat zien dat het verrichten van nachtwerk kan leiden tot een verhoogd risico op diabetes mellitus (type 2) en hart- en vaatziekten en dat er daarnaast slaapproblemen kunnen optreden (§ 2.2). Het bewijs voor het bestaan van een verband tussen nachtwerk en het metabool syndroom is zwak (§ 2.3). Er zijn de afgelopen jaren signalen naar buiten gekomen dat er ook een relatie zou zijn met borstkanker. Het verband tussen nachtwerk en borstkanker is echter niet eenduidig (§ 2.4). Voor een relatie met prostaatkanker en dikkedarmkanker bestaat op dit moment onvoldoende bewijs. Naar andere nadelige gezondheidseffecten van nachtwerk is nog te weinig onderzoek onder nachtwerkers uitgevoerd om hierover gefundeerde uitspraken te kunnen doen (§ 2.5).

2.1 Nachtwerkers in de beroepsbevolking

In veel beroepen wordt nachtwerk verricht. De meeste nachtwerkers zijn te vinden in de vervoersector (20,8%), de zorgsector (12,9%), industrie (11,7%) en de horeca (9,8%), maar ook in de landbouw, cultuursector en in de dienstverlening wordt nachtwerk verricht.¹ Volgens cijfers die het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) in maart 2017 heeft gepubliceerd werkten in 2016 in Nederland bijna 700.000 mensen regelmatig in de nacht en bijna 560.000 mensen soms. Dit is respectievelijk 8,3% en 6,7% van de totale werkzame beroepsbevolking in Nederland. Ongeveer één derde deel van de mensen die soms of regelmatig in de nachtelijke uren werkt is vrouw.

Figuur 1 Sectoren waarin nachtwerk wordt verricht



Er zijn grote verschillen in de manier waarop nachtwerk in de praktijk wordt ingevuld. Vaak wordt met twee- of drieploegendienstroosters gewerkt, met een variabel rooster of een vast rooster met voorwaarts (met de klok mee) of achterwaarts (tegen de klok in) roterende diensten; ook de aanvangstijdstippen verschillen (de tijdstippen in figuur 2 dienen als voorbeeld). Ook komen roosters met continuïteitsdiensten voor, waarbij uitsluitend 's nachts wordt gewerkt.

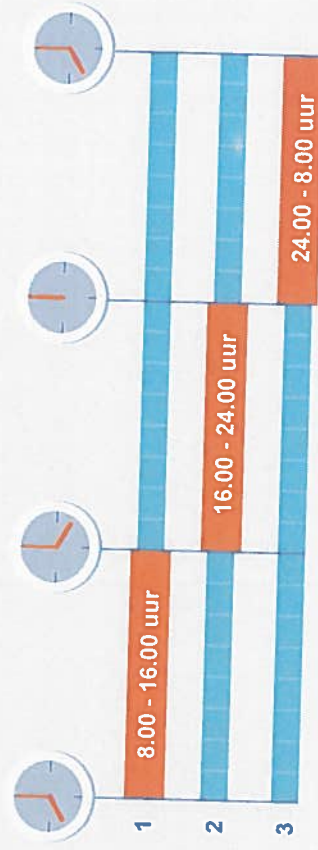
Het aantal achtereenvolgende nachtdiensten, de duur van de rustperiodes daartussen en het aantal dag-, ochtend-, middag- of avonddiensten kan per afdeling, bedrijf of organisatie verschillen. Deze variatie is toegestaan, zolang de werkgever zich maar houdt aan de Arbeidsomstandighedenwet en de Arbeidstijdenwet.

Er zijn werknemers die alleen maar in nachtdiensten (willen) werken. In sommige bedrijven of organisaties kunnen de werknemers naar eigen voorkeur een rooster samenstellen. Ook komt het voor dat werknemers onderling hun dienstrooster wisselen als hun dat op dat moment beter uitkomt. Uit het langlopende Nederlandse Nightingale-onderzoek onder verpleegkundigen in ziekenhuizen blijkt dat 77% van de werknemers een variabel dienstrooster heeft, 14% een voorwaarts roterend dienstrooster en minder dan 1% een achterwaarts roterend dienstrooster.^{1,5} Andere gegevens over hoeveel nachtwerkers in Nederland volgens welke dienstroosters werken zijn er niet.

Figuur 2 Verschil tussen voorwaarts en achterwaarts roterend rooster

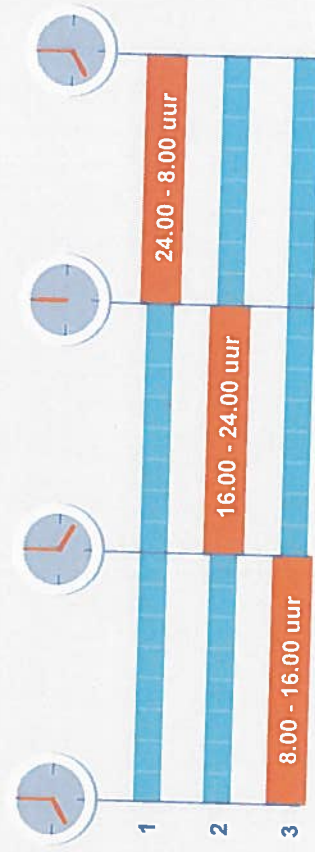
Voorwaarts roterend rooster

Dit rooster is opgebouwd uit één of meer dagen van achtereenvolgens:



Achterwaarts roterend rooster

Dit rooster is opgebouwd uit één of meer dagen van achtereenvolgens:



2.2 Gezondheidseffecten waarvoor sterke bewijzen bestaan

2.2.1 Cardiometabole aandoeningen

Cardiometabole aandoeningen zijn ziekten die te maken hebben met het hartvaatstelsel of de stofwisseling. Voorbeelden zijn *diabetes mellitus (type 2)*, *hart- en vaatziekten* en het *metaboolsyndroom* (een stofwisselingsaandoening). De aandoeningen hangen onder meer samen met een ongezonde leefstijl. Zo kunnen slechte eetgewoonten en te weinig lichaamsbeweging van invloed zijn. De belangrijkste risicofactoren voor het krijgen van cardiometabole aandoeningen zijn overgewicht en obesitas, een ongunstige vetverdeling in het lichaam, een verstoorde glucosehuishouding (insulineresistentie), een verhoogd gehalte aan triglyceriden en HDL-cholesterol in het bloed en een verhoogde bloeddruk.

Diabetes mellitus (type 2)

Op basis van een meta-analyse van Gan e.a. (2014) met acht cohortonderzoeken onder nachtwerkers concludeert de commissie dat er sterk bewijs is voor het bestaan van een verband tussen nachtwerk en het risico op het krijgen van diabetes mellitus (type 2).⁶ De bevindingen worden ondersteund door verschillende onderzoeken.^{6,7} Uit twee grote en inmiddels langlopende Amerikaanse cohortonderzoeken onder verpleegkundigen blijkt dat de kans op diabetes mellitus (type 2) onder nachtwerkers toeneemt met het aantal jaren dat men nachtdiensten draait (Pan e.a. 2011).⁸ De commissie heeft daarop geschat dat 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 nachtdiensten hebben uitgevoerd. Het risico loopt op naar gelang iemand meer jaren nachtwerk heeft gedaan. Bij veertig jaar 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 nachtwerker door veertig jaar nachtwerk te doen uiteindelijk een verhoogd risico op diabetes van naar schatting zo'n 7 procentpunten vergeleken met iemand die geen nachtwerk heeft verricht.

Hart- en vaatziekten

Onder de noemer hart- en vaatziekten vallen verschillende ziektebeelden, zoals hartklachten, hartinfarct, hartfalen, beroerte en perifere vaatlijden. In drie prospectieve cohortonderzoeken naar het voorkomen van hart- en vaatziekten (en ook in verscheidene prospectieve cohortonderzoeken naar de sterfte aan deze ziekten) is een positief verband gevonden tussen nachtwerk en het risico op hart- en vaatziekten.^{9,10} Op grond van deze gegevens concludeert de commissie dat het bewijs sterk is voor het bestaan van zo'n verband. Aanvullende gegevens uit retrospectieve cohortonderzoeken (waarbij het verrichten van nachtwerk en het ontstaan van ziekten binnen één of meer groepen mensen in een bepaalde periode *achteraf* in kaart wordt gebracht) ondersteunen deze conclusie.¹¹

In verschillende cohortonderzoeken is daarnaast vastgesteld dat het risico



op hartziekten geleidelijk toeneemt naarmate men meer jaren in nachtdiensten werkt.^{9,10} Op basis van de gegevens van twee langlopende Amerikaanse cohortonderzoeken schat de commissie dat 4 op de 100 gevallen van een hart- of vaatziekte onder nachtwerkers wordt veroorzaakt door vijf jaar lang nachtwerk te hebben gedaan. De schatting loopt op naar 23 op de 100 gevallen na veertig jaar nachtwerk te hebben verricht. Daarmee heeft een nachtwerker door veertig jaar nachtwerk te doen een verhoogd risico op een hart- of vaatziekte van naar schatting bijna 8 procentpunten vergeleken met iemand die geen nachtwerk heeft verricht.

