

Skifteholdsarbejde og risiko for kræft og hjerte-kar-sygdom

Johnni Hansen & Christina Funch Lassen

STATUSARTIKEL

Center for Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

Ugeskr Læger
2014;176;V07130477

Både i Danmark og i andre lande sker der en udvikling mod 24-timerssamfund [1]. 10-20% af arbejdsstyrken i EU og USA arbejder sen aften, nat og tidlig morgen eller roterer i myriader af forskellige kombinationer heraf, såkaldt skifteholdsarbejde. Typiske eksempler herpå er service- og sundhedsarbejdspladser som f.eks. hospitaler (især læger og sygeplejersker) og plejehjem, kommunikation, renovation, politi og forsvar, hotel, energiforsyning samt visse typer af industrivirksomheder mv. [2].

HYPOTESER OG MEKANISMER

Arbejde, hvor en del eller hele arbejdstiden ligger fast eller periodevis efter midnat, kan have indflydelse på menneskers biologi og helbred, og der er i de seneste årtier udviklet en række hypoteser vedrørende biologiske og helbredsmæssige konsekvenser af nat- og skiftarbejde [3, 4]. Natarbejde indebærer udsættelse for elektrisk lys i den periode af døgnet, hvor der astronomisk er mørkt, og hvor mennesker normalt sover. Dette reducerer dannelse og sekretion af det endogene nathormon melatonin, hvilket primært foregår i corpus pineale [5]. Under normale omstændigheder starter udskillelse af melatonin til blodbanen omkring solnedgang, toppe kl. 2-3 (biologisk nat) og ophører omkring solopgang. Lyspåvirkning af en vis varighed, bølgelængde og intensitet i denne periode fører næsten øjeblikkeligt til reduktion i produktionen af melatonin [6]. Især den blå ende af lysspektret, f.eks. klar himmel eller moderne LED-belysning, er

effektiv til reduktion af produktionen af melatonin [7]. Omvendt er der ingen nævneværdig melatoninproduktion fra solopgang til solnedgang (biologisk dag). Der er eksperimentelt belæg for, at melatonin i fysiologiske koncentrationer styrker immunforsvaret bl.a. via øget inflammatorisk respons, hæmmer dannelsen af frie radikaler, mitosen og angiogenese og gennem disse og andre mekanismer beskytter mod kræft og hjerte-kar-sygdom [4, 6, 8, 9].

Døgnrytmeforstyrrelse er et andet fænomen, der kan opstå ved natarbejde, når den endogene 24-timersdøgnrytme kommer i utakt med den lokale dag-nat-cyklus, der er bestemt af jordens rotation omkring solen. Hos pattedyr er mange fysiologiske processer koordineret med tilnærmelsesvis 24-timerscyklus af den autonome masterpacemaker i den suprachiasmatiske kerne (SCN) i hypothalamus. SCN justeres primært til lokal 24-timers dag-nat-cyklus af lyspåvirkningen på retina især via det relativt nyopdagede fotopigment melanopsin [10]. Den normale 24-timers biologiske døgnrytme medvirker til ensartet temporal orientering i organismen, og den medvirker til at tilpasse og synkronisere biologiske funktioner over døgnet, herunder bl.a. hvile/aktivitet, faste/sult, metabolisme, kropstemperatur, celledeling, apoptose, proliferation, hormonsyntese og immunrespons [11]. I de fleste vævstyper findes der yderligere lokale cellulære delvis autonome oscillatorer, der overvejende via koncentrationen af cirkulerende melatonin orkestreres af den centrale pacemaker i SCN. Ved døgnrytmeforstyrrelse opstår der asynkroni mellem den centrale (SCN) og de perifere oscillatorer, da disse udviser forskellig hastighed for resynkronisering med det aktuelle lys-mørke-forhold [12]. Total resynkronisering vil normalt forløbe over adskillige dage til få uger, men opnås sjældent i praksis blandt nat- og skifteholdsarbejdere [12]. Ikke kun lyspåvirkning, men også indtagelse af måltider samt hvile- og aktivitetscyklus har i mindre omfang indflydelse på døgnrytmen i de perifere organer.

