

Schichtarbeit und Prostatakrebs

Untersuchungen auf Basis der Heinz Nixdorf Recall Kohorte



Thomas Behrens, Karl-Heinz Jöckel, Thomas Brüning

Die Internationale Krebsagentur (IARC) bewertete vor zehn Jahren Schichtarbeit, die mit einer zirkadianen Disruption einhergeht, als wahrscheinliches Karzinogen für Brustkrebs. In der Folge untersuchten viele Studien auch das Risiko für andere Tumorlokalisationen. Eine aktuelle Untersuchung auf Basis der Heinz Nixdorf Recall Kohorte aus dem Ruhrgebiet beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen Schicht-beziehungswise Nachtarbeit und dem Risiko für Prostatakrebs.

Die Internationale Krebsagentur (IARC) in Lyon stuft 2007 Schichtarbeit, die mit einer zirkadianen Disruption verbunden ist, als wahrscheinlich krebserregend ein (1). Die Einstufung stützte sich dabei überwiegend auf Studien zu weiblichem Brustkrebs. Nach der „Light-at-Night-Hypothese“ (s. Kasten) sind hiervon potenziell jedoch auch männliche hormonsensible Krebsgewebe betroffen (2). Zum Zeitpunkt der IARC Einstufung lagen nur wenige belastbare Studien zu Schichtarbeit und dem Risiko für Prostatakrebs vor. In den Folgejahren änderte sich diese Situation, jedoch bleibt die Faktenlage nicht eindeutig: So zeigte eine kanadische Fall-Kontrollstudie ein nahezu dreifach erhöhtes Prostatakrebsrisiko für Nachtschichtarbeiter (3). Ebenso berichtete eine spanische Fall-Kontrollstudie über ein erhöhtes Risiko nach mehr als 28-jähriger Nachtarbeit bei Männern mit frühem Chronotyp (s. Kasten) (4). In einer deutschen Kohorte aus

der chemischen Industrie (BASF) zeigten sich beim Vergleich von Tag- und Nachtschichtarbeitern dagegen keine Unterschiede hinsichtlich der Prostatakrebsinzidenz (5). Um den Zusammenhang zwischen Prostatakrebsrisiko und Schicht-beziehungswise Nachtarbeit zu untersuchen, werteten wir Daten der bevölkerungsbezogenen, prospektiven Heinz-Nixdorf Studie (HNR) aus dem Ruhrgebiet aus.

Die Basiserhebung der HNR fand zwischen den Jahren 2000 und 2003 statt und schloss eine zufällige Stichprobe von 2.395 Männern im Alter von 45 bis 74 Jahren ein. Von 2011 bis 2014 wurde eine Nachfolgebefragung durchgeführt, in dem ausführliche Fragen zu einer Tätigkeit in Schicht-beziehungswise Nachtarbeit erhoben wurden, die Empfehlungen einer IARC-Arbeitsgruppe für epidemiologische Schicht-arbeitsstudien folgte (6). 1.757 Männer mit ausreichenden

Angaben zu Schichtarbeit und anderen Co-Variablen, die zur Eingangsuntersuchung nicht an Prostatakrebs erkrankt waren, wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurden Hazard Ratios (HR) mit Alter zum Ereigniszeitpunkt als Zeitskala berechnet. Zusätzlich wurden die statistischen Modelle adjustiert für Rauchstatus, eine positive Familienanamnese für Prostatakrebs, Schulbildung und das Nettoäquivalenzeinkommen analysiert. Außerberufliche Risikofaktoren wie der Body Mass Index, körperliche Aktivität, Vitamin D-Status zu Untersuchungsbeginn und Alkoholkonsum beeinflussten den Zusammenhang zwischen Schicht/Nachtarbeit und dem Prostatakrebsrisiko nicht und wurden deshalb nicht in das Modell aufgenommen. Alle Analysen wurden nach bevorzugter mittlerer Schlafpräferenz (► Kasten) als Parameter für den Chronotyp zur Basiserhebung geschichtet.