2.2.2 Slaapstoornissen en -problemen

Slaapstoornissen door nachtwerk: shift work disorder

Omdat nachtwerk het normale slaap-waakritme verstoort (zie volgend hoofdstuk) veronderstelt de commissie dat nachtwerk tot slaapstoornissen kan leiden. Zo is in de literatuur bij nachtwerkers de beroepsspecifieke slaapstoornis *shift work disorder* (SWD) beschreven.^{14,15} Volgens de diagnostische 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 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.

Naar het voorkomen van SWD is nog niet veel onderzoek gedaan en er zijn dan ook nog geen meta-analyses verricht. Een reden dat er nog weinig over is gepubliceerd is dat de diagnostische criteria voor SWD nog niet zo lang geleden zijn opgesteld. In een prospectief cohortonderzoek uit 2014 rapporteerden de onderzoekers dat het aantal gevallen van SWD afnam na het stoppen met nachtwerk.¹⁶ Echter, er ontbreken in dit onderzoek gegevens, waardoor de resultaten door de commissie niet goed zijn te beoordelen. Naast dit prospectief cohortonderzoek is verder beperkt aanvullend onderzoek gedaan waaruit blijkt dat SWD onder nachtwerkers voorkomt met een prevalentie van 14,1 tot 23,3%.¹⁷⁻²⁰ 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 dan bij dagwerkers of in de algemene bevolking. In de beschikbare onderzoeken hebben de onderzoekers dan ook geen vergelijkingen kunnen maken tussen verschillende groepen. 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 harde uitspraak kan doen over het bestaan van slaapstoornissen die specifiek door nachtwerk worden veroorzaakt.

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 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.

Slaapproblemen bij nachtwerkers

De commissie vat het begrip 'slaapproblemen' breed op: zij verstaat daaronder alle klachten met betrekking tot slaap en slaperigheid in relatie tot nachtwerk, 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).

Van de twee beschikbare meta-analyses over slaapproblemen onder nachtwerkers rapporteert er één over een verkorte slaapduur onder nachtwerkers.^{21,22} Van de zes beschikbare prospectieve cohortonderzoeken rapporteren er vier over een positief verband tussen nachtwerk en

problemen met de slaap (kortere slaapduur, verslechterde slaapkwaliteit of vermoeidheid).²³⁻²⁸ Aanvullende gegevens uit andere typen observationele onderzoeken ondersteunen deze bevindingen. Op grond van deze bevindingen concludeert de commissie dat er een sterk bewijs is voor het bestaan van een verband tussen nachtwerk en slaapproblemen.

Uit aanvullende literatuur valt op te maken dat slaapproblemen onder nachtwerkers naar schatting 1,5 tot ruim 2 maal vaker voorkomen dan onder dagwerkers.^{29,30} Hoewel er meer gegevens nodig zijn om preciezere schattingen te kunnen maken, acht de commissie dit toch een belangrijk effect.

Er zijn geen gegevens bekend over het bestaan van een verband tussen het aantal jaren dat nachtwerk is verricht en het optreden van slaapproblemen.

De slaapproblemen die nachtwerkers ondervinden brengen ook het risico met zich mee dat hun oplettendheid en concentratievermogen afneemt. De werkprestaties hebben hieronder te lijden: er worden vaker fouten gemaakt tijdens het werk en ook de veiligheid op en rond het werk kan in het gedrang komen. Uit een onderzoek uit 2015 van Marquié e.a. komt een sterk verband naar voren tussen nachtwerk en een afgenomen reactievermogen, alertheid en geheugenfunctie.³¹ Nachtwerkers werden in dit onderzoek vergeleken met dagwerkers en gepensioneerden. Het risico op werkgerelateerde ongelukken en verwondingen als gevolg van slaapttekort is naar schatting 35% hoger dan bij een normale slaapduur; bij een



verminderde slaapkwaliteit is het risico 46% hoger dan bij een normale slaapkwaliteit.¹⁹

2.3 Gezondheidseffecten waarvoor zwak bewijs bestaat

Metabool syndroom

Patiënten krijgen de diagnose metabool syndroom als bij hen tenminste drie van de vijf risicofactoren voor diabetes en hart- en vaatziekten aanwezig zijn: obesitas, hoge bloeddruk, een laag HDL-cholesterolgehalte en een verhoogd glucose- of triglyceridengehalte in het bloed. Bijvoorbeeld: als iemand obesitas heeft, gecombineerd met een hoge bloeddruk en een te hoog cholesterolgehalte.

Er is in 2014 een meta-analyse uitgevoerd met drie prospectieve onderzoeken, waarbij een positief verband wordt gelegd tussen nachtwerk en het risico op het metabool syndroom.¹² In het cohortonderzoek van De Bacquer e.a. (2009) werd verder vastgesteld dat onder nachtwerkers in de leeftijd van 45 jaar en ouder het risico toename naarmate men meer jaren nachtdiensten had verricht.¹³ De aanwijzingen voor een mogelijk verband worden ondersteund door diverse retrospectieve onderzoeken. Gezien het relatief geringe aantal beschikbare prospectieve cohortonderzoeken in combinatie met de grote verschillen in opzet tussen die onderzoeken vindt de commissie de bewijskracht echter zwak.

2.4 Gezondheidseffecten waarvoor geen eenduidig bewijs bestaat

Borstkanker

In 2006 concludeerde de Gezondheidsraad dat er een verband bestond tussen het langdurig verrichten van nachtwerk en het vaker optreden van borstkanker.³ Op grond van de resultaten van nieuwe cohortonderzoeken en de nieuwe resultaten van de toen al lopende cohortonderzoeken, houdt deze conclusie geen stand meer.

De nieuwste gegevens die in 2016 en 2017 zijn gepubliceerd, zijn nog niet betrokken bij de laatste meta-analyses die in de openbare literatuur zijn gepubliceerd.³²⁻³⁷ Om goed in beeld te krijgen wat deze nieuwe gegevens, in combinatie met de eerder gepubliceerde gegevens, betekenen heeft de commissie daarom zelf een meta-analyse uitgevoerd. De eigen analyse leverde geen duidelijke aanwijzingen op voor het bestaan van een verband tussen het langdurig verrichten van nachtwerk en het risico op borstkanker. Op basis van individuele cohortonderzoeken bestaan er wel lichte aanwijzingen dat langdurig nachtwerk op jonge leeftijd of alleen tijdens of vlak na een periode van nachtwerk, risicoverhogend zou kunnen werken.^{38,39} Daarbij merkt de commissie op dat deze aanwijzingen alleen geconstateerd zijn in de groep nachtwerkers die het langst in nachtdiensten werkten, en gebaseerd zijn op een relatief laag aantal gevallen van borstkanker. Hoewel aanvullend patiënt-controleonderzoek vanuit methodologisch perspectief minder informatief is dan de prospectieve cohorton-



derzoeken, ondersteunen sommige van deze onderzoeken de hypothese dat nachtwerk op jonge leeftijd (pre-menopausaal en/of voor de eerste geboorte), of gedurende of vlak na een periode dat iemand nachtwerk verricht, tot een verhoogd risico op borstkanker kan leiden.^{40,41} Al met al concludeert de commissie dat er geen eenduidig verband bestaat tussen nachtwerk en het risico op borstkanker.

2.5 Gezondheidseffecten waarvoor geen bewijs bestaat

2.5.1 Prostaatanker en dikkedarmanker

De commissie komt op grond van de beschikbare prospectieve cohortonderzoeken tot de conclusie dat er onvoldoende grond is voor de aanname van een verband tussen nachtwerk en prostaatanker of dikkedarmanker. De gegevens uit aanvullend onderzoek zijn beperkt en geven onvoldoende ondersteuning voor de suggestie dat nachtwerk tot een hoger risico op prostaatanker of dikkedarmanker kan leiden. Al met al is er nog te weinig onderzoek uitgevoerd om daarover een uitspraak te kunnen doen.

2.5.2 Andere aandoeningen

In de literatuur verschijnen regelmatig artikelen over andere mogelijke gezondheidseffecten van nachtwerk of werken in ploegendiensten. Er is bijvoorbeeld gerapporteerd over effecten op het psychosociaal welbevinden van nachtwerkers, over effecten op zwangerschap en het nage-

slacht, over het ontstaan van maagdarmproblemen, over het ontstaan van hormoongerelateerde aandoeningen en over het voorkomen van allerlei typen kanker.

