

Kohortenstudie zur Untersuchung der Krebsinzidenz bei Schichtarbeitern in der BASF

Gefördert durch die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
Kennzeichen: FF-FP0332

Wissenschaftlicher Abschlussbericht

31. Januar 2014

Laufzeit 01.04.2011 - 30.09.2013

Forschungsnehmer

Dr. Gaël Hammer, IMBEI der Universitätsmedizin Mainz

Dr. Mei Yong, BASF SE, Ludwigshafen

Prof. Dr. Maria Blettner, IMBEI der Universitätsmedizin Mainz

Dr. Michael Nasterlack, BASF SE, Ludwigshafen

Inhalt

1	Kurzdarstellung des Vorhabens	1
1.1	Deutsche Kurzfassung	1
1.2	English summary	2
2	Problemstellung	3
3	Wissenschaftlicher Hintergrund	4
4	Forschungsziel	8
5	Methodik.....	9
5.1	Die BASF-Kohorte.....	9
5.1.1	Schichtsysteme.....	10
5.1.2	Maßnahmen zur Gesundheitsvorsorge.....	10
5.2	Methoden	11
5.2.1	Risikofaktoren und potentielle Confounder	11
5.2.2	Erhebung der Exposition.....	12
5.2.3	Zusätzliche Prüfung des Schichtstatus	12
5.2.4	Erhebung potentieller Confounder	14
5.2.5	Follow-up und Datenschutzkonzept.....	14
5.2.6	Statistische Auswertung.....	15
6	Ergebnisse	18
6.1	Abgleich mit dem Krebsregister.....	18
6.2	Kohorte.....	18
6.3	Zusätzliche Prüfung des Schichtstatus.....	22
6.4	Externer Vergleich.....	23
6.5	Interner Vergleich	25
6.5.1	Hauptanalyse.....	25
6.5.2	Sensitivitätsanalysen	27
7	Bewertung der Ergebnisse	33
8	Umsetzungs- und Verwertungsplan	35
9	Literatur	36
	Anhang A: Kodierung von Krebsentitäten und Todesursachen	42
	Anhang B: Datenschutzkonzept des Krebsregisters Rheinland-Pfalz zum Abgleich der Daten epidemiologischer Kohortenstudien.....	43

1 Kurzdarstellung des Vorhabens

1.1 Deutsche Kurzfassung

Einleitung

Etwa 15-20% der Erwerbsbevölkerung in den Industrieländern arbeiten in Schicht. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) hat 2007 „Schichtarbeit mit Chronodisruption“ in Kategorie 2a (wahrscheinlich krebserzeugend für den Menschen) eingestuft (IARC 2010). Die Grundlage der Entscheidung wurde in Lancet Oncology zusammenfassend dargestellt (Straif et al. 2007). Während laut IARC-Bericht tierexperimentelle Studien die Kanzerogenität von Chronodisruption ausreichend belegen, wird sie durch epidemiologische Studien nur eingeschränkt belegt. Einige neuere Ergebnisse legen nahe, dass Chronodisruption auch bei Männern Krebs, insbesondere Prostatakarzinome, verursachen könnte. Hierüber ist jedoch wenig bekannt.

Material und Methoden

Wir führten eine epidemiologische Kohortenstudie zur Untersuchung der Krebsinzidenz bei männlichen Produktionsmitarbeitern der BASF SE am Standort Ludwigshafen durch. Der Medizinische Dienst der BASF untersucht seit einigen Jahren intensiv die Gesundheit dieser Kohorte von 14.128 Mitarbeitern im Schichtbetrieb und 17.218 Tagarbeitern. Es liegen ihm seit 1995 elektronische Informationen zum Schichtstatus und potentiellen Confoundern, wie Alter, Rauchstatus, Stellung im Beruf und Berufsdauer vor. Krebsneuerkrankungen in der Teilkohorte der in Rheinland-Pfalz wohnenden Mitarbeiter erhoben wir durch einen Abgleich mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz für den Beobachtungszeitraum 2000-2009. Wir verglichen die Krebsinzidenz in der Kohorte mit derjenigen der rheinland-pfälzischen Bevölkerung mit standardisierten Inzidenz-Ratios. Mittels Cox-Regression verglichen wir das Krebsinzidenzrisiko von Wechselschichtarbeitern mit demjenigen von Tagarbeitern.

Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum wurden 518 bzw. 555 inzidente Krebsfälle (außer nichtmelanotischen Hauttumoren) unter Wechselschicht- bzw. Tagarbeitern beobachtet, darunter 146 bzw. 191 Prostatakarzinomfälle. Die Inzidenz von Krebs insgesamt in der Kohorte unterscheidet sich nicht stark von derjenigen in der Allgemeinbevölkerung (SIR = 1,08 bzw. 0,94 bei Wechselschicht- bzw. Tagarbeitern). Die Inzidenz des Prostatakarzinoms war jedoch höher (SIR = 1,44 bzw. 1,51). Im Vergleich zu Tagarbeitern hatten Wechselschichtarbeiter kein erhöhtes Krebsrisiko (HR = 1,08; 95%-KI: 0,93-1,26) oder Prostatakrebsrisiko (HR = 0,96; 95%-KI: 0,73-1,25), aber ein nichtsignifikant erhöhtes, auf wenigen Fällen basiertes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome und Leukämien. Bei Annahme unterschiedlicher Latenzzeit blieben die Ergebnisse qualitativ gleich.

Diskussion

In dieser Kohorte wurde kein erhöhtes Risiko für die Inzidenz von Krebs insgesamt oder des Prostatakarzinoms für Arbeiter im Wechselschichtsystem gegenüber Tagarbeitern beobachtet. Weitere Forschung ist nötig, um den Einfluss des individuellen Chronotyps, des Metabolismus und unterschiedlicher Schichtsysteme auf das Krebsrisiko besser zu bestimmen.

1.2 English summary

Introduction

In industrialized countries, about 15-20% of the working population are involved in night working regimens. The International Agency for Research on Cancer (IARC) classified " shift-work that involves circadian disruption" as probably carcinogenic to humans in 2007 (IARC 2010). The rationale for this decision was summarized by Straif et al. (Straif et al. 2007). The IARC describes that, while there is sufficient evidence for the carcinogenicity of chronodisruption from animal studies, the epidemiological evidence is limited. Epidemiological studies include large cohort studies of nurses and flight attendants, and the best evidence exists for breast cancer. Recent results suggest that chronodisruption may cause cancer in men, especially prostate cancer. However, the evidence is still limited.

Material and Methods

We conducted an epidemiological cohort study to investigate the incidence of cancer in male production staff employed at the BASF SE Ludwigshafen production site. For several years, the Medical Service of the BASF has intensively investigated the health of this cohort of 14128 employees working in shifts and 17218 day workers. Since 1995, information on potential confounders such as age, smoking status, job level and job duration is available electronically. Cancer cases in the sub-cohort of employees living in Rhineland-Palatinate in the period 2000-2009 were determined by record linkage to the Cancer Registry of Rhineland-Palatinate. We compared the incidence of cancer in the cohort with that of the Rhineland-Palatinate population using standardized incidence ratios. We compared the cancer incidence risk in shift workers with that of day workers using Cox regression.

Results

In the observation period, 518 and 555 incident cases of cancer were observed (excluding non-melanoma skin tumors) in rotating shift workers and day workers, respectively, including 146 and 191 prostate cancer cases. The incidence of cancer in the total cohort does not greatly differ from that in the general population (SIR = 1.08 and 0.94). However, the incidence of prostate cancer was higher (SIR = 1.44 and 1.51). Compared to day workers, shift workers had no increased risk of cancer overall (HR = 1.08; 95% CI: 0.93-1.26) or prostate cancer (HR = 0.96, 95% CI: 0.73-1.25), but a non-significantly increased risk of non-Hodgkin's lymphomas and leukemias, based on few cases. The results remain qualitatively the same when assuming different latency periods for cancer induction.

Discussion

In this cohort, no increased risk for the incidence of cancer overall or prostate cancer for workers in a rotating shift system was observed compared to day workers. Further research is needed to better determine the impact of individual chronotype, human metabolism and different shift work schedules on cancer risk.

2 Problemstellung

Etwa 15-20% der Erwerbsbevölkerung in den Industrieländern arbeiten in Schicht. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) hat 2007 „Schichtarbeit mit Chronodisruption“ in Kategorie 2a (wahrscheinlich krebserzeugend für den Menschen) eingestuft. Die Grundlage der Entscheidung wurde in Lancet Oncology zusammenfassend dargestellt (Straif et al. 2007). Die entsprechende IARC-Monographie erschien Ende des Jahres 2010 (IARC 2010).

In dieser Zusammenfassung wird argumentiert, dass tierexperimentelle Studien die Kanzerogenität von Chronodisruption ausreichend belegen („sufficient evidence“), während die Evidenz durch epidemiologische Studien nur eingeschränkt vorhanden ist („limited evidence“). Epidemiologische Studien umfassen Kohortenstudien bei Krankenschwestern und Flugpersonal. Einige neuere Ergebnisse legen nahe, dass Chronodisruption auch bei Männern Krebs, insbesondere Prostatakarzinome, verursachen könnte. Hierüber liegen jedoch bisher fast keine epidemiologischen Studien vor.

Wie in der IARC Monographie ausgeführt wird, sind bisher nur wenige epidemiologische Studien vorhanden, die die Einstufung als wahrscheinlich krebserzeugend bestätigen. Mit der vorliegenden Studie wurde die Hypothese einer erhöhten Krebsinzidenz bei Schichtarbeitern näher untersucht.

3 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Entscheidung der IARC beruht einerseits auf Belegen aus 20 tierexperimentellen Studien („sufficient evidence“), andererseits auf begrenzter Evidenz aus den bis 2007 von der IARC ausgewerteten acht epidemiologischen Studien bezüglich des Risikos für Brustkrebs („limited evidence“) (IARC 2010). Sechs von acht epidemiologischen Studien aus verschiedenen Regionen der Welt, vor allem zwei unabhängige Kohortenstudien an Krankenschwestern, zeigten ein mäßig erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei Frauen, die langjährig in der Nacht im Schichtdienst tätig waren im Vergleich zu anderen, die nicht im Schichtdienst beschäftigt waren. Einschränkend ist zu den von der IARC beigezogenen Studien festzustellen, dass die jeweils für die statistischen Vergleiche angenommenen Expositionsdefinitionen und -dauern sich teilweise erheblich unterscheiden. Zwischenzeitlich erschienene Studien zu Brustkrebs können die Ergebnisse der IARC nicht bekräftigen (Pesch et al. 2010; Pronk et al. 2010). Unsere eigene Literaturrecherche umfasst neben Originalarbeiten auch eine systematische Suche in der Datenbank PubMed nach epidemiologischen Publikationen zu Krebs im Zusammenhang mit zirkadianen Rhythmusstörungen oder Schichtarbeit. Aus mechanistischer Sicht werden für eine die Krebsentstehung oder eine hormonell vermittelte Begünstigung von Krebswachstum durch nächtliche Lichtexposition und Störung der zirkadianen Rhythmik angeführt, wofür die folgenden Argumente sprechen:

- Der lichtgesteuerte suprachiasmatische Nucleus (SCN) ist der Taktgeber für fast alle Körperzellen und -organe (Meijer et al. 1986; Ding et al. 1994)
- (Nächtliche) Lichtexposition führt zur Suppression der Melatoninproduktion (Reiter und Richardson 1992; Brainard et al. 1997; Jasser et al. 2006)
- Melatonin hat unter anderem antioxidative Eigenschaften und wirkt in verschiedenen in-vitro Systemen und Tierversuchen hemmend auf das Tumorzellwachstum (Blask et al. 2002; Reiter 2004; Blask et al. 2005b; Blask et al. 2005a; Chen-Goodspeed und Lee 2007).
- Menschliche Brust- und Endometriumkrebszellen weisen eine Inhibition des mit dem Zirkadianrhythmus assoziierten Period gene (Per2) auf (Chen et al. 2005; Fu et al. 2002; You et al. 2005).
- Schlafentzug (Petrovsky 2001; Dimitrov et al. 2004) beeinflusst die Hormone der hypothalamisch-hypophysären Achse und führt bei Menschen zu einer verminderten Immunreaktion (auch durch Störung der physiologischerweise nachts ablaufenden zellulären Reparaturmechanismen) (Guerrero und Reiter 2002; Carrillo-Vico et al. 2005).