Nat- og skifteholdsarbejde medfører endelig en reduktion af den daglige søvnlængde, der i gennemsnit afkortes med op til flere timer pr. dag, ligesom søvnkvaliteten ofte vil være reduceret pga. bl.a. påvirkninger fra lys, støj og sociale aktiviteter. Søvn-



Natarbejde.

privation har indflydelse på bl.a. immunfunktionen og dermed indirekte på kræft- og hjerte-kar-sygdomme [13]. Natarbejde kan også påvirke livsstilsfaktorer, som har indflydelse på forekomsten af kræft og hjerte-kar-sygdomme, f.eks. tobaksrygning, alkoholindtag og fysisk inaktivitet. Endelig er epigenetiske ændringer af *circadian locomotor output cycles kaput* (clock)-genernes ekspression som følge af natarbejde foreslået som en mulig mekanisme for kræft og hjerte-kar-sygdomme [14, 15].

KRÆFT

Den amerikanske epidemiolog *Richard Stevens* begrundede i 1987 ideen om, at udsættelse for lys om natten øger risiko for brystkræft, på antagelser om, at lyset reducerer melatonin- og øger østrogenproduktionen, der er involveret i brystkræftudvikling [16]. Det er senere i fire ud af fem prospektive kohorteundersøgelser blevet påvist, at kvinder, der har lav koncentration af den væsentligste metabolit for melatonin, har større risiko for brystkræft end kvinder, der har høj koncentration [17]. Der gik næsten 15 år fra fremkomsten af *Stevens'* hypotese, til den første hypotesetestende undersøgelse af natarbejde og brystkræft blev offentliggjort [18]. I 2007 var der i alt udført otte undersøgelser af brystkræft og forskellige typer natarbejde. Seks af de otte undersøgelser viste statistisk signifikant sammenhæng mellem natarbejde og brystkræft. Den stærkeste evidens kom fra to store uafhængige prospektive kohorteundersøgelser af roterende natarbejde, dvs. vekslende skift mellem dag- og natarbejde. Undersøgelserne var baseret på henholdsvis *American Nurses Health Study I* og *II*. Den første undersøgelser viste en øget relativ risiko for brystkræft på 1,36 (95 % sikkerhedsgrænser: 1,04-1,78) efter 30 års roterende natarbejde, mens den anden undersøgelse med lidt yngre sygeplejersker viser en relativ risiko på 1,79 (95 % sikkerhedsgrænser: 1,06-3,01) efter 20 års roterende natarbejde. En ekspertgruppe under *International Agency for Research on Cancer (IARC)* under *WHO* vurderede samme år på basis af de otte epidemiologiske undersøgelser, at der var begrænset epidemiologisk evidens for sammenhæng mellem natarbejde og brystkræft [2]. I *IARC*-terminologi betyder »begrænset evidens«, at der er observeret en sammenhæng, der kan være kausal, men at tilfældig variation pga. et begrænset antal studier samt bias og konfounding ikke med rimelighed kan udelukkes [2]. For andre kræftformer var antallet af undersøgelser utilstrækkelige til konklusion. På basis af over 50 dyreforsøg blev det også konkluderet, at der er tilstrækkelig eksperimentel evidens for kræftfremkaldende virkning af lysudsættelse i den daglige mørke periode (biologiske



FAKTABOKS

Natarbejde er en af de hyppigste arbejdsmiljøpåvirkninger med potentiale for udvikling af kræft og hjerte-kar-sygdom.

International Agency for Research on Cancer, WHO, har i 2007 klassificeret skiftarbejde, der indebærer døgnrytmeforstyrrelse som sandsynlig årsag til brystkræft. Den epidemiologiske evidens for andre kræftformer er utilstrækkelig på grund af få eksisterende undersøgelser.