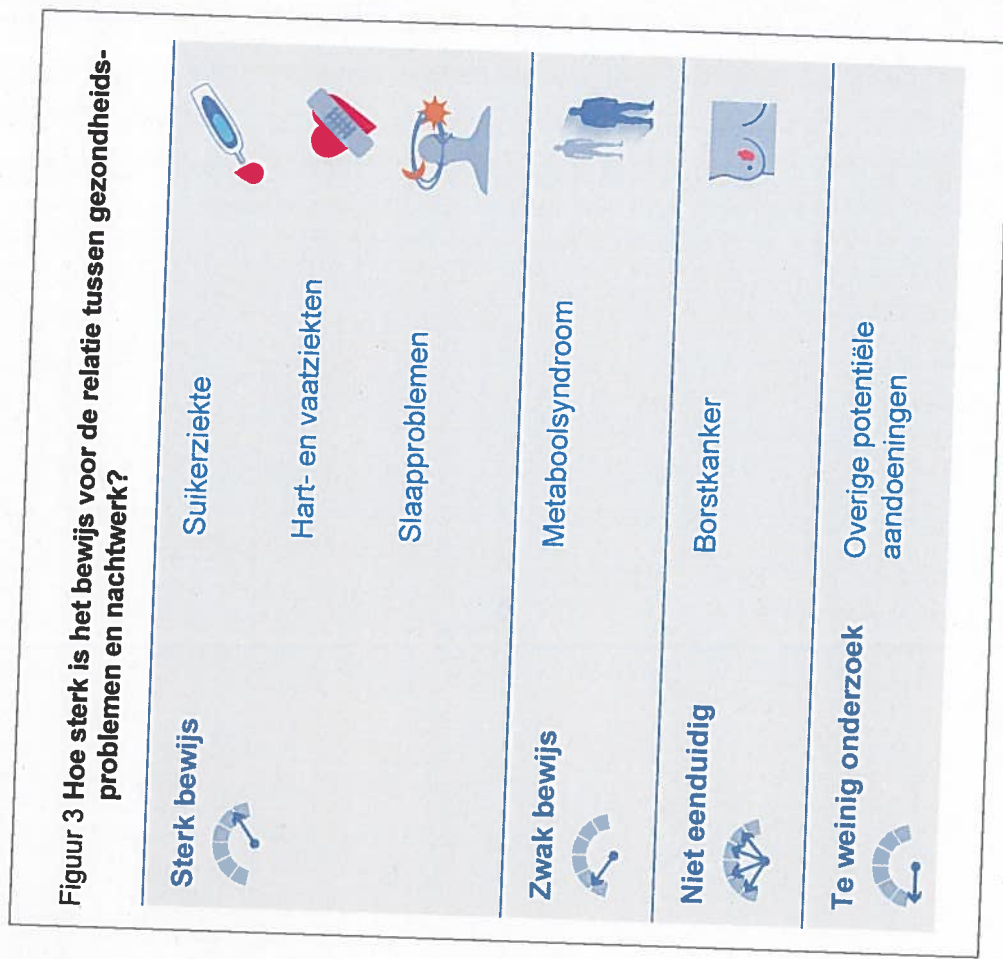
De commissie heeft echter geconstateerd dat er op dit moment nog te weinig bruikbare onderzoeksgegevens beschikbaar zijn om iets te kunnen zeggen over het bestaan van een relatie tussen nachtwerk en deze nadelige gezondheidseffecten. Niet alleen is er weinig onderzoek gedaan naar het verband tussen nachtwerk en andere aandoeningen, ook is in de beschikbare onderzoeken niet altijd duidelijk of er daadwerkelijk sprake was van nachtwerk. Soms wordt gesproken over ploegendienst, zonder dat expliciet wordt vermeld of hiermee (ook) nachtwerk wordt bedoeld. In andere onderzoeken is wel sprake van nachtwerk, maar zijn geen gegevens verzameld over bijvoorbeeld het aantal jaren dat iemand nachtwerk heeft verricht of over de frequentie van de nachtdienstroosters. Soms is het onderzoek uitgevoerd onder een relatief kleine specifieke groep nachtwerkers, waardoor de resultaten ervan lastig te vertalen zijn naar nachtwerkers in het algemeen. Bij nieuw onderzoek vraagt de commissie daarom aandacht voor de definitie van het begrip nachtwerk. Dit begrip zou beter moeten worden gespecificeerd op de tijdstippen en frequentie van nachtwerk en het aantal jaren dat iemand nachtwerk heeft verricht. Dit zou waardevolle gegevens opleveren om verbanden te kunnen leggen. Ook kan met die gegevens worden nagegaan welke factoren van nachtwerk doorslaggevend zijn voor het ontstaan van klachten en ziekten. Nu is dit niet of maar beperkt mogelijk.



Overigens maakt de kennisonwikkeling op het gebied van het 24-uursritme in het menselijk lichaam (zie het volgende hoofdstuk) op dit moment een dusdanige voortgang dat er steeds meer aandacht is voor allerlei mogelijke nadelige gezondheidseffecten door verstoring van dat ritme. De commissie verwacht daarom dat er de komende jaren veel meer gegevens gepubliceerd gaan worden naar de relatie tussen nachtwerk, verstoring van het 24-uursritme en allerlei nadelige gezondheidseffecten.

2.6 Slotsom

De in dit hoofdstuk beschreven bevindingen zijn samenvattend in beeld gebracht in figuur 3. De wetenschappelijke onderbouwing van de bevindingen zijn uitgewerkt in het achtergronddocument behorend bij dit advies.





03 oorzaken

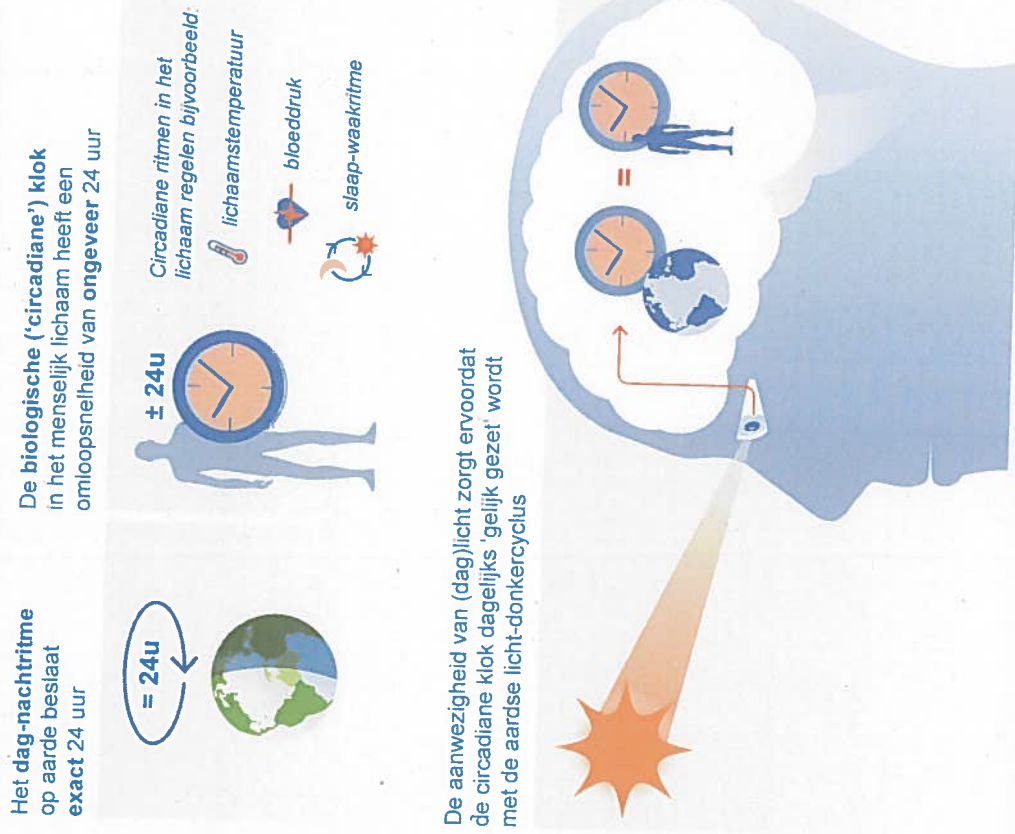


De schadelijke gevolgen die nachtwerk kan hebben op de gezondheid zijn terug te voeren op verstoring van processen die worden aangestuurd door de interne biologische klok, de zogenaemde circadiane klok, die verantwoordelijk is voor het dag-nachtritme van verschillende processen in het lichaam (§ 3.1). Doorslaggevend bij het ontstaan van nadelige gezondheidseffecten bij nachtwerk is waarschijnlijk de optelsom van wakker zijn, blootgesteld worden aan (kunstmatig) licht en actief zijn (eten en bewegen) tijdens uren waarop het lichaam van nature in rust is, en slapen tijdens uren waarop het lichaam actief wil zijn (§ 3.2). Deze ritmeverstoringen hebben invloed op diverse processen in het lichaam, waardoor zich uiteindelijk ziekten kunnen ontwikkelen (§ 3.3).

3.1 Werking van de circadiane klok

Een groot aantal biologische lichaamsprocessen is onderhevig aan een dagelijks ritme, dat wordt aangevoerd door een interne biologische (circadiane) klok. Voorbeelden van circadiane (van *circa* en *dies*, oftewel 'ongeveer één dag') ritmen in gedrag, fysiologie en stofwisseling zijn de ritmen in de hormoonspiegels, de urineproductie, het hartritme, de lichaamstemperatuur en de slaap-waakcyclus.⁴² Om te voorkomen dat deze circadiane ritmen (van ongeveer 24 uur) uit de pas gaan lopen met het aardse dag-nachtritme (van exact 24 uur), wordt de circadiane klok in het menselijk lichaam iedere dag opnieuw 'gelijk gezet' met de aardse licht-donkeracyclus, door de aanwezigheid van (dag)licht. De circadiane klok zorgt ervoor dat ons lichaam optimaal is afgestemd op het moment van de dag en

Figuur 4 Werking van de circadiane klok in het menselijk lichaam



anticipeert op dagelijks terugkerende veranderingen in onze omgeving. Zo is ons lichaam 's morgens al vóór het ontwaken klaar om aan de dag te beginnen. Een korte beschrijving van het moleculaire mechanisme van de circadiane klok is uitgewerkt in het achtergronddocument behorend bij dit advies.