Wie von der IARC berichtet, zeigen mehrere Tierstudien eine erhöhte Tumorfrequenz nach (unterschiedlich charakterisierter) Lichtexposition während der Nacht oder zirkadiane Disruption durch Zeitverschiebung (Filipski et al. 2002; Filipski et al. 2004; Filipski et al. 2005; Filipski et al. 2006). In anderen Versuchen führte eine Suppression der nächtlichen Melatoninsekretion oder eine operative Entfernung der Glandula pinealis oder der suprachiasmatischen Nuclei (SCN) zu einer erhöhten Tumorfrequenz (Tamarkin et al. 1981; Blask et al. 1991; Blask et al. 2005b; Blask et al. 2005a). Die Ausschaltung des Period gene (Per2) führt bei Mäusen zu verstärkter Tumorpromotion (Yang et al. 2009b; Yang et al. 2009a). Die IARC schließt daraus, dass die

kanzerogene Wirkung einer Störung des Schlaf-Wachrhythmus somit im Tiermodell (Mäuse und Ratten) als belegt angesehen werden kann.

Die Übertragbarkeit der Erklärungsmechanismen auf Menschen, insbesondere dass eine Veränderung des Melatoninspiegels das Risiko für eine Krebserkrankung, vor allem hormonabhängige Krebserkrankung, erhöhen könnte, ist allerdings nicht belegt.

Bislang gibt es wenige Studien, die valide Hinweise auf Krebs durch Schichtarbeit bei Männern geben. Seit der IARC-Publikation sind lediglich zwei neue Publikationen mit Informationen zum Prostatakrebsrisiko hinzugekommen (Kubo et al. 2011; Pukkala et al. 2009). Weitere Studien, die in der Monographie der International Agency for Research on Cancer (IARC) noch nicht eingeschlossen werden konnten, werden in drei jüngeren Übersichtsarbeiten genannt (Yong und Nasterlack 2012; Sigurdardottir et al. 2012; Wang et al. 2011).

Die publizierten Studien zum Krebsrisiko bei Männern beruhen vorwiegend auf Piloten (Band et al. 1996; Gundestrup und Storm 1999; Haldorsen et al. 2000; Rafnsson et al. 2000; Hammar et al. 2002; Pukkala et al. 2002; Pukkala et al. 2003; Irvine und Davies 1999; Ballard et al. 2002; Zeeb et al. 2002; Paridou et al. 2003; Blettner et al. 2003) und Flugbegleitern (Pukkala et al. 1995; Haldorsen et al. 2001; Linnertsjo et al. 2003; Ballard et al. 2002; Paridou et al. 2003). Lediglich eine davon (Band et al. 1996) fand ein signifikant erhöhtes Risiko für Prostatakrebs (SIR = 1,87; 90% KI 1,38-2,49) bei Piloten. Eine Publikation analysiert den Abgleich von Daten des Bevölkerungszensus nordischer Länder mit Krebsregistern und einer Job-Expositions-Matrix zur Wahrscheinlichkeit für Schichtarbeit pro Berufskategorie (Pukkala et al. 2009). Drei Studien haben den Zusammenhang bei Schichtarbeitern direkt untersucht (Kubo et al. 2006; Conlon et al. 2007; Schwartzbaum et al. 2007).

Flugpersonal kommerzieller Luftfahrtunternehmen ist ionisierender Strahlung kosmischen Ursprungs exponiert. Viele der Studien zu Flugpersonal legen daher einen Schwerpunkt auf ionisierende Strahlung und Krebs. Da nur in einigen wenigen Studien individuelle Aufzeichnungen über Flüge und Einsatzzeiten zur Verfügung stehen, sind Job-Expositions-Matrizen mit Strahlendosisraten zur Verwendung mit vorhandenen Aufzeichnungen erstellt worden. Einzig in der US-amerikanischen Kohorte von (ehemaligen) PanAm-Beschäftigten sind zwei Maße für zirkadiane Rhythmusstörungen untersucht worden, nämlich die Anzahl überflogener Zeitzonen und die Arbeitszeit während normaler Schlafenszeiten (Grajewski et al. 2011; Waters et al. 2009). Diese Maße sind bisher jedoch nicht für die Analyse der PanAm-Daten eingesetzt worden. Da viele berufliche Expositionen von Flugpersonal, wie die Beschäftigungsdauer, die Anzahl der Flugstunden, die geschätzte Strahlenexposition und wahrscheinlich auch andere Expositionsmaße, hoch korreliert sind (Hammer et al. 2000), ist eine Interpretation der Ergebnisse von Flugpersonal-Studien generell schwierig. Zum Prostatakrebsrisiko wird in der jüngsten gepoolten Auswertung zur Mortalität in 10 Kohorten von insgesamt 36.816 Piloten und 12.288 männlichen Flugbegleitern ein nichtsignifikant erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome bei Piloten ($n = 114$; SMR = 1,23; 95%-KI: 0,98-1,53) und ein nichtsignifikant erniedrigtes Risiko bei Flugbegleitern ($n = 17$; SMR = 0,75; 95%-KI: 0,40-1,29) beobachtet (Hammer et al. 2014a). In gepoolten Auswertungen von Kohortenstudien zur Krebsinzidenz in nordischen Ländern, deren Kohorten Teil der erwähnten Mortalitäts-Auswertungen waren, wurde bei Piloten ein leicht erhöhtes Risiko auf Basis von 64 Fällen beobachtet (SIR = 1,21; 95%-KI: 0,93-1,54), ebenso bei Flugbegleitern ($n = 24$; SIR = 1,11; 95%-KI: 0,71-1,65) (Pukkala et al. 2003; Pukkala et al.

2012). Über Dosis-Wirkungs-Beziehung und den Zusammenhang mit zirkadianen Rhythmusstörungen können diese Studien bisher nichts aussagen.

Die Kooperation Nordic Occupational Cancer Study (NOCCA) stellt einen Datensatz zusammen, der auf dem periodischen nationalen Zensus der nordeuropäischen Länder und einem Abgleich mit den nationalen Krebsregistern und anderen Registern basiert. Dieser Datensatz steht interessierten Forschern nach Antrag zur Verfügung. Eingeschlossen wurden alle (ca. 15 Millionen) Personen im Alter von mindestens 30 Jahren. Im Beobachtungszeitraum bis 2005 wurden 339.973 Fälle von Prostatakrebs und 2.336 Fälle von Brustkrebs bei Männern beobachtet (Pukkala et al. 2009). Der Schichtarbeits-Status wurde nicht erfasst. Die Autoren stellen Hinweise darauf fest, dass Frauen in Berufen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für Schichtarbeit die höchsten standardisierten Inzidenzraten (SIR) für Brustkrebs haben, ohne jedoch anzugeben, welche Berufe es sind. Für Prostatakrebs war keine solche Aussage möglich. Genauere Aussagen sind trotz der Größe der Studie kaum möglich, da nur Angaben zu 53 groben Berufskategorien vorliegen.

Eine schwedische Studie in einer Stichprobe der Bevölkerung, die am Bevölkerungszensus 1960 und 1970 teilgenommen hatte, verwendete Informationen zu Schichtarbeit von 46.438 persönlich interviewten Personen um eine Job-Expositions-Matrix des Anteils der Schichtarbeiter pro Berufsbezeichnung und Industrie zu erstellen (Schwartzbaum et al. 2007). Alle Personen in einer Job-Kategorie, in der mehr als 40% aller Personen in Schicht arbeiten, wurden als Schichtarbeiter kategorisiert. Es wurde weder für Krebs insgesamt (SIR = 1,02; 95% KI 1,00-1,05) noch für Prostatakrebs (SIR = 1,04; 95% KI 0,99-1,10) ein erhöhtes Risiko gefunden. Die Verwendung einer groben Kategorisierung auf Basis einer Job-Expositions-Matrix erlaubt in dieser Studie nicht, trotz ihrer Größe, weitere Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Schichtarbeit und Prostatakrebs abzuleiten.

Kubo et al. berichteten ein signifikant erhöhtes Risiko für Prostatakrebs (RR = 3,0; 95% KI 1,2-7,7) unter japanischen Industriearbeitern in Wechselschicht (Kubo et al. 2006). Ihre Kohorte ist eine Teilkohorte der prospektiven Kohortenstudie Japan Collaborative Cohort Study, in der 24 Institutionen (Ohno und Tamakoshi 2001) die Teilnehmer schriftlich nach demographischen Faktoren sowie Arbeits- und Lebensstilfaktoren befragten. In einer weiteren Studie (Kubo et al. 2011) wurden die Daten einer historischen Kohorte von Industriearbeitern von 4.995 Männern im Alter von 49 bis 65 Jahren ausgewertet, die seit 2006 regelmäßig an Prostatakrebs-Früherkennungsuntersuchungen teilgenommen hatten (und somit inzidente Krebsfälle erkannt werden konnten). Unter den 4.168 Tagarbeitern wurden 13 Fälle von Prostatakrebs, unter den 827 Arbeitern, die mindestens 80% ihres Berufslebens in einem 3-Schichten-System gearbeitet hatten, wurden 4 Fälle von Prostatakrebs beobachtet. Alle Schichtarbeiter waren in einem rückwärts-rotierenden 3-Schicht-System beschäftigt. Auf Basis dieser Daten wurde ein für Alter, Body-Mass-Index, Alkoholkonsum, sportliche Betätigung und Familienstand adjustiertes relatives Risiko (RR) von 1,95 (95%-Konfidenzintervall (KI): 0,57 - 5,68) beobachtet. Das entsprechende, nur für das Alter adjustierte RR betrug 1,56 (95%-KI: 0,15 - 4,80). Die geringe Fallzahl wird durch das kurze Follow-up, das nicht über das 65. Lebensjahr hinausging, mitbedingt. Der Ausschluss von insgesamt 3.313 Personen, darunter 1.546, die nicht regelmäßig an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen teilgenommen hatten, könnte zu einer Verzerrung der Studienergebnisse geführt haben. Hierzu äußern sich die Autoren nicht. Die Studie basiert im Gegensatz zur

ersten Studie auf Betriebsunterlagen zur Schichtarbeit und Daten der jährlichen Gesundheitsuntersuchungen, und damit auf einer objektiven Grundlage. Das einheitliche Gesundheitssystem für alle Arbeiter gewährleistet weiterhin, dass Confounding durch den sozio-ökonomischen Status ausgeschlossen werden kann.

Aus einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie, wurden 760 im Zeitraum 1995-1998 diagnostizierte Fälle und 1.632 Kontrollen schriftlich nach Tätigkeiten in Wechselschicht befragt. Bei Personen, die Vollzeit in Wechselschicht gearbeitet hatten, wurde ein erhöhtes Risiko für Prostatakrebs (OR = 1,19; 95% KI 1,00-1,42) beobachtet (Conlon et al. 2007). Eine Dosis-Wirkungsbeziehung mit der Dauer der Schichtarbeit war nicht erkennbar ($p = 0,42$). Nach Beendigung der Schichtarbeit fällt das Risiko nicht-signifikant ($p = 0,16$). Aufgrund der knappen Darstellung der Studie, in der Schichtarbeit nur ein abgefragter Risikofaktor unter vielen war, ist die Interpretation der Ergebnisse schwierig.

Die hier beschriebenen Studien verwenden keine konsistente Definition von Schichtarbeit und beschränkten sich auf wenige homogene Berufsgruppen (Krankenschwestern, fliegendes Personal), die bezüglich zahlreicher potentieller Risikofaktoren nicht repräsentativ für andere Beschäftigte sind. Für Prostatakrebs fallen unterschiedliche Risiken zwischen Piloten (erhöht) und männlichen Flugbegleitern (nicht erhöht) auf. In diesen Studien wurden potentielle Einflüsse der Höhenstrahlung und des elektromagnetischen Feldes und des Lebensstils (insbesondere Alkoholkonsum, Rauchen, etc.) nicht ausreichend berücksichtigt. Auch die wenigen bislang vorliegenden Studien aus der Industrie weisen Defizite auf und sind weder zur Bestätigung noch zur Entkräftung des Zusammenhangs geeignet. Erst recht sind Aussagen zur Latenzzeit zwischen der Exposition und der Entstehung von Krebs derzeit kaum möglich. Vor diesem Hintergrund sind weitere Studien in ausreichend großen und gut definierten Kollektiven dringend erforderlich.

4 Forschungsziel

Die BASF-Schichtkohorte ist ein gut dokumentiertes Kollektiv mit 14.128 Mitarbeitern im Schichtbetrieb und 17.218 Tagarbeitern. In einer Analyse der Daten des medizinischen Dienstes der BASF zur dieser Kohorte wurde ein niedrigeres Krebsrisiko der Schichtarbeiter im Vergleich zu Tagarbeitern (RR = 0,76; 95% CI: 0,60-0,96) beobachtet (Oberlinner et al. 2009). Die Daten des medizinischen Dienstes sind aber nicht vollzählig und gründen sich vorwiegend auf Erkrankungen, die während der aktiven Zeit der Mitarbeiter aufgetreten sind.