Schicht- bzw. Nachtarbeit könnte Risiko für Prostatakrebs erhöhen

Bis zum Ende der Anschlussuntersuchung im September 2014 erkrankten 76 Männer neu an einem Prostatatumor. Für Schicht- beziehungsweise Nachtarbeit wurde ein mehr als doppelt erhöhtes Prostatakrebsrisiko beobachtet. Eine mehr als 20-jährige Tätigkeit in Schichtarbeit war mit einem dreifach, eine gleich lange Tätigkeit in Nachtarbeit mit einem fast vierfach erhöhten Risiko assoziiert. Da fast 80 Prozent der Männer sowohl in Schicht- als auch in Nachtarbeit tätig waren, waren die einzelnen Effekte für Schicht- und Nachtarbeit jedoch nur schwer voneinander zu trennen.

Beschäftigte mit früher Schlafpräferenz zeigten besonders stark erhöhte HR, die nach 10-jähriger Schichtarbeit auf das sechsfache, bei langjähriger Nachtarbeit auf einen 7-fach erhöhten Wert anstiegen. Für die mittlere Schlafpräferenz beobachteten wir mehr als doppelt so hohe Risikoschätzer, während Männer mit später Schlafpräferenz kein erhöhtes Prostatakrebsrisiko aufwiesen. Da nur wenige Fälle in die nach Schlafpräferenz geschichteten Analysen eingeschlossen wurden, wiesen die Ergebnisse sehr weite 95 Prozent Konfidenzintervalle auf.

Bei der Interpretation zu berücksichtigende Faktoren

Anders als in der Untersuchung von Beschäftigten der BASF, die in einem einheitlichen Schichtsystem arbeiteten (5), wurde in der HNR eine Vielzahl von unterschiedlichen Berufen, die mit unterschiedlichen Formen von Schicht- und Nachtarbeit verbunden sind, untersucht. Hier waren z.B. für die Studienregion typisch relativ viele ehemalige Bergarbeiter vertreten, aber auch Beschäftigte aus der Metallindustrie oder dem öffentlichen Dienst. Für alle Gruppen deutete sich eine Erhöhung des Prostatakrebsrisikos an.

Light-at-Night Hypothese

Die „Light-At-Night“-Hypothese fokussiert auf eine Störung der physiologischen zirkadianen Rhythmik des Organismus durch nächtliche Exposition gegenüber elektrischem Licht, die in einer Unterdrückung der nächtlichen Melatoninausschüttung resultiert. Die Unterdrückung von Melatonin kann dabei einen Effekt auf verschiedene andere physiologische Parameter haben. In Bezug auf Brustkrebs wird eine Steigerung der Östrogenproduktion, die die Brustkrebsentstehung begünstigen kann, diskutiert. Melatonin selber werden aber auch onkostatistische Effekte zugeschrieben.

Chronotyp

Der Chronotyp bezeichnet das unterschiedliche Verhalten von Menschen hinsichtlich ihrer „inneren biologischen Uhr“ (circadiane Rhythmik). Diese kommt vor allem im Schlafverhalten zum Ausdruck und hat seine Extreme in Frühaufstehern („Lerche“) und sogenannten „Nachteulen“ mit später Schlafperiode, betrifft aber auch Merkmale wie den Hormonspiegel, die Körpertemperatur und das Leistungsvermögen zu unterschiedlichen Tageszeiten.

Bevorzugte mittlere Schlafpräferenz

Der bevorzugte Schlafmittelpunkt wurde anhand von zwei Fragen zur bevorzugten Schlafens- beziehungsweise Aufwachzeit an freien Tagen ermittelt. Die Definition der frühen, mittleren beziehungsweise späten Schlafpräferenz wurde dabei anhand der Verteilung der Schlafmittelpunkte (mit Trennung beim 25. und 75. Perzentil) separat für jede 5-Jahresaltersgruppe festgelegt.