Van het dagelijks 'resetten' van onze biologische klok merken wij over het algemeen weinig. Maar na een vliegreis waarbij iemand in korte tijd verscheidene tijdzones passeert, zal het een paar dagen duren voordat het circadiane ritme zich op de plaats van bestemming aan de nieuwe licht-donkercyclus heeft aangepast. Tijdens deze *jetlag* loopt onze interne klok dus tijdelijk uit de pas met de natuurlijke licht-donkercyclus en gedurende die periode voelt men zich vaak moe, presteert men minder en heeft men slaap op het verkeerde moment van de dag. Iets vergelijkbaars gebeurt bij de zogenoemde *sociale jetlag*.⁴³⁻⁴⁷ Dit is de situatie waarbij mensen op doordeweekse dagen door de wekker worden gewekt om naar school of het werk te gaan, terwijl hun interne biologische klok aangeeft dat het nog geen tijd is om op te staan. Het gevolg van deze kleine verschuiving van het slaap-waakpatroon ten opzichte van de interne biologische klok is dat mensen op school- of werkdagen tot wel meer dan twee uur per nacht korter slapen. In het weekend tracht men dit slaapttekort te herstellen door uit te slapen, waardoor de interne klok verschuift naar een later tijdstip. Deze wekelijkse verschuivingen in het slaap-waakpatroon treden in extreme vorm op bij mensen die nachtwerk verrichten.

3.2 Verstorende invloed van nachtwerk

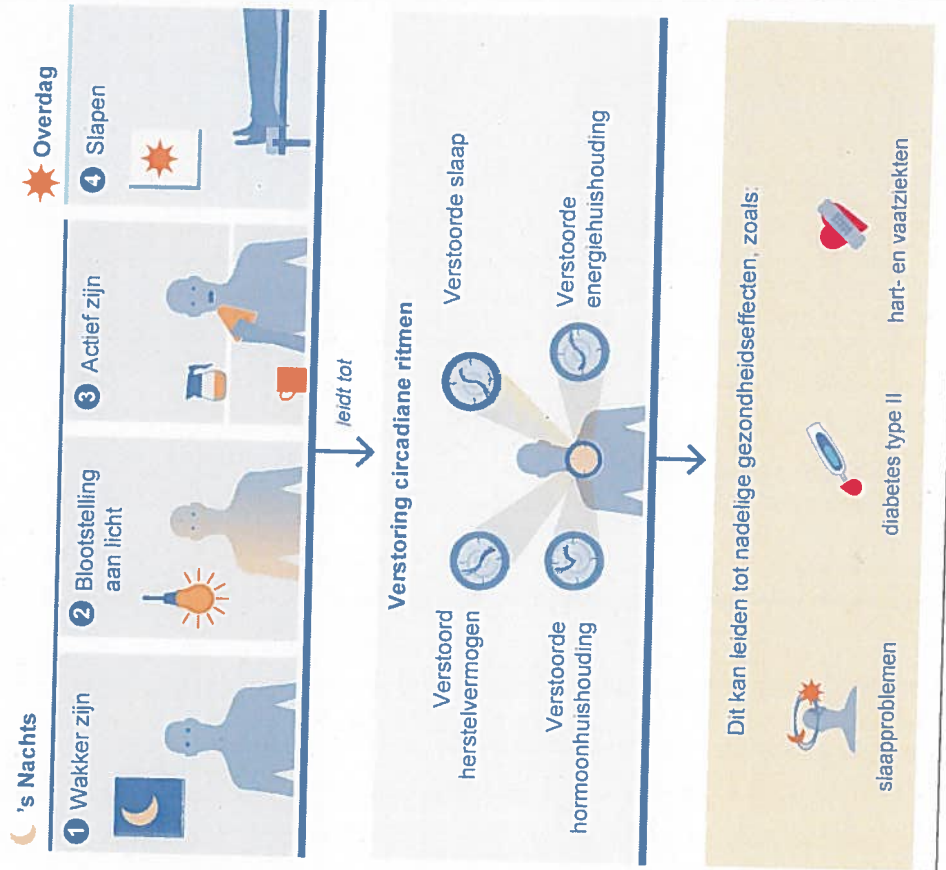
De aandacht voor de gezondheidseffecten van nachtwerk stoeit op de gedachte dat mensen die op een moment dat het lichaam behoort te slapen juist wakker en actief blijven, feitelijk 'uit fase' leven met hun interne klok – net als bij een *jetlag*.⁴² Het idee is dat bij nachtwerk de circadiane klok tijd nodig heeft om zich aan te passen en dat als die tijd er niet of onvoldoende is, het lichaam in een voortdurende staat van forse aanpassingen verkeert (heen en weer schuiven van de fasen van de lichaamsklok).

Onder optimaal gecontroleerde omstandigheden kan de fase van de interne klok maximaal 1 tot 1,5 uur per dag verschuiven onder invloed van externe stimuli, zoals kunstlicht. Bij een drieploegendienstrooster zou men dus minimaal vijf tot acht opeenvolgende nachtdiensten moeten verrichten om een faseverschuiving van het interne dag-nachtritme te krijgen die volledig is gesynchroniseerd met de tijden van nachtwerk. Maar het blijkt meestal lastig om een volledige aanpassing van het lichaam te bereiken. Immers, tegen het einde van de nachtdienst is het vaak buiten al licht aan het worden en dit licht kan een faseverschuiving in tegengestelde richting tot gevolg hebben. Uit onderzoek blijkt dan ook dat het circadiane ritme van de meeste mensen die continu of langdurig achter elkaar nachtdiensten draaien, zich niet volledig aanpast; naar schatting is bij slechts 3% van de werkers in permanente nachtdienst sprake van volledige faseverschuiving.⁴⁸



Figuur 5 Versturende invloed van nachtwerk

Vier kenmerken van nachtwerk hebben invloed op het lichaam, en kunnen elkaars invloed versterken



Bij nachtwerk is sprake van een optelsom van wakker zijn, blootgesteld worden aan (kunstmatig) licht, en actief zijn (eten en bewegen) tijdens uren waarop het lichaam van nature in rust is, en slapen op momenten waarop wij wakker horen te zijn. Deze vier kenmerken van nachtwerk grijpen wellicht ieder op een andere manier aan op het functioneren van het lichaam. Mogelijk versterken ze elkaars ontregelende werking op gedrag, fysiologie en stofwisseling.

3.3 Ontwikkeling van ziekten door nachtwerk

3.3.1 Cardiometabole aandoeningen

Risicofactoren die tot diabetes mellitus (type 2) en hart- en vaatziekten kunnen leiden zijn onder meer: een verhoogd lichaamsgewicht, een verstoorde glucosehuishouding en een verhoogde bloeddruk (zie § 2.2.1). Mensen die nachtwerk verrichten lijden vaker dan gemiddeld aan overgewicht of ernstig overgewicht (obesitas), ook al eten zij in de periode van de nachtdiensten even veel calorieën als in hun vrije tijd of als zij overdag werken.^{19,49,50} De meest waarschijnlijke verklaring voor het ontstaan van overgewicht bij nachtwerkers is dat 's nachts de glucose- en vetuithouding van nature minder actief is dan overdag. Het innemen van voedsel gedurende de nacht kan daardoor leiden tot veranderingen in het lichaamsgewicht en hogere glucosespiegels in het bloed dan overdag.^{19,51-57} Bekend is verder dat de bloeddruk 's nachts lager is dan overdag. Er zijn aanwijzingen uit experimenteel onderzoek bij mensen dat

verstoring van het circadiane ritme tot een hogere bloeddruk kan leiden, hoewel dat niet in alle onderzoeken even duidelijk naar voren kwam.¹⁹ Uit experimenteel onderzoek met proefdieren komen aanwijzingen dat verstoring van het circadiane ritme tot verstoring van de glucose- en vethuishouding kan leiden. In genetisch gemodificeerde dieren waarbij de zogenaamde klokgenen (de genen die het circadiane ritme regelen) geheel of gedeeltelijk waren uitgeschakeld was een toename te zien van het lichaamsgewicht en de vetopslag. Ook werden in het bloed gehalten aan cholesterol, triglyceriden en insuline aangetroffen die hoger waren dan bij niet genetisch gemodificeerde dieren.^{42,56,58-63} In enkele van deze experimenten ontwikkelden de dieren diabetes mellitus (type 2) met insulineresistentie. Ook abnormale veranderingen in het weefsel die tot hart- en vaatziekten kunnen leiden zijn beschreven.⁶⁰ De commissie wil benadrukken dat de genetische afwijkingen die op deze manier het circadiane systeem in proefdieren ontregelen bij de mens niet zijn gevonden. Er zijn wel mensen met een snelle of langzame circadiane klok ('ochtendmensen' en 'avondmensen'), maar geen mensen zonder klok. In het achtergronddocument behorend bij dit advies worden de mogelijke werkingsmechanismen uitgebreider besproken.

3.3.2 Slaapproblemen

Een nachtwerker bouwt 's nachts een slaapttekort op dat kan leiden tot slaperigheid tijdens de nachtdienst, vermoeidheid en concentratieproblemen. Omdat er daarnaast sprake is van het uit fase zijn van processen

met het circadiane ritme lukt het slapen overdag vaak niet goed en stapelt het slaapttekort zich op.