Ziel des Vorhabens war eine epidemiologische Kohortenstudie zur Untersuchung der Krebsinzidenz bei männlichen Produktionsmitarbeitern das BASF SE am Standort Ludwigshafen durch einen Abgleich der Kohorte mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz.

Die Hauptfragestellung der Studie war der Vergleich der Krebsinzidenz bei Schicht- und Tagarbeitern. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob es spezifische Krebsarten gibt, deren Inzidenz unter Schichtarbeitern höher als unter Tagarbeitern ist, und, ob Schichtarbeiter im Vergleich zu Tagarbeitern ein erhöhtes Risiko haben, an hormonabhängigen Krebsarten, insbesondere Prostatakrebs, zu erkranken.

5 Methodik

5.1 Die BASF-Kohorte

Die ursprüngliche Kohorte umfasst alle männlichen Produktionsmitarbeiter, die zwischen 01.01.1995 und 31.12.2005 bei der BASF in Ludwigshafen mindestens ein Jahr lang beschäftigt waren. Sie umfasst 14.128 Schichtarbeiter und eine Referenzgruppe von 17.218 Arbeitern ohne Schichtarbeit (im Folgenden „Tagarbeiter“ genannt) (Tabelle 1) (Oberlinner et al. 2009; Ott et al. 2009). Die Sterblichkeit an Krebs und anderen Ursachen im Zeitraum 2000-2009 wurde in anderen Studien bereits ausführlich dargestellt (Yong et al. 2013a; Yong et al. 2013b; Yong et al. 2013c).

Der Medizinische Dienst der BASF hat die hier ausgewertete Kohorte bereits zusammengestellt. Er hat Zugriff auf alle relevanten Betriebsdaten zur Fortschreibung der Kohorte wie Zugänge und Abgänge und individuelle Beschäftigungsdaten (Produktionsstätte, Schichtarbeit). Der Medizinische Dienst erhebt außerdem im Rahmen regelmäßiger Untersuchungen die im Folgenden beschriebenen Gesundheitsdaten. Weiterhin ermittelt der Medizinische Dienst den Vitalstatus (lebend / verstorben), und auch die letzte Wohnadresse der Kohortenmitglieder ist bekannt. Diese Daten werden für die Recherche von Krebserkrankungen benötigt.

Der Beobachtungszeitraum der Kohorte erstreckt sich in dieser Studie vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2009 (vgl. Abschnitt 5.2.6.1). Für diese Studie wurde die Kohorte folglich um alle Personen reduziert, die vor dem 01.01.2000 bereits verstorben waren. Weil ein Abgleich nur mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz möglich war, beschränkt sich die Kohorte weiterhin auf Personen, die zum Stichtag 01.01.2000 in Rheinland-Pfalz wohnhaft waren.

Im Oktober 2008 wohnten etwa 90% der Studienpopulation in Rheinland-Pfalz. Auch für nicht mehr aktive Beschäftigte liegen innerhalb der BASF Informationen zur aktuellen Anschrift und dem Vitalstatus vor.

Die Beschäftigung in Schichtarbeit oder Tagarbeit zum Stichtatum 01.01.1995, bzw. beim Eintritt in die Kohorte nach dem 01.01.1995, ist für alle Beschäftigten bekannt. Dieser Status wird in dieser Studie als konstant angenommen, denn Wechsel von Tag- zu Schichtarbeit oder umgekehrt finden selten statt.

Tabelle 1: Altersverteilung der Kohorte zum Stichtag 1.1.2000

Alter	Anzahl Beschäftigte	
	Tagschicht	Wechselschicht
20-24	1574	1028
25-29	1677	1314
30-34	2640	2180
35-39	2722	2661
40-44	2360	1953
45-49	1956	1597
50-54	1476	1209
55-59	2185	1394
60-64	576	721
65-69	52	71
Summe	17218	14128

5.1.1 Schichtsysteme

Zwei Formen schnell vorwärts rotierender 12-Stunden-Schichtpläne sind für den Standort Ludwigshafen zugelassen. Die ältere Form, als 3x12 bezeichnet, wurde mehr als fünf Jahrzehnte im Unternehmen eingesetzt, während das 4x12-Schichtsystem 1992 als Alternative eingeführt wurde. Beides sind vorwärts rotierende Schichtpläne.

Der 3x12-Schichtplan beginnt mit einer 12-Stunden-Tagschicht (06.00 Uhr bis 18.00 Uhr), 24 Stunden später gefolgt von einer 12-Stunden-Nachtschicht (18.00 Uhr bis 06.00 Uhr). Nach einem freien Tag kehrt der Arbeitnehmer in die Tagschicht zurück. In diesem Schichtplan gibt es 39 Urlaubstage und weitere 57 Freischichten pro Jahr. Das neuere 4x12-Schichtsystem folgt dem gleichen Muster, außer dass es 2 freie Tage zwischen der Nachtschicht und der nächsten Tagschicht gibt. Dagegen gibt es nur 33 Urlaubstage und 4 zusätzliche Freischichten pro Jahr. In beiden Schichtsystemen beträgt die jährliche Gesamtarbeitszeit 1.950 Stunden. Überstunden werden durch zusätzliche Freizeit ausgeglichen.

Während im Jahr 1995 die Mehrheit der Schichtarbeiter noch im 3x12-Schichtsystem arbeitete, verschob sich das Verhältnis zugunsten des 4x12-Systems, so dass die überwiegende Mehrheit der Schichtarbeiter heute im 4x12-Schichtsystem arbeitet. Der Wechsel vom 3x12- auf das 4x12-Schichtsystem wurde in den Produktionsbetrieben jeweils per Mehrheitsentscheid der Beschäftigten beschlossen. Ein Vergleich beider Schichtsysteme hinsichtlich eines möglichen differenziellen Effekts auf das Krebsgeschehens der Arbeiter ist vor diesem Hintergrund nicht praktikabel.

5.1.2 Maßnahmen zur Gesundheitsvorsorge

Vor der Aufnahme einer Tätigkeit in Schichtarbeit werden die Mitarbeiter arbeitsmedizinisch untersucht. Die Untersuchungen beinhalten Spirometrie, Elektrokardiogramm, Laboruntersuchungen und eine körperliche Untersuchung. Auf Basis dieser Untersuchungen können Arbeitsmediziner eine Empfehlung für den Schichtdienst aussprechen, die aber für die Arbeitnehmer keinen bindenden Charakter hat. Insbesondere einige Diagnosen, wie Epilepsie, Asthma, kurz zurückliegender Myokardinfarkt, starker Bluthochdruck, Herzinsuffizienz und unter Behandlung befindliche Tumore konnten zu einer Empfehlung gegen Schichtarbeit führen.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen für Schichtarbeiter werden, wie gesetzlich vorgeschrieben, alle drei Jahre, ab dem Alter von 50 Jahren jährlich, durchgeführt. Allerdings erhalten die meisten Tagarbeiter unseres Kollektivs ebenfalls regelmäßige Untersuchungsangebote aus anderen Anlässen (z. B. Atemschutztauglichkeit, Fahr- und Steuertätigkeit, etc.), so dass ein spezifischer diagnostischer Bias zwischen den beiden Teilkohorten hieraus nicht resultiert. Die jeweiligen Untersuchungsangebote sind auch nicht auf spezielle Krebsfrüherkennung hin ausgelegt, insbesondere findet kein regelhaftes PSA-Screening statt.

Nur ein geringer Anteil der Kohorte erhält regelmäßig spezielle Angebote an Krebsfrüherkennungsuntersuchungen nach den berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen G 1.2 „Asbest“ (regelmäßig alle 36 Monate) und G 33 „aromatische Amine“ (erste Nachuntersuchung nach 6 Monaten, weitere Nachuntersuchungen alle 12 Monate). Diese verteilen sich im ersteren Fall mehrheitlich auf die Tagarbeiter, im letzteren Fall annähernd gleich auf beide Teilkohorten. Da bei den für G 1.2 relevanten Krebsarten Bronchial-Ca und Mesotheliom der zeitliche Abstand zwischen erster radiologischer Detektierbarkeit und klinischer Manifestation bzw. Tod in der Regel sehr kurz ist, kann diese Ungleichverteilung angesichts der in dieser Studie vorgesehenen Beobachtungsdauer nicht zu einer nennenswerten Verzerrung führen. Die Untersuchungen werden unabhängig von Alter und Schichtstatus angeboten.

Schließlich bietet die Abteilung Arbeitsmedizin der BASF Präventionsmaßnahmen an, wie z. B. Programme zur Prävention von Übergewicht, Diagnose und Eradikation von Infektionen mit *Helicobacter pylori*, und die Früherkennung chronischer Krankheiten in einem Stadium, in dem Interventionen am effektivsten sind. Alle Maßnahmen werden Schichtarbeitern und Tagarbeitern gleichermaßen angeboten, so dass auch hierdurch keine Verzerrung, insbesondere auch keine höheren Krebs-Detektionsraten, allein aufgrund der Zugehörigkeit zu einer der Teilkohorten zu erwarten sind.

5.2 Methoden

5.2.1 Risikofaktoren und potentielle Confounder

Risikofaktoren für die Krebsentstehung können in einer Studie nur dann als Confounder wirken, wenn sie zwischen den Studiengruppen (Expositionsgruppen) ungleich verteilt sind. Dies ist für die meisten der hier betrachteten Faktoren nicht anzunehmen.

Für eine Vielzahl von Krebsarten stellt das Zigarettenrauchen den stärksten außerberuflichen Risikofaktor dar. Eine Adjustierung für diesen Faktor ist in der vorliegenden Studie erforderlich.

Für den im Zusammenhang mit unserer Fragestellung besonders interessanten Prostatakrebs gelten bislang nur wenige Risikofaktoren als gesichert. Dem Alter und einer familiären Prädisposition kommt hierbei die größte Bedeutung zu (Lichtenstein et al. 2000). Andere Einflussfaktoren werden aufgrund früherer Studien vermutet, wie z. B. Ernährung (Tan et al. 2010), Rauchen (Zu und Giovannucci 2009; Huncharek et al. 2010), körperliche Aktivität (Sea et al. 2009), Gewicht (Parsons et al. 2009; Wei et al. 2010), Infektionskrankheiten und die regelmäßige Einnahme nichtsteroidaler Entzündungshemmer (Signorello und Adami 2002; Platz und Giovannucci 2006). Die Befunde zu beruflichen Risikofaktoren sind inkonsistent (Parent und Siemiatycki 2001; Bostwick et al. 2004).

5.2.2 Erhebung der Exposition

Die relevanten Beschäftigungsdaten erhebt der medizinische Dienst der BASF für alle Kohortenmitglieder. Der Schichtstatus der einzelnen Kohortenmitglieder wird seit 1995 in der AMEDIS-Datenbank des medizinischen Dienstes aufgezeichnet. Da die Personaldaten vor 1995 nicht elektronisch abfragbar sind, wurde der Schichtstatus zum Stichdatum 01.01.1995 initial erhoben. Erfahrungsgemäß sind Wechsel zwischen Schicht- und Tagarbeit in der BASF selten, so dass der Schichtstatus in dieser Studie als konstant angenommen wird. Daher wird in den vorliegenden Auswertungen der 1995 erfasste Schichtstatus verwendet. Ein möglicher Wechsel sowohl vor 1995 als auch ab 1995 wurde nicht berücksichtigt.

Die Validität der Expositionserfassung ist eine wichtige Voraussetzung für belastbare Schlussfolgerungen in epidemiologischen Studien. Im Rahmen des Projekts wurden die Fehlerraten eines möglichen Wechsels abgeschätzt. Die Missklassifikation des Schichtstatus sowie die Fehlerraten der Expositionsdauer, wie im nächsten Abschnitt beschrieben, wurden quantifiziert, um eine Grundlage für Sensitivitätsanalysen zu erhalten.

5.2.3 Zusätzliche Prüfung des Schichtstatus

Bereits im Vorfeld zu der hier beschriebenen Studie wurde eine Schätzung des Anteils der Wechsler zwischen Schicht- und Tagarbeit vorgenommen. Mit dieser Schätzung wurde die vereinfachende Annahme gerechtfertigt, der Schichtstatus sei in der vorliegenden Studie konstant. In der 2006-2007 gezogenen repräsentativen Stichprobe gegenwärtiger Schicht- und Tagarbeiter wurde der Schichtstatus mit dem in der Studie definierten Schichtstatus verglichen. In diesem Zeitraum haben 4% (24 / 597) der Schichtarbeiter zu Tagarbeit gewechselt, und 1% (4 / 324) der Tagarbeiter zu Schichtarbeit. Das Kappa-Maß für die Übereinstimmung ist 93%.