nat). Endelig blev det vurderet, at der er stærk eksperimentel evidens på både cellulært og molekylært niveau for at antage, at resultaterne fra dyreeksperimenterne kan overføres til mennesker. Overordnet var der blandt de 24 eksperter fra ti lande konsensus om, at der er en sandsynlig sammenhæng mellem skiftarbejde, der indebærer døgnrytmeforstyrrelse, og øget risiko for brystkræft [2]. Frem til medio 2013 er der yderligere offentliggjort ni undersøgelser af sammenhængen mellem brystkræft og nat- og skiftarbejde. Alle disse undersøgelser på nær én har vist øget risiko for brystkræft hos kvinder med enten langvarigt (mindst 15-30 år) natarbejde eller ved flere på hinanden følgende nattevagter (døgnrytmeforstyrrelse). Et flertal af case-kontrol-undersøgelserne viser, i modsætning til tre kohorteundersøgelser, tillige signifikant øget brystkræftisiko ved mindre end 15 års natarbejde. Det kan underbygge vurderingen af kausale sammenhænge, når der ses voksende risiko ved voksende omfang af eksponeringen både i de enkelte undersøgelser og på tværs af undersøgelserne. I flertallet af de eksisterende undersøgelser er der indikationer for en sådan sammenhæng. Natarbejde og faktorer, der kan karakterisere effekten af natarbejde, er imidlertid defineret forskelligt i alle undersøgelserne. Der er derfor ikke videnskabeligt grundlag for beregning af dosis-respons-sammenhænge på tværs af eksisterende undersøgelser [19]. Det er for nyligt blevet hypotetisk beregnet, at hvis natarbejde kausalt øger risikoen for brystkræft, er natarbejde årsag til ca. 5% af brystkræfttilfældene i Storbritannien [20].

Selvom der på det seneste er fremkommet undersøgelser, hvor man indikerer øget risiko for kræft, herunder prostatakraft, hos mænd med natarbejde [21], findes der fortsat kun relativt få undersøgelser af risikoen hos mænd, ligesom der kun findes få undersøgelser af risikoen for andre kræftformer end brystkræft hos kvinder.

HJERTE-KAR-SYGDOM

Den normale fysiologiske interaktion mellem døgnrytmen og hjertets og blodkarrenes funktion er uhyre kompleks, og kompleksiteten øges, når døgnrytmen ændres kort- eller langvarigt [15, 22]. Det er påvist,

at døgnrytmeforstyrrelse i forbindelse med nat- og skifteholdsarbejde indirekte kan have indflydelse på risikoen for hjerte-kar-sygdom via øget blodtryk og serumlipidkoncentration [23]. Resultaterne af dyreforsøg indikerer, at kontrollerede skift mellem lys og mørke kan nedregulere fibrinolyse, der formodes at øge risikoen for embolisering af koronararter, lungeemboli og perifer embolidannelse [24]. Det er påvist, at hjerterytmen og blodtrykket kan være desynkroniseret i 3-7 dage efter et 12-timersskift [25]. Stress, der er relateret til natarbejde, er også foreslået som en mulig mekanisme [26].

Der har i de seneste 30 år været iværksat en række epidemiologiske og mekanistiske studier af natarbejde og forskellige hjerte-kar-sygdomme. Den nyeste og mest omfattende vurdering af sammenhæng mellem nat- og skifteholdsarbejde og risikoen for en række kardiovaskulære sygdomme er baseret på 34 epidemiologiske studier, der er blevet offentliggjort frem til 2011 og også omfatter metaanalyser [27]. De estimerede relative risici for akut myokardieinfarkt, »hjerterelaterede begivenheder« og iskæmisk betinget slagtilfælde er henholdsvis 1,23 (95 % sikkerheds-grænser: 1,15-1,31; ti studier), 1,24 (95 % sikkerheds-grænser: 1,10-1,39; 28 studier) og 1,05 (95 % sikkerheds-grænser: 1,01-1,09; to studier). Risikoforøgelsen for hjertesygdommene varierede mellem 10% og 40% i de specifikke undersøgelser, som metaanalysen er baseret på. Ikke alle undersøgelser i metaanalysen er justeret for konfoundere (f.eks. tobaksrygning og social status), men subanalyser viste ingen nævneværdig forskel i risikoestimerer for undersøgelser med og uden sådanne justeringer [27]. I undersøgelsen har man ikke fundet belæg for statistisk signifikant øget dødelighed af sygdommene.

Nurminen & Karjalainen vurderede på baggrund af populationsbaserede data vedrørende jobtitler og branchetilknytning samt en finsk jobeksponeringsmatrix, at der i 1996 forekom 469 arbejdsrelaterede dødsfald pga. iskæmisk hjertesygdom og 87 dødsfald pga. cerebrovaskulær sygdom i den finske befolkning. Det blev vurderet, at natarbejde var det væsentligste bidrag hertil efterfulgt af fysisk belastning, støj, udstødningsgasser og tobaksforurenede luft [28]. I en svensk undersøgelse af i alt 800 arbejdsrelaterede dødsfald, som forekom i 2007, heraf 461 pga. akut myokardieinfarkt, konkluderede man, at den ætiologiske fraktion af de dødsfald, som kunne tilskrives natarbejde, var 3,8% for kvinder og 4,1% for mænd [29].