Of het slaapttekort zelf tot langetermijneffecten voor de gezondheid kan leiden is bij mensen nog niet goed onderzocht. Op basis van de huidige kennis over de werkingsmechanismen van het circadiane ritme en de regulering van lichaamsprocessen is dit wel waarschijnlijk.¹⁹ De hypothese is dat slaapttekort en slechte slaap bijdragen aan het 'uit fase raken' van diverse fysiologische processen in het lichaam, zoals de werking van het hormoonstelsel, het stofwisselingssysteem, het afweersysteem en cellulaire systemen die betrokken zijn bij de ontgifting en schadeherstel van het lichaam.

Ook het cognitief functioneren gaat achteruit door slaapproblemen.^{19,31}

Men is minder alert, kan zich slechter concentreren en heeft meer moeite om dingen te onthouden. Los van nachtwerk, lijkt een tekort aan slaap ook bij te dragen aan het risico op het ontstaan van diabetes mellitus (type 2) en hart- en vaatziekten.^{64,65} In het achtergronddocument behorend bij dit advies worden de mogelijke werkingsmechanismen uitgebreider besproken.

3.3.3 Kanker

Er bestaat geen eenduidig verband tussen nachtwerk en borstkanker en ook het bestaan van een verband tussen prostaat- en darmkanker en dikkedarmkanker is voornamelijk onzeker (zie § 2.2.3). Toch besteedt de commissie in dit hoofdstuk aandacht aan de mogelijke mechanismen waardoor versto-



ring van het circadiane ritme tot kanker zou kunnen leiden, omdat er relatief veel onderzoek hiernaar is uitgevoerd en gaande is. Verder heeft in 2010 de International Agency for Research on Cancer (IARC) een grondige evaluatie gepubliceerd over het verband tussen nachtwerk en kanker.⁶⁶ Zij concludeerde dat er voldoende bewijs uit experimenteel en mechanistisch onderzoek is dat blootstelling aan licht in de biologische nacht tot kanker kan leiden.

Er zou een mogelijke relatie tussen nachtwerk en kanker bestaan doordat de blootstelling aan kankerwekkende stoffen plaatsvindt op een moment van de dag dat onze cellen de schade die deze stoffen in het genetisch materiaal veroorzaken minder makkelijk herstellen ('s nachts').^{67,68} Deze schade leidt vervolgens tot meer mutaties die uiteindelijk kunnen leiden tot kanker.

Ook over de mogelijke relatie tussen nachtwerk en het specifieke risico op borstkanker is een aantal hypothesen geopperd. Door 's nachts te werken zou de productie van melatonine te veel worden onderdrukt en zou de beschermende werking wegvallen.^{66,69,70} De beschikbare observationele onderzoeken naar deze hypothese zijn echter lastig te vergelijken en de bevindingen zijn niet eenduidig. Verder zou het risico op borstkanker weleens kunnen worden bepaald door de genetische variatie in de klokgenen, maar hier is nog te weinig onderzoek naar gedaan om er een conclusie aan te kunnen verbinden. Uit diverse experimentele onderzoeken bij proefdieren blijkt dat verstoring van de normale licht-donkerperiode een verhoogde en snellere ontwikkeling van chemisch geïnduceerde

borsttumoren en een versnelde groei van geïmplanteerde humane borst-tumorcellen teweegbrengt.⁷¹⁻⁷⁷ Dit gebeurde ook in borstkanker gevoelige muizen waarbij het circadiane systeem door genetische manipulatie was uitgeschakeld.⁷⁸⁻⁸³ Maar in normale en onbehandelde dieren werden geen effecten bij een verstoorde licht-donkerperiode gevonden. Dit laatste zou verklaard kunnen worden doordat borstkanker geen natuurlijke aandoening of doodsoorzaak is voor ratten en muizen.

Melatonine: hormoon van de nacht

Welk fysiologisch proces het signaal vormt voor de optimale tijd voor slapen (de biologische nacht) en waken, is niet volledig bekend. Melatonine is waarschijnlijk één van deze signalen. Dit hormoon wordt in verschillende organen geproduceerd, maar vooral de productie van melatonine door de pijnappelklier speelt bij de mens een rol als 'slaapsignaal'. De melatonineproductie in de pijnappelklier vangt aan bij het begin van de donkerperiode door een signaal vanuit de biologische klok 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 onderdrukt. Verminderde productie van melatonine is al zichtbaar bij blootstelling aan kunstlicht met een relatieve lage lichtintensiteit (30-50 lux), afhankelijk van de lichtblootstelling in de voorafgaande periode en de individuele gevoeligheid.

Voor prostaatkanker is geopperd dat nachtwerk wel eens het circadiane ritme van het reguleringsmechanisme voor mannelijke geslachtshormonen (androgenen) zou kunnen verstoren.⁸⁴⁻⁸⁶ Een te hoge productie van androgenen gaat gepaard met een hoger risico op prostaatkanker. Veel is echter nog onduidelijk, omdat er nog te weinig onderzoek naar is gedaan. Hetzelfde gaat op voor *dikkedarmkanker*. Een te korte slaap zou het risico op *dikkedarmkanker* verhogen, maar er is nog te weinig onderzoek uitgevoerd om hierover een conclusie te kunnen trekken.⁸⁷

De commissie wijst er op dat in het experimentele onderzoek met proef-



dieren nog geen model bestaat dat nachtwerk volledig kan nabootsen, zodat de bevindingen niet één-op-één kunnen worden vertaald naar de mens. Wel geeft dit onderzoek aanwijzingen voor het soort mechanismen dat mogelijk ten grondslag ligt aan het kankerbevorderende effect van de verstoring van het circadiane ritme. In het achtergronddocument behorend bij dit advies worden de mogelijke werkingsmechanismen uitgebreider besproken.



04 hoogrisicogroepen



Nachtwerkers die meerdere jaren nachtwerk verrichten lopen een hoger risico op diabetes mellitus (type 2) en/of hart- en vaatziekten dan nachtwerkers die minder lang nachtwerk verrichten (§ 4.1). Het is op dit moment niet goed mogelijk om bepaalde groepen aan te wijzen die gevoeliger zijn om ziek te worden door nachtwerk dan andere nachtwerkers bij gelijke duur van nachtwerk (§ 4.2).

In 2011 heeft de Gezondheidsraad een leidraad opgesteld voor het identificeren van hoogrisicogroepen.⁸⁸ De term hoogrisicogroep wordt gebruikt voor groepen binnen de bevolking die een hoger risico lopen op gezondheidsschade dan andere groepen. Een hoogrisicogroep bestaat uit mensen met een bepaald kenmerk waardoor zij een grotere kans hebben op hoge blootstelling of waardoor zij gevoeliger zijn voor ziekte na eenzelfde blootstelling dan de rest van de bevolking. Een hoogrisico is een relatief begrip waarin het verschil in risico tussen groepen wordt vergeleken; in absolute zin kan het gaan om een heel klein verschil in risico. Voor een gedetailleerde uitleg verwijst de commissie naar het betreffende advies van de Gezondheidsraad.⁸⁹

4.1 Hoogrisico door verhoogde blootstelling

Nachtwerkers zijn aan te merken als risicogroep voor het krijgen van diabetes mellitus (type 2), hart- en vaatziekten en slaapproblemen, omdat zij nachtwerk verrichten en nachtwerk geassocieerd is met deze ziekten en problemen. Onder de nachtwerkers zijn degenen die langdurig nacht-

werk verrichten een hoogrisicogroep. Na vijf jaar werken in nachtdiensten kan naar schatting 3% van de gevallen van diabetes bij nachtwerkers worden verklaard door nachtwerk, na 40 jaar werken in nachtdiensten is dat naar schatting opgelopen tot zo'n 21%; voor hart- en vaatziekten worden naar schatting respectievelijk zo'n 4% tot 23% van de gevallen onder nachtwerkers veroorzaakt door nachtwerk. Dus nachtwerkers die meerdere jaren nachtdiensten verrichten worden volgens de door de Gezondheidsraad gehanteerde definitie aangemerkt als hoogrisicogroep.

4.2 Hoogrisico door verhoogde gevoeligheid

Een andere subpopulatie zijn nachtwerkers die door persoons-, leefstijl- of omgevingsgebonden kenmerken eerder ziek worden of gezondheidsschade oplopen, of waarvan een gezondheidseffect sneller, progressiever of ernstiger verloopt of langer aanhoudt dan bij andere nachtwerkers. Deze subpopulatie heeft – onder dezelfde werkomstandigheden (duur en frequentie van nachtwerk) – een verhoogde gevoeligheid voor ziekte dan andere nachtwerkers. De commissie is echter van mening dat er nog te weinig onderzoek is gedaan om op grond van genoemde kenmerken subpopulaties onder nachtwerkers te kunnen aanwijzen waarvan zeker is dat zij door nachtwerk een hoger risico op gezondheidsschade oplopen dan andere nachtwerkers. Hieronder licht de commissie dit toe aan de hand van voorbeelden.