Tabelle 2: Wechsel des Schichtstatus zwischen 1995 und 2006 in einer Stichprobe

Schichtstatus 1995	Schichtstatus 2006		Σ
	Tag	Schicht	
Tag	320	4	324
Schicht	24	573	597
Σ	344	577	921

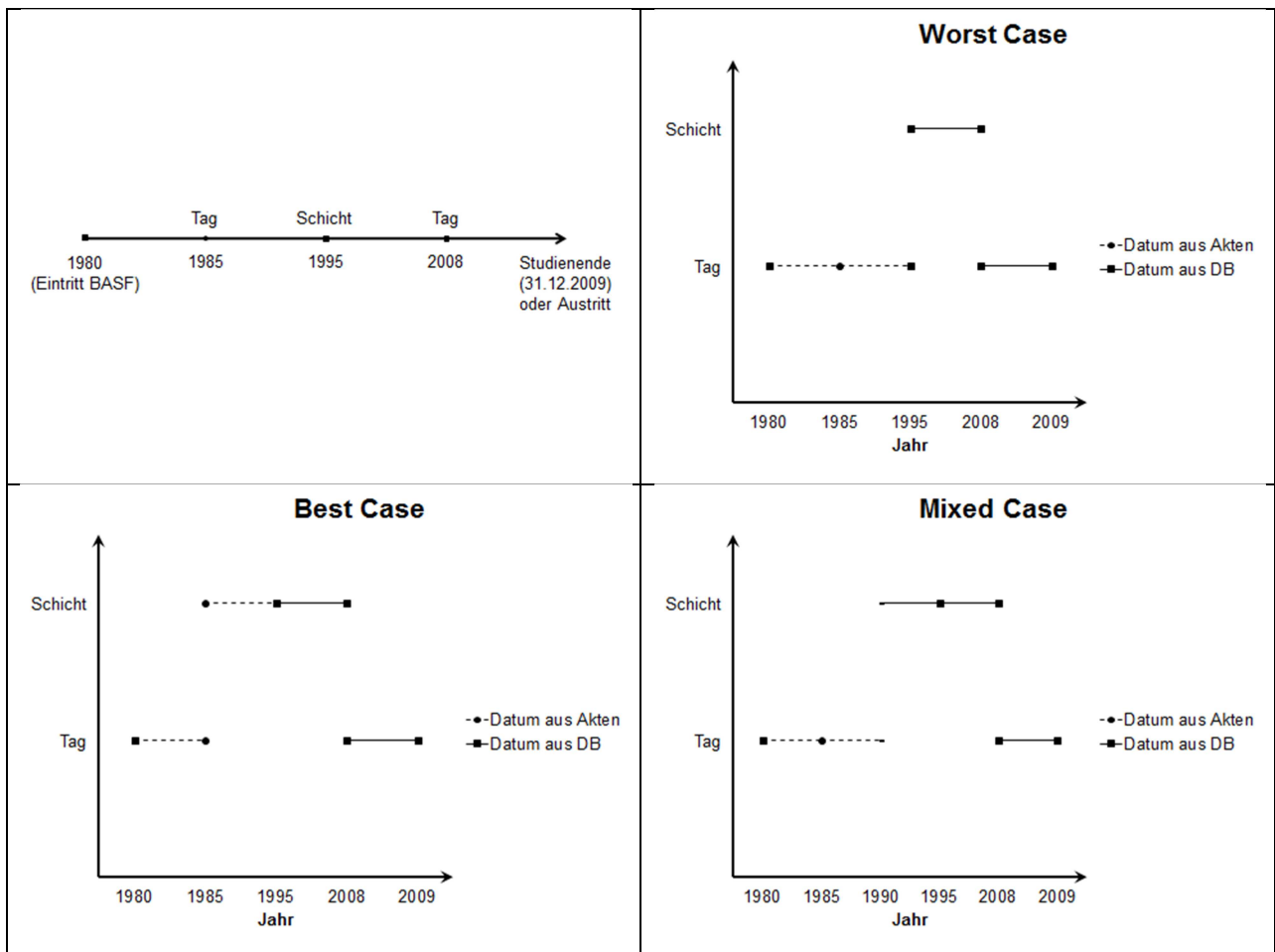
Um die Größenordnung der möglichen Missklassifikation der Schichtzuordnung und die Fehlabschätzung der Expositionsdauer genauer zu prüfen, wurde im hier beschriebenen Forschungsvorhaben eine geschichtete Zufallsstichprobe von 300 Arbeitern aus der Kohorte gezogen, mit einem Verhältnis von 2:1 zwischen der aktuellen Schicht- und Tag-Kohorte. Die Kohorten wurden zunächst nach Quartilen der Berufsdauer stratifiziert. Innerhalb der Strata wurde eine einfache Zufallsstichprobe gezogen, d.h. aus jedem Stratum wurden 50 Personen aus der Schicht- und 25 aus der Tagarbeitsgruppe ausgewählt. Die Jobhistorie dieser Personen wurde für den Zeitraum vor 1995 aus den alten Gesundheitsakten und nach 1995 anhand der internen Datenbank vollständig geprüft.

Um jegliche Verzerrung zu vermeiden, wurde die ursprünglich definierte Schichtzuordnung bei den Recherchen in den Papierakten maskiert. Wurde ein Dokument gefunden, in dem der

Schichtstatus vermerkt wurde, dann wurde das Erstellungsdatum des Dokuments, die laufende Dokumentnummer und der dokumentierte Schichtstatus in einer Excel-Liste dokumentiert. Alle Akten wurden von zwei erfahrenen Mitarbeiterinnen der Abteilung unabhängig durchgesehen und eingegeben. Diskrepante Angaben wurden von einem medizinischen Dokumentar überprüft. Nach der vollständigen Prüfung wurde der angenommene Schichtstatus demaskiert.

Eine getrennte Fehlerabschätzung zur Schichtzuordnung und Expositionsdauer wurde je nach Datenquelle, nämlich Aktenarchiv (Beschäftigung vor 1995) und Datenbank (Beschäftigung nach 1995) durchgeführt. Da das dokumentierte Datum aus den Akten nicht dem tatsächlichen Datum des Wechsels entsprechen musste, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen für die Fehlerabschätzung der Expositionsdauer vor 1995 durchgeführt. Falls zwei nacheinander folgende Dokumente einen unterschiedlichen Schichtstatus dokumentierten, müsste der wahre Zeitpunkt des Wechsels dazwischen liegen. Drei Szenarien wurden dann angenommen. Im „best-case-Szenario“ wurde die kürzeste (1 Tag nach dem Datum des vorangegangenen Dokuments), im „worst-case-Szenario“ die längste (1 Tag vor dem Datum des folgenden Dokuments) und im „mixed-case-Szenario“ die mittlere Dauer als Fehlklassifikation angenommen (Abbildung 1).

Abbildung 1: Fehlerabschätzung zur Schichtzuordnung



5.2.4 Erhebung potentieller Confounder

Der Medizinische Dienst der BASF erhebt Informationen zu wichtigen Expositionen und individuellen Gesundheitsindikatoren der Kohortenmitglieder. Von diesen werden unter Berücksichtigung ihrer voraussichtlichen Relevanz für die Fragestellung, der Verlässlichkeit ihrer Erhebung und der Vollständigkeit im vorliegenden Datensatz die folgenden Angaben in den Auswertedatensatz übernommen:

- Alter (bzw. Altersgruppe),
- Rauchstatus (Raucher / Ex-Raucher / Niemals-Raucher),
- Berufsdauer von Einstellung bis zum Studieneintritt,
- Stellung im Beruf (Fachkraft oder Aufsichtsfunktion / Arbeiter),
- Art der Beschäftigung (Produktion / Instandhaltung / andere),
- Beschäftigungsdauer (als Proxy für berufliche Expositionen und im Hinblick auf den Healthy Worker-Effekt)

Die laufende Erhebung wurde im Rahmen der vorliegenden Studie fortgeführt und die Daten vervollständigt.

5.2.5 Follow-up und Datenschutzkonzept

Inzidente Krebsfälle in der Kohorte wurden über einen Abgleich pseudonymisierter Kohortendaten mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz ermittelt (Krebsinzidenz-Follow-up). Das Krebsregister Baden-Württemberg scheidet für Recherchen aus, da es seine Arbeit erst 2009 aufgenommen hat und erst Ende 2011 flächendeckend arbeitet.

Das Krebsregister Rheinland-Pfalz nahm seine Arbeit im Regelbetrieb im Jahr 1998 auf. Es dokumentiert Tumorfälle von Personen mit Hauptwohnsitz in Rheinland-Pfalz. In der Pilotphase und der Anlaufphase des Registers lag seine Vollzähligkeit noch unter 90%. Im Jahre 2006 lag sie für „Krebs insgesamt“ bei 88% und für die Diagnose „Prostatakarzinom“ bei 87%.

Im Hinblick auf das Follow-up dieser und zukünftiger Kohortenabgleiche hat das Krebsregister ein Datenschutzkonzept erstellt und mit dem Beauftragten für den Datenschutz Rheinland-Pfalz abgestimmt (Anhang B) (Krebsregister Rheinland-Pfalz 2012). Dieses sieht vor, dass das Register vom „Datenhalter“ (hier: BASF) pseudonymisierte Daten aller Kohortenmitglieder erhält, darunter eine Studien-ID und Krebsregister-Kontrollnummern der personenidentifizierenden Merkmale. Das Register übermittelt das Ergebnis des Abgleichs (epidemiologische Daten und „Gesundheitsdaten“ zur Krebsinzidenz, Tumorart und -stadium und Sterbedaten) mit Studien-ID an die „auswertende Stelle“ (hier: IMBEI). Der „Datenhalter“ erhält niemals „Gesundheitsdaten“. In der vorliegenden Studie erhält die BASF keine personenbezogenen Informationen zu Krebsfällen unter den eigenen Mitarbeitern.

Die Identifikation von Personen im Krebsregister Rheinland-Pfalz geschieht mit dem gleichen Verfahren zum stochastischen Record-Linkage, das auch in anderen deutschen Krebsregistern eingesetzt wird (Schmidtman et al. 2009). Personenidentifizierende Merkmale werden, mit Ausnahme der epidemiologischen Daten wie z. B. das Geschlecht oder das Geburtsjahr, nur verschlüsselt in Form von „Kontrollnummern“ gespeichert. Als Folge von Eingabe- oder Übertragungsfehlern können manchmal für eine Person unterschiedliche Angaben vorliegen. Auch dann ist es aber mit gewissen Grenzen möglich, zwei Datensätze zur selben Person als zusam-

mehrfach zugehörig zu erkennen. Das stochastische Record-Linkage-Verfahren bewertet den Grad der Zusammengehörigkeit jedes in Frage kommenden Datensatzpaares mit einem Übereinstimmungsgewicht. In die Berechnung dieses Gewichts geht die Werteverteilung der verwendeten Merkmale ein. Werden passende bestehende Datensätze mit hohem Übereinstimmungsgewicht gefunden, gelten sie als zusammengehörig. Ein niedrigeres Übereinstimmungsgewicht zeigt oft an, dass nicht alle Merkmale übereinstimmen. Eine geschulte Dokumentarin des Krebsregisters entscheidet dann aufgrund der Merkmale, ob die Datensätze zusammengehörig sind. Entsprechend hat das Krebsregister die Qualität der Merkmalsübereinstimmung der gefundenen Krebsfälle als „gut“, „mittel“, und „schlecht“ eingestuft.

5.2.6 Statistische Auswertung

In einem ersten Schritt wurden deskriptive Auswertungen von Tag- und Schichtarbeitern vorgenommen. In den weiteren Schritten wurden die oben beschriebenen Fragestellungen bezüglich der Krebs-Inzidenz mit standardisierten Inzidenz-Ratios (SIR) und Cox-Regressionsmodellen untersucht.

5.2.6.1 Beobachtungszeitraum der Kohortenmitglieder

Der individuelle Beobachtungszeitraum beginnt mit dem 01.01.2000. Er endet mit dem frühesten der folgenden Zeitpunkte: Diagnosedatum der ersten dokumentierten Krebserkrankung, Datum des „lost to follow-up“, Todesdatum oder 31.12.2009. Der Beobachtungszeitraum beginnt im Jahr 2000, weil das Krebsregister Rheinland-Pfalz erst ab dann eine gute Vollständigkeit der Erfassung aufweist.

5.2.6.2 Berechnung von Personenjahren

Personenjahre unter Beobachtung wurden zur Berechnung von SIR und bei Poisson-Regressionsmodellen eingesetzt (siehe unten). Personenjahre wurden für jedes Individuum pro Kalenderjahr in 5-Jahres-Alterskategorien, sowie 5-Jahres-Kategorien der dynamischen Beschäftigungsdauer ohne Latenzzeit und mit Annahme von Latenzzeiten von 5, 10 und 20 Jahren berechnet.