Überraschend war, dass Indikatoren eines niedrigen sozioökonomischen Status (SES) mit einem verringerten Prostatakrebsrisiko assoziiert waren. Nichtteilnehmer an der Nachfolgeuntersuchung zeigten eine höhere Erkrankungsrate für Prostatakrebs und hatten einen niedrigeren SES, so dass Selektionseffekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnten, nicht ausgeschlossen werden können. Ein derartiger Effekt müsste jedoch sehr stark sein, um die beobachteten hohen Risiken auf einen Nulleffekt zu reduzieren. Gegen einen systematischen Fehler sprechen auch die durchgehend konsistenten Ergebnisse mit steigenden Risikoschätzern bei zunehmender Tätigkeitsdauer in Schicht- oder Nachtarbeit und die erhöhten Risiken für Männer mit früherer und mittlerer, aber nicht später Schlafpräferenz. Nicht auszuschließen ist jedoch, dass durch Pro-

statakrebscreening mittels Prostataspezifischem Antigen (PSA) vermehrt Tumoren mit niedrigen Stadien bei Männern mit höherem SES diagnostiziert wurden. Ein Vergleich der Tumorstadien nach Indikatoren des SES zur Überprüfung dieser Hypothese war jedoch nicht möglich, da das Tumorstadium nicht zur Verfügung stand.

Fazit

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Schicht- und Nachtarbeit in der bevölkerungsbasierten HNR mit erhöhten Neuerkrankungsraten an Prostatakrebs assoziiert waren, die mit zunehmender Dauer der Tätigkeit weiter zunahmen. In Übereinstimmung mit der Hypothese, dass Personen mit frühem Chronotyp besonders suszeptibel auf Schichtarbeit und Nachtarbeit reagieren, beobachteten wir erhöhte Risiken vor allem bei Männern mit früher und mittlerer, aber nicht später Schlafpräferenz.

Im Gegensatz zur industriebasierten BASF Kohorte mit einem einheitlichen Schichtsystem wurden durch den bevölkerungsbezogenen Ansatz der HNR eine Vielzahl von Berufen mit unterschiedlichen Formen von Schicht- und Nachtarbeit untersucht. Details der Schichtarbeit (zum Beispiel Schichtsystem, Rotationsrichtung etc.) konnten bei der Vielschichtigkeit der beobachteten Berufsbiographien deshalb nicht berücksichtigt werden, so dass wir eine breite Definition von Schicht und Nachtarbeit verwandt haben. Die konsistenten Ergebnisse aus der HNR liefern somit einen weiteren Baustein in der Diskussion um eine mögliche krebserzeugende Wirkung von Nacht- beziehungsweise Schichtarbeit.

Alle Studienergebnisse sind im Detail auch im Scandinavian Journal of Work and Environmental Health publiziert (7).

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Behrens, Prof. Dr. Thomas Brüning

IPA

Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel

Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universität Duisburg-Essen

Literatur

1. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncology* 2007; 8: 1065–6
2. Stevens RG, Rea MS. Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 279–87
3. Parent MÉ, El-Zein M, Rousseau M-C, Pintos J, Siemiatycki J. Night work and the risk of cancer among men. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 751–9
4. Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Burgos J, et al. Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer* 2015; 137: 1147–57
5. Yong M, Blettner M, Emrich K, Nasterlack M, Oberlinner C, Hammer GP. A retrospective cohort study of shift work and risk of incident cancer among German male chemical workers. *Scand J Work Environ Health* 2014; 40: 502–10
6. Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, et al. Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med* 2011; 68: 154–62
7. Behrens T, Rabstein S, Wichert K, Erbel R, Eisele L, Arendt M, Dragano N, Brüning T, Jöckel KH. Shift work and the incidence of prostate cancer: a 10-year follow-up of a German population-based cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2017; 43: 560–568