Bij persoonskenmerken kan gedacht worden aan mensen met een bepaalde genetische afwijking, waardoor zij onder andere een hoger risico



hebben op diabetes en hart- en vaatziekten. Nachtwerk is bijvoorbeeld geassocieerd met hart- en vaatziekten. Familiare hypercholesterolemie, een stofwisselingsstoornis waarbij een te hoog gehalte cholesterol in het bloed aanwezig is, gaat gepaard met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten.^{88,90} De vraag is dan of deze mensen, als zij nachtwerk gaan verrichten, eerder gezondheidsklachten of ziekten zullen krijgen. Onder nachtwerkers is hiernaar te weinig onderzoek gedaan om daar een duidelijke uitspraak over te kunnen doen. Een ander voorbeeld zijn nachtwerkers die overgewicht of prediabetes hebben. Dit zijn persoonsgebonden kenmerken die het risico op diabetes mellitus (type 2) en/of hart- en vaatziekten verhogen. Echter ook voor dit voorbeeld geldt dat onder nachtwerkers te weinig onderzoek is gedaan om te kunnen concluderen of zij als hoogrisicogroep aangemerkt zouden moeten worden. De commissie merkt op dat onderzoek hiernaar – in relatie tot nachtwerk – lastig is omdat diabetes mellitus (type 2) en hart- en vaatziekten multifactoriële aandoeningen zijn, veel risicokenmerken onderling nauw verweven zijn, en deze aandoeningen in de algemene bevolking veel voorkomen.

Er is verder een subpopulatie onder nachtwerkers die reeds diabetes of een hart- en vaatziekte hebben. De vraag is dan of hun ziekte door nachtwerk progressiever of ernstiger verloopt dan als zij geen nachtwerk meer zouden verrichten. Zo kan de commissie zich voorstellen dat bij nachtwerkers, die (ondanks medicatie) moeite hebben om hun ziekte onder controle te houden, de ziekte kan verergeren door de verstoring van het

circadiane ritme van de energiehuishouding. Echter, ook hier is te weinig onderzoek naar gedaan om deze patiënten als hoogrisicogroep aan te merken.

Tenslotte is er een subpopulatie nachtwerkers met een ziekte die geen oorzakelijk verband heeft met nachtwerk of waarvan dit verband tot op heden niet aangetoond is. Zo zijn er een paar onderzoeken gedaan naar het effect van het circadiane ritme op de overleving en kwaliteit van leven van patiënten met uitgezaaide dikkedarmkanker, die behandeld worden met chemotherapie.⁹¹⁻⁹³ Bij patiënten met een robuust circadiane ritme (stabiel ritme) was de overleving en de kwaliteit van leven hoger dan bij patiënten met een minder robuust circadiane ritme. Uit verschillende dierexperimentele onderzoeken blijkt dat humane (borst)kankercellen sneller groeien in muizen met een ontregeld circadiane ritme dan in muizen met een normaal ritme.^{71,72,76,77} Deze patiënt- en dierexperimentele onderzoeken geven volgens de commissie aanwijzingen dat nachtwerk weleens een negatieve invloed kan hebben op de behandeling en overleving van kankerpatiënten. Echter het aantal onderzoeken is nog te beperkt om te kunnen concluderen dat deze subpopulatie door nachtwerk daadwerkelijk een verhoogd risico loopt.

De commissie merkt ten slotte op dat een hoogrisico impliceert dat nachtwerk de kans op ziekte *extra* verhoogt bij mensen met een bepaald ongunstig kenmerk. Het kan ook zijn dat nachtwerk het risico van andere aanwezige ongunstige kenmerken niet beïnvloedt, maar als onafhankelijke risicofactor bijdraagt aan het totale risico. Als dan de risico's van de



afzonderlijke aanwezige risicofactoren bij elkaar worden opgeteld, kan dit alsnog leiden tot een substantieel risico om een bepaalde ziekte te krijgen.



05 preventie



Door nachtwerk raakt het slaap-waakritme uit fase ten opzichte van de interne circadiane klok, een kloksysteem dat gedrag, fysiologie en stofwisseling aanstuurt volgens een 24-uursritme. Dit kan op de korte en de lange termijn tot nadelige gezondheidseffecten leiden. Het beste is dan ook om werken in de nachtelijke uren daar waar mogelijk te beperken (§ 5.1). De commissie kan geen concrete aanbevelingen doen voor aanpassing van de Arbeidstijdenwet (§ 5.2).

In 2015 heeft de Gezondheidsraad al een uitgebreid overzicht gegeven van de mogelijke preventieve maatregelen om nadelige gezondheidseffecten onder nachtwerkers te voorkomen of te beperken.¹ Deze maatregelen richten zich hoofdzakelijk op effecten die op de korte termijn optreden, zoals slaapproblemen (vermoeidheid, verminderde alertheid en verminderde kwaliteit van de slaap). Dit hoofdstuk is een aanvulling op het advies uit 2015, met de focus op het voorkomen of beperken van effecten die op de lange termijn kunnen optreden.

5.1 Effectieve preventie op basis van actuele inzichten

Zoals in hoofdstuk 3 wordt uitgelegd is het uit fase raken met de biologische klok bij nachtwerk het gevolg van een combinatie van wakker zijn en blootgesteld zijn aan licht op het 'verkeerde' moment van de dag-nachtcyclus, het 's nachts actief zijn (eten en bewegen) en het overdag slapen. Preventieve maatregelen zouden gericht moeten zijn op het voorkomen of verminderen van het uit fase raken van de lichaamsprocessen met de interne klok, en op het voorkomen of verminderen van het heen en weer

schuiven van de fasen door wisselende diensten. Dit betekent dat het beste is om het werken in nachtelijke uren zoveel mogelijk te beperken. Wanneer er toch 's nachts moet worden gewerkt heeft de commissie gezocht naar aangrijpingspunten om het risico op langetermijneffecten (diabetes mellitus (type 2) en hart- en vaatziekten) te verminderen. Zoals in het vorig hoofdstuk genoemd, zijn diabetes mellitus (type 2) en hart- en vaatziekten multifactoriële ziekten, waarbij verschillende risicofactoren nauw met elkaar zijn verbonden en bovendien in de algemene bevolking veel voorkomen. Een deel van de risicofactoren hangt ook af van leefstijl- en omgevingsgebonden kenmerken, die los staan van het verrichten van nachtwerk. Daarom verwacht de commissie dat de preventieve maatregelen die de werkgever op de werkplek kan inzetten om deze ziekten te voorkomen, slechts beperkt effectief zullen zijn. Op grond van dierexperimentele onderzoeken is verder in de literatuur geopperd dat het aanpassen van het voedingspatroon (onder meer door het aanpassen van voedingsschema's) het risico op nadelige gezondheidseffecten door verstoring van het circadiane ritme zou verminderen.⁵¹ Er is op dit gebied echter nog veel onduidelijk, bijvoorbeeld over hoe deze bevindingen te vertalen zijn naar de mens. De commissie kan daarom geen uitspraken doen over de preventieve mogelijkheden van een aangepast voedingspatroon bij nachtwerk.

In dit advies concludeert de commissie dat er sterk bewijs is dat nachtwerk tot slaapproblemen kan leiden. Voor het verminderen en voorkomen van deze kortetermijneffecten sluit de commissie zich aan bij de aanbeve-



lingen uit het advies van de Gezondheidsraad uit 2015: voorwaarts rotterende ploegdienstroosters geven de minste kans op klachten wat betreft alertheid tijdens de nachtdienst en de kwaliteit van de slaap ná de nachtdienst.¹ Verder zou het introduceren van een korte slaap tijdens de nachtdienst de slaperigheid tijdens de nachtdienst kunnen verminderen. Hoe hieraan het beste invulling kan worden gegeven is echter niet te zeggen, omdat op dit terrein nog te weinig degelijk onderzoek is verricht. Voor een uitgebreide toelichting verwijst de commissie naar het betreffende advies.¹

Tenslotte wijst de commissie op een groot knelpunt: interventieonderzoek, dat nodig is om te zien of bepaalde preventieve maatregelen werken, is altijd gericht op het verminderen of voorkomen van klachten of ziekten die op de korte termijn optreden. Interventieonderzoek ter preventie van ziekten die zich pas op de lange termijn uiten bestaat niet en is ook lastig uit te voeren. Toch is er grote behoefte aan onderzoek dat voldoet aan de wetenschappelijk criteria van interventieonderzoek en dat gericht is op het verminderen van nadelige gezondheidseffecten die op de middellange en lange termijn optreden.

5.2 Aanpassing Arbeidstijdenwet

De commissie benadrukt dat het vanuit gezondheidskundig oogpunt het beste is om nachtwerk zoveel mogelijk te beperken, aangezien het risico op diabetes mellitus (type 2) en hart- en vaatziekten door het langdurig verrichten van nachtwerk hoog is en bovendien hoger wordt naarmate

men meerdere jaren nachtwerk verricht (zie hoofdstuk 2). Er zijn dus naar de mening van de commissie gezondheidskundige redenen om de component 'duur van nachtwerk' op te nemen in de Arbeidstijdenwet. Dit is nu nog niet het geval. De commissie kan echter niet aangeven hoe lang de duur van nachtwerk maximaal zou mogen zijn, omdat daarbij ook maatschappelijke overwegingen (aanvaardbaarheid) naast genoemde gezondheidskundige overwegingen, een rol spelen.