5.2.6.3 Operationalisierung des Expositionsmaßes

Die hier untersuchte Exposition ist einmal die dichotome Variable „jemals in Schicht gearbeitet“ (Ja/Nein). Als weiteres wird die Beschäftigungsdauer in Schichtarbeit genutzt. Sie wird näherungsweise mit der kumulativen Beschäftigungsdauer (in Jahren) gleichgesetzt. Daraus werden zwei Maße verfügbar: die kumulative Beschäftigungsdauer in Schichtarbeit (in Jahren) und die dichotome Variable „jemals in Schicht gearbeitet“ (ja/nein).

5.2.6.4 Latenzzeit

Falls es einen Mechanismus gibt, der die Entstehung von Krebs bei Schichtarbeit begünstigt, muss man davon ausgehen, dass ein solcher Effekt von Schichtarbeit mit einer gewissen Latenz auftritt. In der vorliegenden Studie wurde eine Latenzzeit von 20 Jahren angenommen, wegen der Unsicherheit dieser Annahme wurden aber zusätzlich Sensitivitätsanalysen unter Annahme einer Latenzzeit von 0, 5 und 10 Jahren gemacht.

Die Annahme einer Latenzzeit von 20 Jahren bis zur Krebsentstehung impliziert, dass die letzten 20 Expositionsjahre vor jedem beliebigen Zeitpunkt t nicht zur Krebsentstehung beigetragen haben, so dass Personen mit einer Beschäftigungsdauer unter 20 Jahren nie relevant exponiert waren und entsprechende Personenjahre und Fälle nicht in die Berechnungen eingehen.

In der vorliegenden Studie beginnt der Beobachtungszeitraum nicht mit der ersten Exposition, so dass die Beobachtungszeit nicht mit der Beschäftigungsdauer gleichzusetzen ist. Probanden haben zu Beginn des Beobachtungszeitraums in der Regel bereits über 20 Jahre gearbeitet und haben eine Latenzzeit-bereinigte Beschäftigungsdauer größer Null.

5.2.6.5 Endpunkte

Die betrachteten Endpunkte sind alle Krebsentitäten außer „nicht-melanomatöse Hautkrebs“, nach Gruppen von Codes der International Classification of Diseases, zehnte Fassung (ICD-10). Für die Berechnung einer standardisierten Inzidenzrate (SIR) werden nur solche Krebsentitäten berücksichtigt, die über einen relevanten Zeitraum mit einer Vollzähligkeit von mindestens 80% im Krebsregister Rheinland-Pfalz registriert wurden (siehe Tabelle 16 in Anhang A).

Da die Annahme berechtigt ist, dass Krebsfälle unter den Tagarbeitern und den Schichtarbeitern mit gleicher Wahrscheinlichkeit registriert werden, resultieren durch eine Untererfassung von Krebsfällen durch das Krebsregister keine Fehler beim Vergleich zwischen den Teilkohorten.

5.2.6.6 Deskriptive Auswertungen

Alle erhobenen Merkmale, sowie die Beobachtungszeit (Personenjahre) werden im Ergebnisteil in einer Vergleichstabelle pro Teilkollektiv dargestellt und gegebenenfalls grafisch dargestellt. Die Anzahl der Krebsfälle in den Teilkollektiven wird tabellarisch dargestellt.

5.2.6.7 Externer Vergleich

Für den Vergleich mit der männlichen Bevölkerung von Rheinland-Pfalz stellte das Krebsregister jährliche, in 5-Jahres-Altersklassen unterteilte Inzidenzraten für die in Anhang A aufgeführten Krebsentitäten zur Verfügung. Hier wurde, passend zur Definition des Beobachtungszeitraums der Kohortenmitglieder, nur der erste Tumor jeder Person berücksichtigt. Diese Raten sind um die geschätzte Vollzähligkeit des Registers bereinigt.

5.2.6.8 Beantwortung der Haupt- und Nebenfragestellungen

Die Krebsinzidenz wurde mit Cox-Regressionsmodellen untersucht, unter Berücksichtigung der unter 5.2.4 genannten Confounder. Modelle wurden nur für solche Endpunkte angepasst, für die 10 oder mehr Fälle in der Kohorte beobachtet wurden. Als Zeitachse wurde die Zeit (in Jahren) seit Beginn des individuellen Beobachtungszeitraums gewählt. Als Expositions-Variable wurde, neben dem Schichtstatus, je nach Fragestellung die Beschäftigungsdauer in Schichtarbeit oder ein unter 5.2.6.2 „Berechnung von Personenjahren“ beschriebenes Maß eingesetzt, mit den unter 5.2.6.4 „Latenzzeit“ beschriebenen Annahmen zur Latenzzeit. Als weitere unabhängige Variable werden in allen Modellen verwendet: das Alter bei Beginn des Beobachtungszeitraums und alle anderen regelmäßig erfassten Faktoren, die unter 5.2.4 genannt werden. Als Sensitivitätsanalyse wurde die Krebsinzidenz zusätzlich mit Poisson-Regression auf die gleiche Weise untersucht.

5.2.6.9 A priori-Schätzung der statistischen Power

Tabelle 3: Erwartete inzidente Krebsfälle in der Kohorte, kleinstes nachweisbares relatives Risiko für den Vergleich von Schicht- und Tagarbeitern und kleinste, mit einer statistischen Power von 80% nachweisbare standardisierte Inzidenz-Ratio auf Basis von 12.715 + 15.496 Arbeitern bei einem Follow-up bis 2009

Krebsentität	ICD-10	erwartete inzidente Krebsfälle		RR*	SIR**	
		Tag-schicht	Wechsel-schicht		Tag-schicht	Wechsel-schicht
Krebs insgesamt***		640,6	527,4	1,20	1,10	1,11
Nasen-Rachenraum	C00-C14	35,4	28,7	2,24	1,46	1,52
Ösophagus	C15	13,0	10,6	4,15	1,81	1,91
Darmkrebs: Kolon, Rektosigmoid, Rektum, Anus	C18-C21	93,4	77,3	1,62	1,27	1,30
Larynx	C32	13,4	10,8	4,05	1,80	1,90
Melanom	C43	30,8	25,2	2,38	1,50	1,56
Prostata	C61	150,2	123,5	1,46	1,21	1,24
Hoden	C62	19,4	16,1	3,06	1,64	1,72
Niere und sonstige Harnorgane	C64-C66+C68	31,6	26,0	2,35	1,49	1,55
Harnblase	C67	45,9	38,1	2,01	1,40	1,44
Morbus Hodgkin	C81	4,0	3,3	35,41	2,63	2,85
Leukämien	C91-C95	13,4	11,2	3,99	1,79	1,88
alle anderen Krebsarten		190,1	156,6	1,40	1,19	1,21

* RR: kleinstes nachweisbares relatives Risiko; ** kleinste nachweisbare standardisierte Inzidenz-Ratio *** ohne nicht-melanotische Hauttumore (C44)

6 Ergebnisse

6.1 Abgleich mit dem Krebsregister

Die Gesamtkohorte umfasst 17.218 Tag- und 14.128 Wechselschichtarbeiter. Daraus wurden 1.875 Tag- und 1.427 Wechselschichtarbeiter ausgeschlossen, die am 1.1.2000 nicht in Rheinland-Pfalz wohnten. Weitere zwei Personen wurden ausgeschlossen, weil sie ein identisches Eintritts- und Austrittsdatum hatten. Die Auswertekohorte umfasst damit 15.219 Tag- und 12.609 Wechselschichtarbeiter.

Aufgrund von Zahlendrehern, der Verwendung von Rufnamen, anderer Divergenzen in der Schreibweise von Namen, von Adressen oder ähnlichen Fehlern können zwei Meldungen an das Krebsregister zur selben Person differieren. Mit den gleichen Schwierigkeiten muss bei einem Abgleich von Kohortendaten gerechnet werden. Aus diesem Grund arbeiten Krebsregister in Deutschland mit probabilistischen Verfahren, bei denen Übereinstimmungs-Scores zwischen Personendaten berechnet werden.

Für die vorliegende Studie hat das Krebsregister Rheinland-Pfalz die Scores der Personen aus der Kohorte, die im Krebsregister gefunden wurden, in gut/mittel/schlecht eingeteilt, um einen Eindruck der Qualität der Übereinstimmung zu geben. Insgesamt wurden 1.073 Krebsfälle identifiziert. Bei fast allen Krebsfällen wurde eine gute bis mittlere Übereinstimmung mit den Daten des Krebsregisters festgestellt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Qualität der Übereinstimmung der Personendaten im Krebsregister Rheinland-Pfalz identifizierter Krebsfälle aus der Kohorte mit Bestandsdaten

Match-Qualität	Alle Tumoren	Prostatakarzinome
Gut	1035	322
Mittel	32	12
Schlecht	6	3
Summe	1073	337

6.2 Kohorte

Die Auswertungskohorte umfasst 27.828 Personen, die durchschnittlich 9,7 Jahre beobachtet wurden (insgesamt 270.068 Personenjahre). Unter den Arbeitern in Wechselschicht sind signifikant weniger Fachkräfte oder Personen mit Aufsichtsfunktion als unter Kollegen, die in Tagsschicht arbeiten (Tabelle 5). Die meisten Arbeiter in Wechselschicht (85,9%) werden in der Produktion eingesetzt. Unter ihnen sind wesentlich mehr aktuelle oder Ex-Raucher als bei Tagarbeitern. Das Alter bei Eintritt in den Betrieb von Wechselschicht-Arbeitern (Median: 23 Jahre) ist deutlich höher als bei Tagarbeitern (Median: 17 Jahre), die Beschäftigungsdauer (Median 23 bzw. 29 Jahre) ist entsprechend kürzer. Das Alter bei Beginn und Ende des Follow-up ist dagegen gleich (Tabelle 6).

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 1.073 inzidente Krebsfälle in der Kohorte beobachtet. Von diesen Personen sind bis Ende des Follow-up 274 verstorben. Die häufigsten Krebserkrankungen in der Kohorte waren das Prostatakarzinom (n = 337), Darmkrebs (n = 137), Lun-

genkrebs (n = 85) und Harnblasenkrebs (n = 95) (Tabelle 7). Die Verteilung der T-Stadien beim Prostatakarzinom unterscheidet sich zwischen Tag- und Wechselschicht nicht (χ^2 -Test p = 0,34).

Die Annahme einer Latenzzeit von 20 Jahren bis zur Krebsentstehung impliziert, dass die letzten 20 Expositionsjahre vor jedem beliebigen Zeitpunkt t nicht zur Krebsentstehung beigetragen haben, so dass Fälle unter Personen mit einer Beschäftigungsdauer unter 20 Jahren und entsprechende Personenjahre nicht in die Berechnungen eingehen. Insgesamt reduziert sich die Zahl der Fälle dadurch um lediglich 125, diejenigen der Prostatakrebsfälle um 15, was durch das relativ junge Alter zu erklären ist (Tabelle 8). Aufgrund der geringen Anzahl der Fälle unter Arbeitern mit weniger als 20 Beschäftigungsjahren eignen diese sich nicht als Referenzkategorie für Dosis-Wirkungs-Analysen.