KONKLUSION

Nat- og skifteholdsarbejde er relativt hyppigt forekommende arbejdsmiljøpåvirkninger. Påvirkningen er imidlertid defineret på forskellig vis i næsten alle

eksisterende epidemiologiske undersøgelser, hvilket vanskeliggør sammenligninger på tværs af studier. Der er eksperimentel biologisk evidens for sammenhæng mellem døgnrytmeforstyrrelse, melatonin-supprimering og øget forekomst af kræft samt hjerte-kar-sygdom.

Brystkræft er den mest undersøgte kræftform med samlet 17 epidemiologiske undersøgelser frem til medio 2013. I 14 af disse undersøgelser peger man på en sammenhæng mellem de mest ekstreme mål for natarbejde og øget forekomst af brystkræft. Samlet er der voksende, men fortsat begrænset epidemiologisk evidens for en sammenhæng mellem natarbejde og brystkræft. For andre kræftformer er der endnu kun udført få undersøgelser. Baseret på i alt 34 undersøgelser synes der at være nogen evidens for en svagt øget risiko for hjerte-kar-sygdom, der ikke umiddelbart kan forklares ved konfounding; men den begrænsede øgede risiko og mangel på dosis-effekt-sammenhæng, muliggør ikke endelig konklusion om kausal sammenhæng.

Natarbejde er både udbredt og uundgåeligt i et moderne samfund. Yderligere videnskabelige undersøgelser af såvel mekanistiske som epidemiologiske forhold er nødvendige for bedre afklaring af association mellem natarbejde og risikoen for kræft- og hjerte-kar-sygdomme. Sådanne undersøgelser kan med fordel udføres i de nordiske lande, hvor der findes gode registre også i et vist omfang for arbejdstid. I mellemtiden bør der, hvor det er muligt, tages initiativer til at reducere de akutte biologiske effekter af natarbejde, dvs. søvn- og døgnrytmeforstyrrelse samt melatonin-supprimering [30].

KORRESPONDANCE: *Johanni Hansen*, Center for Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse, Strandboulevarden 49, 2100 København Ø.
E-mail: johanni@cancer.dk

ANTAGET: 5. december 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Rajaratnam SM, Arendt J. Health in a 24-h society. *Lancet* 2001;358:999-1005.
2. International Agency for Research on Cancer. Painting, firefighting, and shift-work. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2010;98:9-764.
3. Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS et al. Hypotheses for mechanisms linking shift-work and cancer. *Med Hypotheses* 2011;77:430-6.
4. Stevens RG, Blask DE, Brainard GC et al. Meeting report: the role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases. *Environ Health Perspect* 2007;115:1357-62.
5. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int* 2006;23:21-37.
6. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 2009;61:383-410.
7. Aube M, Roby J, Kocifaj M. Evaluating potential spectral impacts of various artificial lights on melatonin suppression, photosynthesis, and star visibility. *PLoS One* 2013;8:e67798.
8. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sanchez N et al. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci* 2013;14:8638-83.
9. Blask DE, Brainard GC, Dauchy RT et al. Melatonin-depleted blood from premenopausal women exposed to light at night stimulates growth of human breast cancer xenografts in nude rats. *Cancer Res* 2005;65:11174-84.
10. Hanifin JP, Brainard GC. Photoreception for circadian, neuroendocrine, and neurobehavioral regulation. *J Physiol Anthropol* 2007;26:87-94.
11. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002;418:935-41.

12. Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control* 2006;17:489-500.
13. Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2013;17:273-84.
14. Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE et al. Epigenetic impact of long-term shiftwork: pilot evidence from circadian genes and whole-genome methylation analysis. *Chronobiol Int* 2011;28:852-61.
15. Morris CJ, Yang JN, Scheer FA. The impact of the circadian timing system on cardiovascular and metabolic function. *Prog Brain Res* 2012;199:337-58.
16. Stevens RG. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1987;125:556-61.
17. Schernhammer ES, Berrino F, Krogh V et al. Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels and risk of breast cancer in premenopausal women: the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:729-37.
18. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 2001;12:74-7.
19. Stevens RG, Hansen J, Schernhammer ES et al. Response to Ijaz S et al. Night-shift work and breast cancer – a systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health* 2013;39:631-2.
20. Rushton L, Hutchings SJ, Fortunato L et al. Occupational cancer burden in Great Britain. *Br J Cancer* 2012;107(suppl 1):S3-S7.
21. Parent ME, El-Zein M, Rousseau MC et al. Night work and the risk of cancer among men. *Am J Epidemiol* 2012;176:751-9.
22. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2011;57:249-56.
23. de Bacquer D, van Risseghem M, Clays E et al. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *Int J Epidemiol* 2009;38:848-54.
24. Oishi K, Ohkura N. Chronic circadian clock disruption induces expression of the cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor-1 in mice. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:106-8.
25. Durgan DJ, Young ME. The cardiomyocyte circadian clock: emerging roles in health and disease. *Circ Res* 2010;106:647-58.
26. Puttonen S, Harma M, Hublin C. Shift work and cardiovascular disease – pathways from circadian stress to morbidity. *Scand J Work Environ Health* 2010;36:96-108.
27. Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4800.
28. Nurminen M, Karjalainen A. Epidemiologic estimate of the proportion of fatalities related to occupational factors in Finland. *Scand J Work Environ Health* 2001;27:161-213.
29. Jarvholm B, Reuterwall C, Bystedt J. Mortality attributable to occupational exposure in Sweden. *Scand J Work Environ Health* 2013;39:106-11.
30. Bonde JP, Hansen J, Kolstad HA et al. Work at night and breast cancer – report on evidence-based options for preventive actions. *Scand J Work Environ Health* 2012;38:380-90.

Arbejdsmiljø og uddannelsesmiljø er to sider af samme sag

Pia Nimann Kannegaard¹ & Ellen Astrid Holm²

Gennem de seneste 30 år er der sket store forandringer i vilkårene for lægers arbejde og uddannelse. I det meste af den vestlige verden er lægers arbejdstid blevet reduceret betydeligt bl.a. som følge af krav til arbejdsforhold og patientsikkerhed [1]. Dette har nødvendiggjort en langt højere grad af strukturering og kontrol af det, der skal læres, således som det i Danmark har givet sig udslag i speciallægereformen [2]. En væsentlig faktor i relation til både læring og arbejdsglæde er motivation. For kreative vidensarbejdere er vedvarende udviklingsmuligheder og selvrealisering en helt afgørende kvalitet ved arbejdet [3-5]. Den allervæsentligste faktor for, om unge uddannelseslæger overordnet oplever tilfredshed ved arbejdet, er, om uddannelsesmiljøet opfattes som godt [3, 6]. Uddannelsesmiljøet kan derfor ikke adskilles fra arbejdsmiljøet. I denne artikel beskrives nogle af de vigtige faktorer, som knytter arbejdsmiljøet og uddannelsesmiljøet sammen. Hovedvægten er lagt på uddannelsesmiljøet.

UDDANNELSESMILJØ

Uddannelsesforhold på en afdeling kan inddeles i følgende bestanddele [7]: 1) afdelingens kultur, herun-

der værdigrundlag (ikke nødvendigvis det nedskrevne), 2) målbeskrivelse, uddannelsesprogrammer og individuelle uddannelsesplaner. Disse formelle dokumenter indeholder planlagte aktiviteter og mål. Den uformelle, ikke nedskrevne målbeskrivelse eller det »skjulte curriculum« indeholder udtalte mål og værdier, som overføres mellem ældre kolleger og uddannelsessøgende læger, og 3) uddannelsesmiljøet, som beskriver oplevelsen af uddannelsesforhold på individniveau.

Uddannelsesmiljøet karakteriseres ved atmosfæren på en afdeling. Vejledningskultur, respekt for uddannelse i relation til organisation af arbejdet og alle både udtalte og uudtalte forventninger til lægerne på en afdeling er væsentlige komponenter i uddannelsesmiljøet. Uddannelsesmiljøet kan defineres som den måde, hvorpå en afdeling opleves af »indbyggerne« [8, 9].

Heraf fremgår også, at der ikke findes et »objektivt« uddannelsesmiljø. Den enkelte læge oplever miljøet, og det er denne oplevelse af miljøet, der er uddannelsesmiljøet.

Alligevel er det muligt at sammenligne afdelingers uddannelsesmiljø, idet oplevelsen af uddannel-

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Afdeling C, Gentofte Hospital
2) Geriatrisk Afdeling, Nykøbing Falster Sygehus

Ugeskr Læger
2014;176:09130537