Verder wil de commissie benadrukken dat het bij nachtwerk vanuit gezondheidskundig oogpunt niet alleen zou moeten gaan om de formele werktijden, maar ook om de reistijden tussen huis en werk. Immers, ook de reistijden dragen bij aan de verstoring van het circadiane ritme, terwijl dit niet altijd onder de werktijd wordt gerekend.



06 conclusies



In dit slothoofdstuk worden de vragen die de minister van SZW aan de Gezondheidsraad heeft gesteld beantwoord aan de hand van de bevindingen en conclusies van de commissie uit de voorgaande hoofdstukken.

1. Wat is inmiddels meer bekend over de relatie nachtwerk en het ontstaan van borstkanker en het mechanisme dat hieraan ten grondslag zou kunnen liggen?

Analyses van de beschikbare onderzoeken onder nachtwerkers geven geen eenduidig beeld over het bestaan van een verband tussen het langdurig doen van nachtwerk en het risico op borstkanker. In 2006 concludeerde de Gezondheidsraad dat er wél een verband was, maar op grond van nieuwe gegevens van langlopende onderzoeken houdt deze conclusie geen stand meer. Experimenteel onderzoek met onder meer genetisch gemodificeerde proefdieren lijkt erop te wijzen dat verstoring van de interne biologische klok (het 'circadiane ritme') de ontwikkeling van borsttumoren bevordert, maar veel aspecten die hier een rol spelen en wat dit te betekenen heeft voor de mens zijn nog niet opgehelderd.

2. Voor welke andere effecten op de gezondheid (dan borstkanker) zijn er in wetenschappelijke literatuur aanwijzingen gevonden?

De commissie heeft onder nachtwerkers sterk bewijs gevonden dat nachtwerk een hoger risico op diabetes mellitus (type 2) en hart- en vaatziekten geeft. Waarschijnlijk ontstaan deze ziekten doordat het circadiane ritme van de energiehuishouding in het lichaam wordt verstoord doordat men

actief is op momenten dat het lichaam is ingesteld op rust. Deze verstoorde energiehuishouding zorgt voor een hoger risico op het ontwikkelen van risicofactoren als overgewicht, hoge bloeddruk en glucosetolerantie, die geassocieerd zijn met diabetes mellitus (type 2) en hart- en vaatziekten.

De commissie heeft op basis van beschikbare relevante onderzoeksgegevens geschat in welke mate nachtwerk als oorzaak kan worden aangeduid bij personen met genoemde ziekten. Van de honderd nachtwerkers die uiteindelijk diabetes ontwikkelen zijn naar schatting 21 gevallen te wijten aan nachtwerk. Wat hart- en vaatziekten betreft zijn naar schatting 23 van de 100 gevallen van hart- en vaatziekten onder nachtwerkers te wijten aan nachtwerk. Daarmee heeft een nachtwerker een geschat verhoogd risico op diabetes of een hart- of vaatziekte van respectievelijk 7 en bijna 8 procentpunten vergeleken met iemand die geen nachtwerk heeft verricht. Deze schattingen gelden voor nachtwerkers die veertig jaar nachtdiensten hebben verricht, dus zo goed als het hele arbeidzame leven. De risico's worden kleiner naarmate men minder jaren nachtwerk heeft verricht.

Er is verder sterk bewijs dat nachtwerk leidt tot problemen met de slaap, zoals slecht (in)slapen, te kort slapen, slapeloosheid en aanverwante problemen zoals slaperigheid tijdens de nachtdienst en vermoeidheid. Door nachtwerk wordt het natuurlijke slaap-waakritme verstoord. De commissie vindt het aannemelijk dat als deze slaapproblemen aanhouden er slaapproblemen kunnen ontstaan. In de literatuur zijn gevallen van



shift work disorder beschreven, een slaapproon die door de gehanteerde diagnostische criteria alleen bij nachtwerkers kan worden vastgesteld. Maar dat maakt ook dat het lastig is te bepalen hoeveel vaker een slaapproon voorkomt bij nachtwerkers dan bij dagwerkers. En omdat het mogelijk is dat bij een deel van de nachtwerkers die *shift work disorder* gediagnosticeerd krijgen niet door nachtwerk is veroorzaakt, kan de commissie geen harde conclusie trekken over een verband tussen nachtwerk en slaapproonproblemen.

Over andere mogelijke nadelige gezondheidseffecten die in de literatuur zijn beschreven in relatie tot nachtwerk, zoals andere typen kanker, problemen met de zwangerschap, sociaal welbevinden en maagdarmproblemen, is nog te weinig degelijk onderzoek gepubliceerd om conclusies te kunnen trekken.

3. Hoe kunnen werknemers beschermd worden tegen de mogelijke effecten van nachtwerk?

Preventieve maatregelen zouden gericht moeten zijn op het voorkomen of het verminderen van het uit fase raken en het heen en weer schuiven van het slaap-waakritme met de interne klok. Daarmee verwacht de commissie dat mogelijke gezondheidsrisico's kunnen worden geminimaliseerd. Dit betekent dat het beste is om het werken in nachtelijke uren daar waar mogelijk te beperken.

Wanneer toch 's nachts gewerkt moet worden heeft de commissie gezocht naar aangrijpingspunten om de gezondheidsrisico's door nachtwerk te

verminderen. Diabetes mellitus (type 2) en hart- en vaatziekten zijn multifactoriële ziekten, waarbij verschillende risicofactoren nauw met elkaar zijn verbonden en bovendien in de algemene bevolking veel voorkomen. Omdat sommige risicofactoren ook afhangen van leefstijl- en omgevingsgebonden kenmerken die los staan van het verrichten van nachtwerk, verwacht de commissie dat preventieve maatregelen die de werkgever op de werkplek kan inzetten om deze ziekten te voorkomen maar beperkt effectief zullen zijn. Er zijn aanwijzingen uit dierexperimenteel onderzoek dat het voedingspatroon, zoals het tijdstip van eten, van invloed is op nadelige gezondheidseffecten die ontstaan door verstoring van het circadiane ritme, maar wat dit te betekenen heeft voor de mens is vooralsnog onduidelijk. Het is voor de commissie daarom onduidelijk of verandering van voedingspatronen een effectief preventieve maatregel zou kunnen zijn.

Wat slaapproblemen betreft sluit de commissie zich aan bij het eerste advies van de Gezondheidsraad over preventieve maatregelen. De commissie verwacht dat een voorwaarts roterend ploegdienstrooster de minste slaapklachten geeft en dat het introduceren van een korte slaaptijdens de nachtdienst de slaaperigheid doet verminderen. Hoe hieraan concreet invulling kan worden gegeven is niet te zeggen, omdat op dat vlak nog te weinig degelijk onderzoek is verricht.

Subvraag 3.1

Er zijn wettelijke regels over nachtarbeid vastgelegd in de Arbeidstijdenwet (artikel 5:8). Deze regels gaan over het aantal keren dat



in een periode nachtwerk mag worden verricht en de rusttijden na de dienst die daar bij horen. Dragen deze regels bij aan de preventie van gezondheidseffecten als gevolg van nachtwerk? Zijn zij voldoende?

Vanuit gezondheidskundig oogpunt kan het beste zo min mogelijk nachtwerk worden verricht. Omdat het risico op diabetes en hart- en vaatziekten toeneemt met het aantal jaren dat men nachtwerk verricht, is er volgens de commissie reden om de component 'duur van nachtwerk' op te nemen in de Arbeidstijdenwet. Dit is nu nog niet het geval. De commissie kan echter niet aangeven hoe lang de duur van nachtwerk maximaal zou mogen zijn, omdat daarbij naast gezondheidskundige overwegingen ook maatschappelijke overwegingen (aanvaardbaarheid) een rol spelen. Verder zou vanuit gezondheidskundig oogpunt nachtwerk niet moeten worden afgebakend tot de formele werktijden, maar zou ook rekening gehouden moeten worden met de reistijden tussen huis en werk. Immers ook die tijd draagt bij aan de verstoring van het circadiane ritme.

Subvraag 3.2

Welke andere preventieve maatregelen zijn bij u bekend? Welke raadt u aan? Zijn er algemene regels te stellen?

Als algemene regel beveelt de commissie aan om nachtwerk zoveel mogelijk te beperken. Als toch 's nachts gewerkt wordt verwijst de commissie naar het antwoord bij vraag 3.

Subvraag 3.3

Zijn er regels te stellen specifiek voor bepaalde groepen zoals de groep die genoemd wordt bij het signaal van het NCvB?