Tabelle 5: Verteilung der Stellung im Beruf, der Art der Beschäftigung, des Rauch- und Vitalstatus sowie der Beschäftigungsdauer

	Tagschicht		Wechselschicht		Summe
	N	%	N	%	N
Personen insgesamt	15219	54,7	12609	45,3	27828
Personenjahre	147892,0		122176,4		270068,4
Stellung im Beruf					
gewerbliche Arbeitnehmer	7367	48,4	10786	85,5	18153
Fachkraft oder Aufsichtsfunktion	7852	51,6	1823	14,5	9675
Art der Beschäftigung					
Instandhaltung	5852	38,5	627	5,0	6479
Andere	7798	51,2	1145	9,1	8943
Produktion	1569	10,3	10837	85,9	12406
Rauchstatus					
(unbekannt)	1706	11,2	55	0,4	1761
Aktueller Raucher	4145	27,2	5350	42,4	9495
Ex-Raucher	4246	27,9	4561	36,2	8807
Niemals-Raucher	5122	33,7	2643	21,0	7765
Vitalstatus					
Krebsfall, verstorben	135	0,9	139	1,1	274
Krebsfall, lebend	420	2,8	379	3,0	799
verstorben	370	2,4	339	2,7	709
zensiert am 31.12.2009	14294	93,9	11752	93,2	26046
Beschäftigungsdauer (in Jahren)					
>0-	55	0,4	77	0,6	132
5-	459	3,0	427	3,4	886
10-	1048	6,9	1521	12,1	2569
15-	1677	11,0	2546	20,2	4223
20-	2730	17,9	2943	23,3	5673
25-	2125	14,0	2217	17,6	4342
30-	2402	15,8	1617	12,8	4019
35-	2065	13,6	797	6,3	2862
40-	1817	11,9	364	2,9	2181
45-	830	5,5	99	0,8	929
50-	11	0,1	1	0,0	12

Tabelle 6: Verteilung von Alter bei Eintritt in den Betrieb, Beobachtungsbeginn und –ende und Beschäftigungsdauer

	Tagschicht			Wechselschicht		
	Q1	Median	Q3	Q1	Median	Q3
Geburtsdatum	1949	1959	1967	1950	1960	1966
Alter bei Eintritt in den Betrieb	15,0	17,0	20,0	18,0	23,0	28,0
Alter bei Beobachtungsbeginn	32,5	40,5	50,5	33,5	39,5	49,5
Alter bei Ende des Follow-up	42,5	50,5	59,5	43,5	49,5	59,5
Beschäftigungsdauer bis Ende des Follow-up	21,0	29,0	36,0	19,0	23,0	30,0

Tabelle 7: Inzidente Krebsfälle in der Kohorte im Beobachtungszeitraum

	ICD-10	Tagschicht	Wechselschicht	Summe
Krebs gesamt*	(ohne C44)	555	518	1073
Mundhöhle und Rachen	C00-C14	21	23	44
Speiseröhre	C15	7	14	21
Magen	C16	16	17	33
Darm	C18-C21	68	69	137
Leber	C22	5	5	10
Gallenblase und Gallenwege	C23-C24	3	3	6
Bauchspeicheldrüse	C25	10	12	22
Kehlkopf	C32	7	7	14
Lunge	C33-C34	39	46	85
Malignes Melanom der Haut	C43	40	27	67
Prostata	C61	191	146	337
T-Stadium 1		7	10	17
T-Stadium 2		126	84	210
T-Stadium 3		39	32	71
T-Stadium 4		5	3	8
T-Stadium x		14	17	31
Hoden	C62	22	16	38
Niere	C64	21	24	45
Harnorgane ohne Harnblase	C64-C66+C68	25	26	51
Harnblase	C67 D09.0 D41.4	46	49	95
Zentrales Nervensystem	C70-C72	6	4	10
Schilddrüse	C73	1	3	4
Morbus Hodgkin	C81	4	1	5
Non-Hodgkin-Lymphome	C82-C85	12	15	27
Leukämien	C91-C95	6	16	22
Andere		26	19	45

* ohne nichtmelanotische Hauttumoren

Tabelle 8: Personenjahre und Krebsfälle nach bisher erreichter Beschäftigungsdauer und Alter

Alter	Bisher erreichte Beschäftigungsdauer*					
	Personenjahre	< 20 Jahre		Personenjahre	≥ 20 Jahre	
		gesamt	Prostata		gesamt	Prostata
15-19	1117,1	0	0	0,0	0	0
20-24	6738,7	1	0	0,0	0	0
25-29	15512,5	10	0	0,0	0	0
30-34	26777,2	24	0	1,0	0	0
35-39	23485,8	17	0	16492,5	18	0
40-44	16102,6	14	1	29346,6	31	1
45-49	9406,8	12	3	29991,6	71	11
50-54	5358,4	14	2	25832,3	118	24
55-59	2646,3	16	6	24105,7	190	64
60-64	1239,4	14	3	21872,7	252	111
65-69	250,6	3	0	11766,0	216	87
70-74	17,5	0	0	1935,0	48	22
75-79	0,0	0	0	72,3	4	2
Summe	108 653,0	125	15	161 415,4	948	322

* Mit fortschreitender Dauer der Betriebszugehörigkeit tragen Arbeiter in jüngerem Alter zunächst Personenjahre zur Kategorie „< 20 Jahre“ bei, später zur Kategorie „≥ 20 Jahre“.

6.3 Zusätzliche Prüfung des Schichtstatus

Der Schichtstatus der einzelnen Kohortenmitglieder wird seit 1995 in der AMEDIS-Datenbank des medizinischen Dienstes der BASF aufgezeichnet. Er wurde mit diesem Stichdatum initial erhoben. Für die Zeit vor 1995 hat der medizinische Dienst den Schichtstatus in einer geschichteten Stichprobe von 300 Arbeitern anhand von Papierakten nacherhoben. Es erfolgte eine vollständige Doppelerhebung durch zwei Personen.

Ein Vergleich des Schichtstatus 1995 und 2006 in einer Stichprobe von 921 Personen ergab, dass er in 893 (97%) aller Personen zu beiden Zeitpunkten gleich war. 24 von 597 Personen (4,0%) waren von Schicht- zu Tagarbeit gewechselt.

Vor 1995 hatten 15% der Mitarbeiter der Wechselschicht mindestens einmal gewechselt, aber 8% der Mitarbeiter aus der Tagschicht, bzw. 14% und 3% nach 1995 (Tabelle 9). Aus der Prüfung zur Fehlerabschätzung der Expositionsdauer vor 1995 ergaben sich Fehlerraten von 1,7%, 4,8% und 3,3% in der Taggruppe jeweils im best-, worst- und mixed-case Szenario, bzw. 11,2%, 18,0% und 14,6% in der Schichtgruppe. Nach 1995 ergab sich 0,43% missklassifizierte Expositionsdauer in der Taggruppe und 8,4% in der Schichtgruppe (Tabelle 10).

Tabelle 9: Häufigkeiten der Wechsel der Arbeitszeitform nach Zeitraum und zum Stichdatum 1995 erhobenen Schichtstatus.

Arbeitszeitform / Schichtstatus	Anzahl Wechsel der Arbeitszeitform				
	0	1	2	3	4
Vor 1995					
Tag	92 (92 %)	5 (5 %)	3 (3 %)	0	0
Schicht	170 (85 %)	24 (12 %)	5 (2,5 %)	1 (0,5 %)	0
Nach 1995					
Tag	97 (97 %)	2 (2 %)	1 (1 %)	0	0
Schicht	172 (86 %)	24 (12 %)	3 (1,5 %)	1 (0,5 %)	0
Gesamt					
Tag	90 (90 %)	5 (5 %)	5 (5 %)	0	0
Schicht	149 (74,5 %)	36 (18 %)	12 (6 %)	2 (1 %)	1 (0,5 %)

Tabelle 10: Fehlerraten der Expositionsdauer der Arbeitszeitform nach Zeitraum und zum Stichdatum 1995 erhobenen Schichtstatus.

Arbeitszeitform	Best-case- Szenario	Worst-case- Szenario	Mixed-case- Szenario	Exakte Daten
Vor 1995				
Tag	1,72%	4,84%	3,28%	
Schicht	11,15%	18,02%	14,59%	
Nach 1995				
Tag				0,43%
Schicht				8,41%
Gesamt				
Tag	1,22%	3,13%	2,17%	
Schicht	9,83%	13,38%	11,60%	

6.4 Externer Vergleich

Im Vergleich zur männlichen Bevölkerung von Rheinland-Pfalz ist die Krebsinzidenz in der Kohorte etwa gleich, mit SIR = 0,94 (95%-KI: 0,86-1,02) in der Tagschicht und SIR = 1,08 (95%-KI: 0,99-1,18) bei Wechselschicht (Tabelle 11).

Für Harnblasenkrebs ist die Inzidenz bei Tagarbeitern nichtsignifikant (SIR = 1,24; 95%-KI: 0,91-1,65), bei Wechselschichtarbeitern signifikant erhöht (SIR = 1,61; 95%-KI: 1,19-2,13). Die Inzidenz von Leukämien ist bei Tagarbeitern (6 Fälle) erniedrigt (SIR = 0,47; 95%-KI: 0,17-1,02), bei Wechselschichtarbeitern (16 Fälle) dagegen erhöht (SIR = 1,51; 95%-KI: 0,97-2,46).

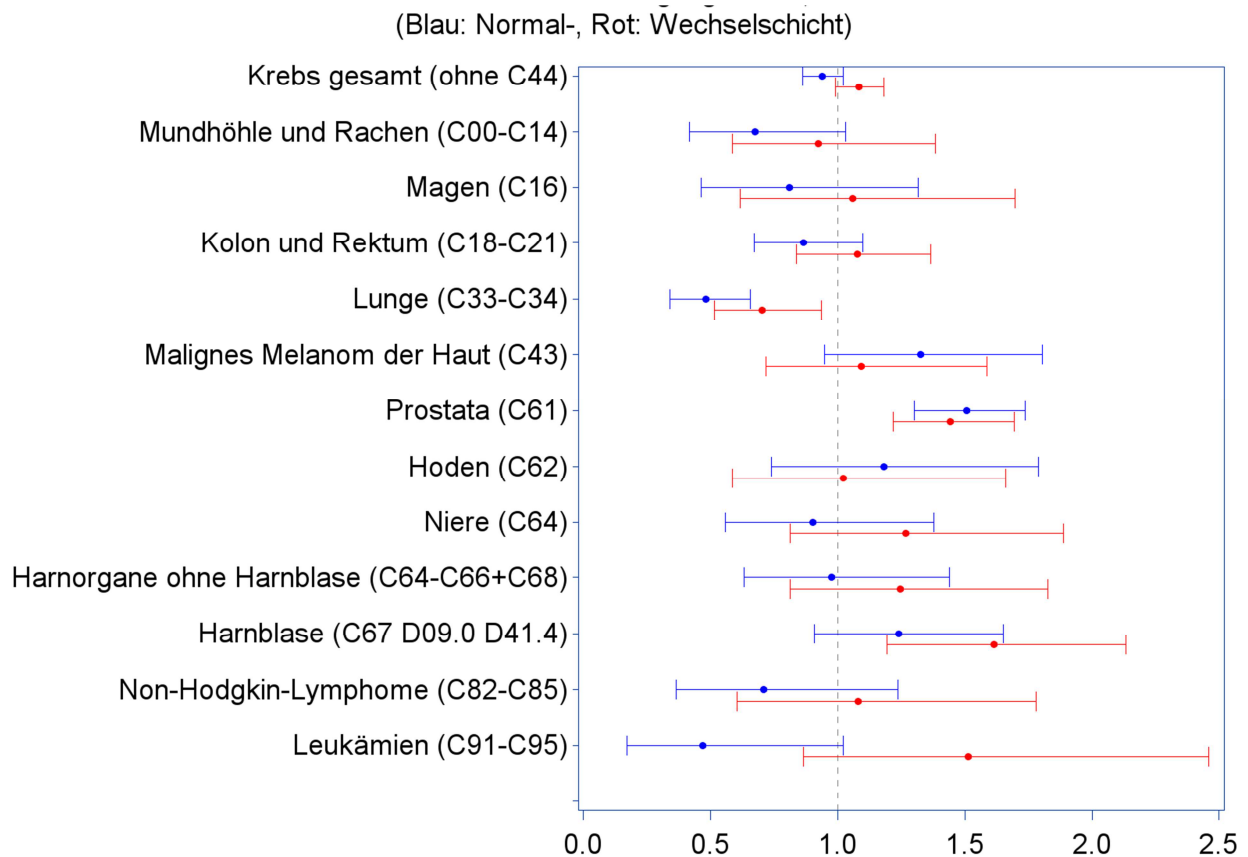
Für das Prostatakarzinom werden sowohl bei Tagarbeitern (SIR = 1,51; 95%-KI: 1,30-1,74) als auch bei Wechselschichtarbeitern (SIR = 1,44; 95%-KI: 1,22-1,70) signifikant erhöhte SIR beobachtet.

Tabelle 11: Standardisierte Inzidenz-Ratios (SIR) bei Tag- und Wechselschicht-Arbeitern nach Krebsentität

	Tagschicht			Wechselschicht		
	O	E	SIR (95%-KI)	O	E	SIR (95%-KI)
Krebs gesamt	555	589,6	0,94 (0,86-1,02)	518	478,0	1,08 (0,99-1,18)
Mundhöhle und Rachen	21	31,1	0,68 (0,42-1,03)	23	24,9	0,92 (0,59-1,39)
Speiseröhre	7	13,6	0,51 (0,21-1,06)	14	10,9	1,28 (0,70-2,15)
Magen	16	19,7	0,81 (0,46-1,32)	17	16,0	1,06 (0,62-1,70)
Darm	68	78,5	0,87 (0,67-1,10)	69	64,0	1,08 (0,84-1,36)
Leber	5	12,8	0,39 (0,13-0,91)	5	10,3	0,49 (0,16-1,14)
Gallenblase und Gallenwege	3	4,0	n.b.	3	3,3	n.b.
Bauchspeicheldrüse	10	15,2	0,66 (0,31-1,21)	12	12,3	0,98 (0,50-1,71)
Kehlkopf	7	11,8	0,59 (0,24-1,22)	7	9,4	0,74 (0,30-1,53)
Lunge	39	81,1	0,48 (0,34-0,66)	46	65,5	0,70 (0,51-0,94)
Malignes Melanom der Haut	40	30,2	1,33 (0,95-1,81)	27	24,7	1,09 (0,72-1,59)
Prostata	191	126,6	1,51 (1,30-1,74)	146	101,3	1,44 (1,22-1,70)
Hoden	22	18,6	1,18 (0,74-1,79)	16	15,6	1,02 (0,58-1,66)
Niere	21	23,3	0,90 (0,56-1,38)	24	18,9	1,27 (0,81-1,89)
Harnorgane ohne Harnblase	25	25,6	0,98 (0,63-1,44)	26	20,8	1,25 (0,81-1,83)
Harnblase	46	37,1	1,24 (0,91-1,65)	49	30,3	1,61 (1,19-2,13)
Zentrales Nervensystem	6	10,7	0,56 (0,20-1,22)	4	8,8	n.b.
Schilddrüse	1	5,2	n.b.	3	4,3	n.b.
Morbus Hodgkin	4	3,7	n.b.	1	3,1	n.b.
Non-Hodgkin-Lymphome	12	16,9	0,71 (0,37-1,24)	15	13,9	1,08 (0,60-1,78)
Leukämien	6	12,8	0,47 (0,17-1,02)	16	10,6	1,51 (0,87-2,46)
Andere	26	34,3	0,76 (0,50-1,11)	19	27,9	0,68 (0,41-1,06)

O: Beobachtete Fälle; E: Erwartete Fälle; SIR = Standardisierte Inzidenz-Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechnet (Fallzahl < 5)

Abbildung 2: Standardisierte Inzidenz-Ratios (SIR) bei Tag- und Wechselschicht-Arbeitern nach Krebsentität



6.5 Interner Vergleich

6.5.1 Hauptanalyse

Die Inzidenz von Krebs insgesamt unterscheidet sich zwischen Wechselschichtarbeitern und Tagarbeitern nicht: Das nach Alter, Stellung im Beruf, Rauchstatus und Beschäftigungsdauer adjustierte Hazard Ratio beträgt $HR = 1,08$ (95%-KI: 0,93-1,26) (Tabelle 12).

Auch bei den einzelnen Krebsentitäten ist kein Risikoschätzer statistisch signifikant von 1,0 verschieden. Im Vergleich zu Tagarbeitern haben Wechselschichtarbeiter in der Kohorte eine erhöhte Inzidenz von Krebs der Speiseröhre, des Kehlkopfs, des Magens, des Darms und der Nieren, nicht aber von Mundhöhle und Rachen oder der Lunge. Wechselschichtarbeiter haben ein leicht niedrigeres Risiko als Tagarbeiter, an einem malignen Melanom der Haut zu erkranken, dagegen ein erhöhtes Risiko, ein Non-Hodgkin-Lymphom oder eine Leukämie zu erleiden. Ein (Schichtstatus-adjustierter) Trend zu höherem Risiko mit steigender Beschäftigungsdauer ist für Krebs insgesamt und den beiden häufigsten Krebserkrankungen Darmkrebs und Prostatakarzinom zu beobachten.

Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, ist bei Wechselschichtarbeitern und Tagarbeitern in der Kohorte gleich. Während die Risikoschätzer für die am häufigsten diagnosti-

zierten Prostatakarzinome im T-Stadium 2 (62,3 % aller Fälle) und T-Stadium 3 (21,1 %) unter 1,0 liegen, liegen die anderen über 1,0.

Tabelle 12: Hazard Ratios (HR) für die Krebsinzidenz bei Wechselschicht im Vergleich zu Tagarbeitern bei Annahme einer Latenzzeit von 20 Jahren, adjustiert nach Alter, Stellung im Beruf, Rauchstatus, Schichtstatus und Beschäftigungsdauer

	Schichtstatus	Beschäftigungsdauer	p-Wert
	(Wechsel- vs. Tagschicht)	(in Jahren)	
	HR (95%-KI)	HR (95%-KI)	
Krebs gesamt	1,08 (0,93-1,26)	1,03 (1,02-1,04)	<0,01
Mundhöhle und Rachen	0,86 (0,41-1,81)	1,04 (0,99-1,09)	0,13
Speiseröhre	2,58 (0,90-7,84)	1,07 (1,00-1,16)	0,06
Magen	1,22 (0,52-2,87)	1,01 (0,96-1,07)	0,68
Darm	1,41 (0,90-2,19)	1,04 (1,01-1,06)	0,01
Bauchspeicheldrüse	1,34 (0,48-3,87)	1,00 (0,94-1,07)	0,94
Kehlkopf	1,40 (0,38-5,15)	1,03 (0,96-1,12)	0,46
Lunge	0,96 (0,55-1,67)	1,01 (0,98-1,05)	0,45
Malignes Melanom der Haut	0,57 (0,28-1,12)	1,02 (0,98-1,07)	0,35
Prostata	0,96 (0,73-1,25)	1,04 (1,02-1,05)	<0,01
T-Stadium 1	1,15 (0,37-3,84)	1,01 (0,95-1,08)	0,77
T-Stadium 2	0,89 (0,63-1,25)	1,05 (1,03-1,07)	<0,01
T-Stadium 3	0,92 (0,52-1,63)	1,02 (0,99-1,06)	0,18
T-Stadium 4	1,08 (0,18-5,39)	1,00 (0,90-1,11)	0,92
T-Stadium x	1,62 (0,67-4,06)	1,03 (0,98-1,09)	0,28
Hoden	0,63 (0,16-2,14)	1,05 (0,93-1,20)	0,48
Niere	1,30 (0,60-2,83)	1,02 (0,98-1,08)	0,32
Harnorgane ohne Harnblase	1,18 (0,57-2,44)	1,02 (0,98-1,07)	0,36
Harnblase	1,02 (0,61-1,70)	1,02 (0,99-1,05)	0,18
Non-Hodgkin-Lymphome	1,91 (0,69-5,51)	1,02 (0,96-1,09)	0,54
Leukämien	3,07 (0,98-11,33)	1,00 (0,93-1,07)	0,99
Andere	1,00 (0,97-1,03)	1,00 (1,00-1,00)	0,35

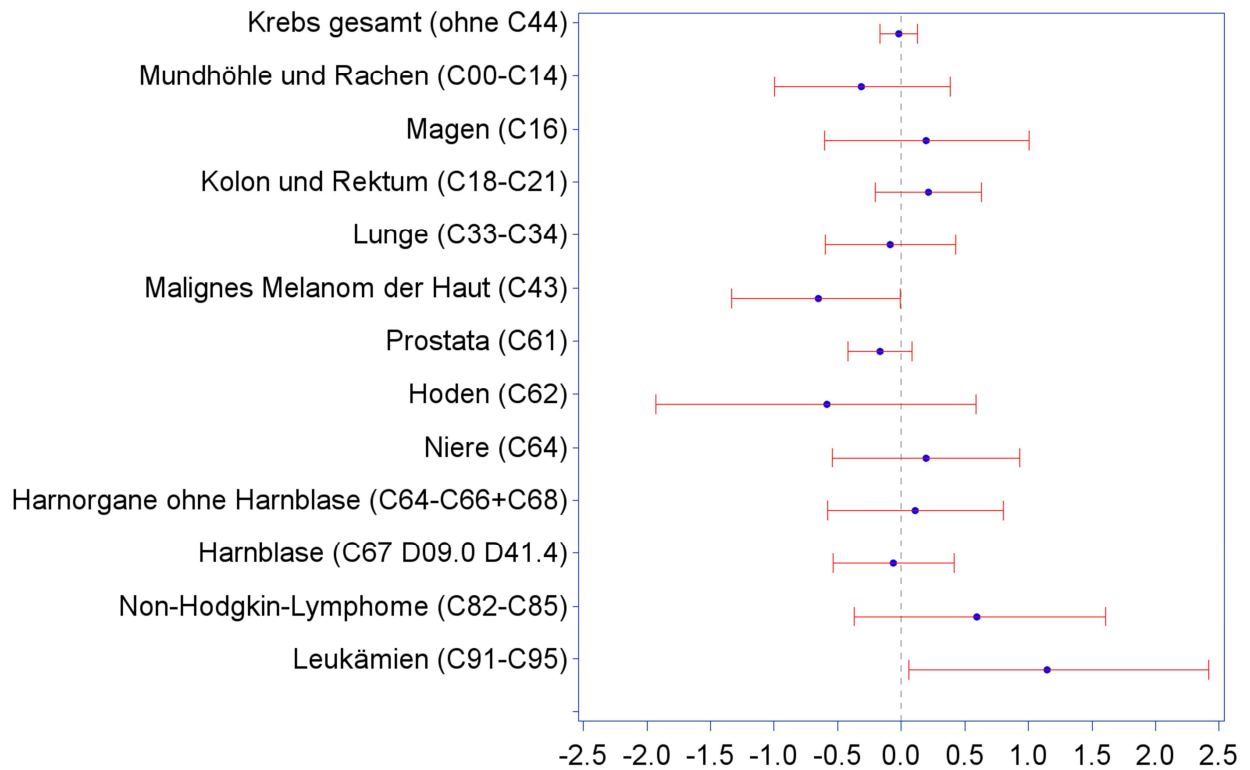
HR: hazard ratio; KI: Konfidenzintervall

Modell 1: adjustiert nach Alter und Stellung im Beruf

Modell 2: adjustiert nach Alter, Stellung im Beruf und Rauchstatus

Modell 3: adjustiert nach Alter, Stellung im Beruf, Rauchstatus und Beschäftigungsdauer

Abbildung 3: Log (Hazard Ratios) für die Krebsinzidenz bei Wechselschicht im Vergleich zu Tagarbeitern bei Annahme einer Latenzzeit von 20 Jahren, adjustiert nach Alter, Stellung im Beruf, Rauchstatus, Schichtstatus und Beschäftigungsdauer



6.5.2 Sensitivitätsanalysen

Der Effekt der Adjustierungsvariablen Rauchstatus und Beschäftigungsdauer wurde in einer Sensitivitätsanalyse untersucht. Bis auf klassisch mit Rauchen assoziierte Tumore unterscheiden sich die Risikoschätzer für den Vergleich von Wechsel- und Tagschicht insgesamt qualitativ wenig (Tabelle 13).

Tabelle 13: Hazard Ratios (HR) für die Krebsinzidenz bei Wechselschicht im Vergleich zu Tagarbeitern bei Annahme einer Latenzzeit von 20 Jahren

Krebserkrankung	Modell 1*	Modell 2**	Modell 3***
	HR (95%-KI)	HR (95%-KI)	HR (95%-KI)
Krebs gesamt	1,02 (0,89-1,18)	0,98 (0,85-1,13)	1,08 (0,93-1,26)
Mundhöhle und Rachen	0,85 (0,44-1,67)	0,73 (0,37-1,47)	0,86 (0,41-1,81)
Speiseröhre	2,46 (0,89-7,21)	1,91 (0,70-5,55)	2,58 (0,90-7,84)
Magen	1,30 (0,60-2,83)	1,21 (0,55-2,74)	1,22 (0,52-2,87)
Darm	1,13 (0,76-1,69)	1,24 (0,81-1,88)	1,41 (0,90-2,19)
Bauchspeicheldrüse	1,51 (0,59-4,03)	1,38 (0,53-3,79)	1,34 (0,48-3,87)
Kehlkopf	1,42 (0,43-4,66)	1,29 (0,38-4,46)	1,40 (0,38-5,15)
Lunge	1,21 (0,73-2,02)	0,92 (0,55-1,54)	0,96 (0,55-1,67)
Malignes Melanom der Haut	0,51 (0,26-0,95)	0,52 (0,26-0,99)	0,57 (0,28-1,12)
Prostata	0,89 (0,69-1,14)	0,85 (0,66-1,09)	0,96 (0,73-1,25)
T-Stadium 1	1,27 (0,44-3,90)	1,20 (0,41-3,80)	1,15 (0,37-3,84)
T-Stadium 2	0,77 (0,56-1,06)	0,74 (0,53-1,02)	0,89 (0,63-1,25)
T-Stadium 3	0,93 (0,55-1,59)	0,89 (0,51-1,52)	0,92 (0,52-1,63)
T-Stadium 4	1,37 (0,25-6,19)	1,20 (0,22-5,56)	1,08 (0,18-5,39)
T-Stadium x	1,37 (0,61-3,10)	1,41 (0,61-3,33)	1,62 (0,67-4,06)
Hoden	0,93 (0,46-1,85)	0,91 (0,44-1,84)	0,63 (0,16-2,14)
Niere	1,21 (0,59-2,46)	1,22 (0,58-2,55)	1,30 (0,60-2,83)
Harnorgane ohne Harnblase	1,06 (0,54-2,05)	1,12 (0,56-2,23)	1,18 (0,57-2,44)
Harnblase	1,05 (0,66-1,68)	0,94 (0,59-1,52)	1,02 (0,61-1,70)
Non-Hodgkin-Lymphome	2,12 (0,81-5,83)	1,81 (0,69-5,00)	1,91 (0,69-5,51)
Leukämien	2,81 (0,99-9,35)	3,15 (1,06-11,19)	3,07 (0,98-11,33)
Andere	0,99 (0,97-1,03)	0,99 (0,97-1,03)	1,00 (0,97-1,03)