In hoofdstuk 4 van dit advies gaat de commissie in op het bestaan mogelijke hoogrisicogroepen onder nachtwerkers. Dit zijn groepen nachtwerkers die gevoeliger zijn voor het optreden van ziekte door nachtwerk dan andere nachtwerkers. Duidelijk is dat nachtwerkers die meerdere jaren nachtwerk verrichten een hoger risico lopen op diabetes en een hart- en vaatziekte dan nachtwerkers die minder lang nachtwerk verrichten. Minder duidelijk is of nachtwerkers door bepaalde persoons-, leefstijl- of andere omgevingsgebonden kenmerken een hoger gezondheidsrisico lopen dan andere nachtwerkers. Daar is nog te weinig onderzoek naar gedaan. Dit geldt ook voor de groep nachtwerkers met een al dan niet aan nachtwerk gerelateerde ziekte die bij voortzetting van nachtwerk mogelijk zou kunnen verergeren. Ook hier is nog te weinig onderzoek naar uitgevoerd. Het NCvB adviseerde in 2012 uit voorzorg om borstkankerpatiënten geen nachtwerk meer te laten verrichten, omdat er uit experimenteel onderzoek sterke aanwijzingen kwamen dat nachtwerk tot versnelde tumorgroei leidt. De commissie beaamt dat deze aanwijzingen er zijn en dat nachtwerk weleens een negatieve invloed kan hebben op herstel van deze kankerpatiënten. Maar het aantal onderzoeken onder kankerpatiënten die in behandeling zijn is nog te beperkt om met zekerheid te kunnen concluderen dat deze groep als hoogrisicogroep aangeduid zou moeten worden.



literatuur



- 1 Gezondheidsraad. *Nachtwerk en gezondheidsrisico's: Mogelijkheden voor preventie*. Den Haag: Gezondheidsraad 2015; Publicatienr. 2015/25.
- 2 Hooftman WE, Mars GMJ, Janssen B, De Vroome EMM, Van den Bossche SNJ. *Nationale Enquête Arbeidsomstandigheden 2014. Methodologie en globale resultaten*. TNO Prevention, Work & Health/Centraal Bureau voor de Statistiek, Leiden/Heerlen 2015.
- 3 Gezondheidsraad. *Nachtwerk en borstkanker: een oorzakelijk verband?* Den Haag: Gezondheidsraad 2006; Publicatienr. 2006/15.
- 4 Nederlands Centrum voor Beroepsziekten. *Beroepsziekten in cijfers 2012*. Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid, AMC, UvA 2012.
- 5 Pijpe A, Slotje P, van Pelt C, Stehmann F, Kromhout H, van Leeuwen FE, e.a. *The Nightingale study: rationale, study design and baseline characteristics of a prospective cohort study on shift work and breast cancer risk among nurses*. BMC Cancer 2014; 14: 47.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG, Orth-Gomer K. *Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers*. Lancet 1986; 2(8498): 89-92.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. 2. Westchester, American Academy of Sleep Medicine 2005.
- 15 Sateia MJ. *International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications*. Chest 2014; 146(5): 1387-94.
- 16 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.



- ¹⁷ Akerstedt T, Ingre M, Broman JE, Kecklund G. *Disturbed sleep in shift workers, day workers, and insomniacs*. *Chronobiol Int* 2008; 25(2): 333-48.
- ¹⁸ Barton A, Zee PC. *A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders*. *Sleep Med* 2007; 8(6): 566-77.
- ¹⁹ Kecklund G, Axelsson J. *Health consequences of shift work and insufficient sleep*. *BMJ* 2016; 355: i5210.
- ²⁰ Thorpy M. *Understanding and diagnosing shift work disorder*. *Postgrad Med* 2011; 123(5): 96-105.
- ²¹ 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.
- ²² 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.
- ²³ 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.
- ²⁴ 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.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Linton SJ. *Does work stress predict insomnia? A prospective study*. *Br J Health Psychol* 2004; 9(Pt 2): 127-36.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ 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.
- ³¹ 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.
- ³² 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.
- ³³ 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.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ 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.
- ³⁶ 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.
- ³⁷ 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.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ 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.
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ 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.
- ⁴² Dibner C, Schibler U. *Circadian timing of metabolism in animal models and humans*. *J Intern Med* 2015; 277(5): 513-27.
- ⁴³ Parsons MJ, Moffitt TE, Gregory AM, Goldman-Mellor S, Nolan PM, Poulton R, e.a. *Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study*. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39(5): 842-8.
- ⁴⁴ Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. *Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk*. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(12): 4612-20.
- ⁴⁵ Castilhos Beauvalet J, Luisa Quiles C, Alves Braga de Oliveira M, Augusto Vieira Ilgenfritz C, Paz Loayza Hidalgo M, Comiran Tonon A. *Social jetlag in health and behavioral research: a systematic review*. *ChronPhysiology and Therapy* 2017; 7: 19-31.
- ⁴⁶ Roenneberg T, Allebrandt KV, Meroow M, Vetter C. *Social jetlag and obesity*. *Curr Biol* 2012; 22(10): 939-43.
- ⁴⁷ Vetter C, Devore EE, Ramin CA, Speizer FE, Willett WC, Schernhammer ES. *Mismatch of Sleep and Work Timing and Risk of Type 2 Diabetes*. *Diabetes Care* 2015; 38(9): 1707-13.
- ⁴⁸ Folkard S. *Do permanent night workers show circadian adjustment? A review based on the endogenous melatonin rhythm*. *Chronobiol Int* 2008; 25(2): 215-24.
- ⁴⁹ 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.
- ⁵⁰ St-Onge MP, Mikic A, Pietrolungo CE. *Effects of Diet on Sleep Quality*. *Adv Nutr* 2016; 7(5): 938-49.
- ⁵¹ 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.
- ⁵² Johnston JD, Ordovas JM, Scheer FA, Turek FW. *Circadian Rhythms, Metabolism, and Chrononutrition in Rodents and Humans*. *Adv Nutr* 2016; 7(2): 399-406.
- ⁵³ 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.
- ⁵⁴ 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.
- ⁵⁵ Nedeltcheva AV, Scheer FA. *Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21(4): 293-8.
- ⁵⁶ Panda S. *Circadian physiology of metabolism*. *Science* 2016; 354(6315): 1008-15.
- ⁵⁷ Qian J, Scheer FA. *Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease*. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27(5): 282-93.
- ⁵⁸ 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.
- ⁵⁹ Asher G, Sassone-Corsi P. *Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock*. *Cell* 2015; 161(1): 84-92.
- ⁶⁰ Evans JA, Davidson AJ. *Health consequences of circadian disruption in humans and animal models*. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013; 119: 283-323.
- ⁶¹ Fonken LK, Nelson RJ. *The effects of light at night on circadian clocks and metabolism*. *Endocr Rev* 2014; 35(4): 648-70.
- ⁶² Lowrey PL, Takahashi JS. *Genetics of circadian rhythms in Mammalian model organisms*. *Adv Genet* 2011; 74: 175-230.
- ⁶³ Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. *Central and peripheral circadian clocks in mammals*. *Annu Rev Neurosci* 2012; 35: 445-62.
- ⁶⁴ 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.
- ⁶⁵ 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.
- ⁶⁶ 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.



- ⁶⁷ 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.
- ⁶⁸ 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.
- ⁶⁹ 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.
- ⁷⁰ 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.
- ⁷¹ Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA, Krause JA, Brainard GC. *Growth and fatty acid metabolism of human breast cancer (MCF-7) xenografts in nude rats: impact of constant light-induced nocturnal melatonin suppression.* Breast Cancer Res Treat 2003; 79(3): 313-20.
- ⁷² 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.
- ⁷³ Hamilton T. *Influence of environmental light and melatonin upon mammary tumour induction.* Br J Surg 1969; 56(10): 764-6.
- ⁷⁴ 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.
- ⁷⁵ 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.
- ⁷⁶ Wu J, Dauchy RT, Tirrell PC, Wu SS, Lynch DT, Jitwatanarat 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.
- ⁷⁷ Dycke CG van, Rodenburg W, van Oostrom CTM, van Kerkhof LWM, Penning JLA, Roenneberg T, van Steeg H, van der Horst GTJ. *Current Biology Chronically Alternating Light Cycles Increase Breast Cancer Risk in Mice.* Current Biology 2015; 25: 1932-7.
- ⁷⁸ 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.
- ⁷⁹ 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.
- ⁸⁰ 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.
- ⁸¹ 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.
- ⁸² Yang X, Wood PA, Ansell CM, Quito 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.
- ⁸³ 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.
- ⁸⁴ 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.
- ⁸⁵ 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.
- ⁸⁶ 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.
- ⁸⁷ 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.
- ⁸⁸ Gezondheidsraad. *Leidraad voor identificatie en bescherming van hoogrisicogroepen*. Gezondheidsraad, Den Haag 2011; Publicatienr. 2011/39.
- ⁸⁹ Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, Nair D. *Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia*. *Heart* 2016; 102(13): 1003-8.
- ⁹⁰ Wong B, Kruse G, Kutikova L, Ray KK, Mata P, Bruckert E. *Cardiovascular Disease Risk Associated With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of the Literature*. *Clin Ther* 2016; 38(7): 1696-709.
- ⁹¹ Innominato PF, Focan C, Gorlia T, Moreau T, Garufi C, Waterhouse J, e.a. *Circadian rhythm in rest and activity: a biological correlate of quality of life and a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer*. *Cancer Res* 2009; 69(11): 4700-7.
- ⁹² Levi F, Dugue PA, Innominato P, Karaboue A, Dispensyn G, Parganiha A, e.a. *Wrist actimetry circadian rhythm as a robust predictor of colorectal cancer patients survival*. *Chronobiol Int* 2014; 31(8): 891-900.
- ⁹³ Mormont MC, Waterhouse J, Bleuzen P, Giacchetti S, Jami A, Bogdan A, e.a. *Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status*. *Clin Cancer Res* 2000; 6(8): 3038-45.



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.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Gezondheidsrisico's door nachtwerk. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/17.

Infographics: Joris Fisseler *infographics*

Auteursrecht voorbehouden