HR: hazard ratio; KI: Konfidenzintervall

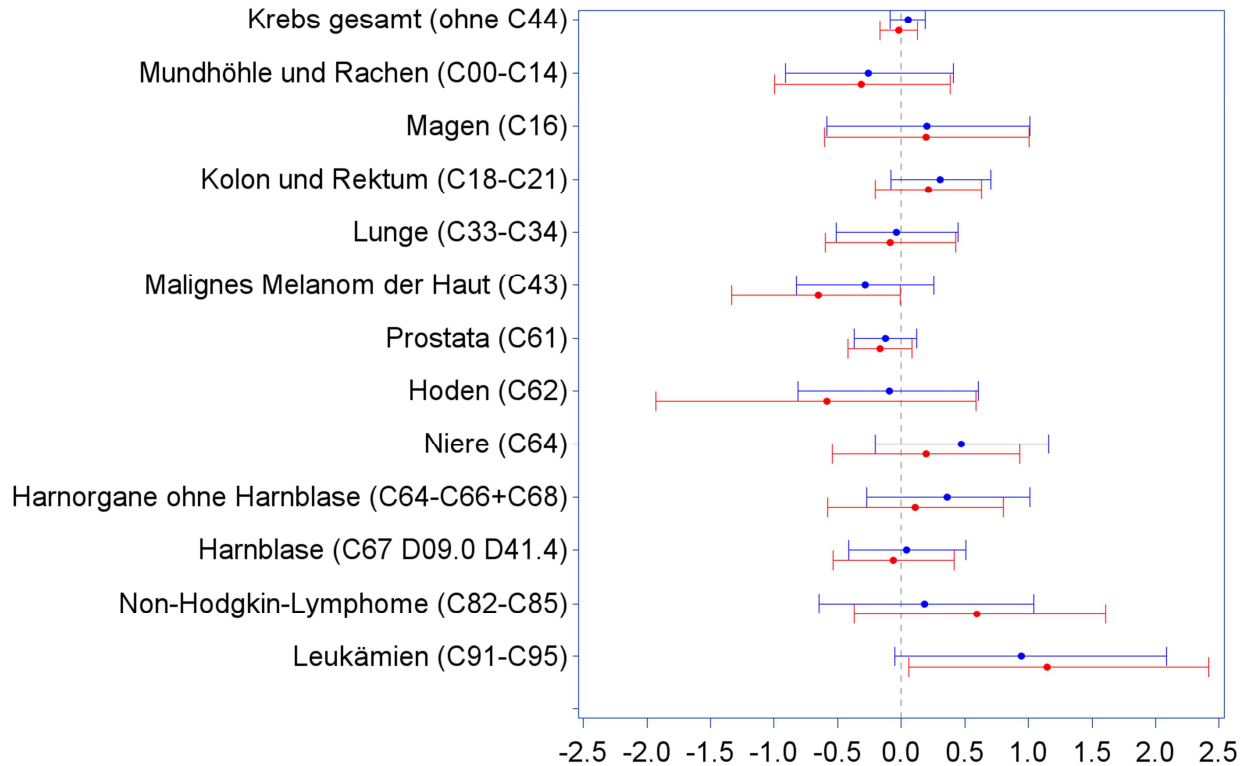
Modell 1: adjustiert nach Alter und Stellung im Beruf

Modell 2: adjustiert nach Alter, Stellung im Beruf und Rauchstatus

Modell 3: adjustiert nach Alter, Stellung im Beruf, Rauchstatus und Beschäftigungsdauer

Abbildung 4: Log (Hazard Ratios) (HR) für die Krebsinzidenz bei Wechselschicht im Vergleich zu Tagarbeitern bei Annahme einer Latenzzeit von 20 Jahren

(Blau: ohne Latenzzeit, Rot: Latenzzeit 20 Jahre)



Der Effekt der Annahme einer Latenzzeit von 20 Jahren auf die Risikoschätzer wurde in einer weiteren Sensitivitätsanalyse untersucht. Sie führt, wie in den deskriptiven Auswertungen dargestellt, zu einem Verlust an Beobachtungszeit unter Risiko und zu einer leicht niedrigeren Anzahl der Krebsfälle. Die ursprünglich vorgesehene Überprüfung der Annahme von Latenzzeiten von 5 und 10 Jahren würde daher zu keinem weiteren Erkenntnisgewinn führen. Auch hier lässt sich feststellen, dass die Risikoschätzer sich qualitativ nicht wesentlich voneinander unterscheiden (Tabelle 14).

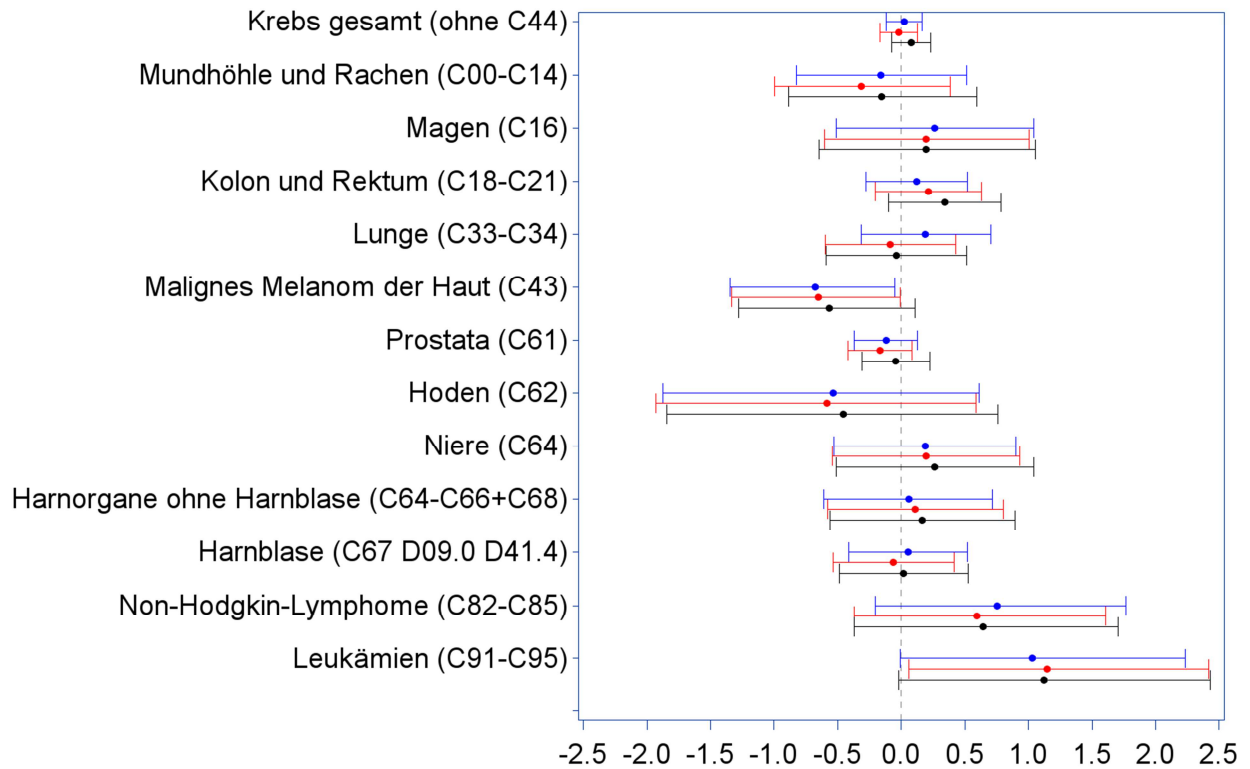
Tabelle 14: Sensitivitätsanalyse: Vergleich der Hazard Ratios (HR) für die Krebsinzidenz bei Wechselschicht im Vergleich zu Tagarbeitern bei Annahme einer Latenzzeit von 20 Jahren bzw. keiner Latenzzeit, adjustiert nach Alter, Stellung im Beruf und Rauchstatus

Krebserkrankung	Latenzzeit: 20 Jahre	keine Latenzzeit
Krebs gesamt	0,98 (0,85-1,13)	1,05 (0,92-1,21)
Mundhöhle und Rachen	0,73 (0,37-1,47)	0,77 (0,40-1,51)
Speiseröhre	1,91 (0,70-5,55)	2,35 (0,87-6,99)
Magen	1,21 (0,55-2,74)	1,22 (0,56-2,74)
Darm	1,24 (0,81-1,88)	1,36 (0,92-2,02)
Bauchspeicheldrüse	1,38 (0,53-3,79)	1,13 (0,45-2,99)
Kehlkopf	1,29 (0,38-4,46)	1,27 (0,37-4,40)
Lunge	0,92 (0,55-1,54)	0,96 (0,60-1,56)
Malignes Melanom der Haut	0,52 (0,26-0,99)	0,75 (0,44-1,29)
Prostata	0,85 (0,66-1,09)	0,88 (0,69-1,13)
T-Stadium 1	1,20 (0,41-3,80)	1,18 (0,40-3,75)
T-Stadium 2	0,74 (0,53-1,02)	0,80 (0,58-1,09)
T-Stadium 3	0,89 (0,51-1,52)	0,87 (0,51-1,48)
T-Stadium 4	1,20 (0,22-5,56)	1,19 (0,21-5,52)
T-Stadium x	1,41 (0,61-3,33)	1,45 (0,64-3,39)
Hoden	0,56 (0,14-1,80)	0,91 (0,44-1,84)
Niere	1,22 (0,58-2,55)	1,60 (0,82-3,18)
Harnorgane ohne Harnblase	1,12 (0,56-2,23)	1,43 (0,76-2,74)
Harnblase	0,94 (0,59-1,52)	1,05 (0,66-1,66)
Non-Hodgkin-Lymphome	1,81 (0,69-5,00)	1,20 (0,52-2,83)
Leukämien	3,15 (1,06-11,19)	2,57 (0,95-8,07)
Andere	1,00 (0,97-1,03)	1,00 (0,97-1,02)

HR: hazard ratio; KI: Konfidenzintervall

Abbildung 5: Sensitivitätsanalyse: Vergleich der Hazard Ratios (HR) für die Krebsinzidenz bei Wechselschicht im Vergleich zu Tagarbeitern bei Annahme einer Latenzzeit von 20 Jahren bzw. keiner Latenzzeit, adjustiert nach Alter, Stellung im Beruf und Rauchstatus

(M1: blau, M2: rot, M3: schwarz)



Das Ergebnis der Poisson-Regression (Tabelle 15) stimmt mit demjenigen der Cox-Regression (Tabelle 12) mit gleicher Modellwahl gut überein. Dies bestätigt die Stabilität der Ergebnisse

Tabelle 15: Inzidenz-Rate Ratios (RR) für die Krebsinzidenz bei Wechselschicht im Vergleich zu Tagarbeitern bei Annahme einer Latenzzeit von 20 Jahren, adjustiert nach Alter, Stellung im Beruf, Rauchstatus, Schichtstatus und Beschäftigungsdauer

	Schichtstatus (Wechsel- vs. Tagschicht)	Beschäftigungsdauer (in Jahren)
	RR (95%-KI)	RR (95%-KI)
Krebs gesamt	1,00 (0,86 - 1,17)	1,00 (0,99 - 1,01)
Mundhöhle und Rachen	0,71 (0,71 - 0,71)	0,99 (0,99 - 0,99)
Magen	1,12 (0,48 - 2,64)	0,98 (0,93 - 1,03)
Darm	1,32 (0,85 - 2,05)	1,00 (0,98 - 1,03)
Lunge	0,88 (0,51 - 1,53)	0,98 (0,95 - 1,01)
Malignes Melanom der Haut	0,57 (0,28 - 1,13)	1,00 (0,95 - 1,05)
Prostata	0,86 (0,66 - 1,12)	1,00 (0,99 - 1,02)
Niere	1,15 (0,53 - 2,51)	0,98 (0,94 - 1,03)
Harnorgane ohne Harnblase	1,07 (0,52 - 2,21)	0,98 (0,94 - 1,03)
Harnblase	0,90 (0,54 - 1,50)	0,98 (0,95 - 1,01)
Non-Hodgkin-Lymphome	1,68 (1,68 - 1,68)	0,98 (0,98 - 0,98)
Leukämien	3,35 (1,07 - 12,31)	0,99 (0,92 - 1,07)
Andere	1,24 (0,82 - 1,86)	1,00 (0,97 - 1,03)

RR: rate ratio; KI: Konfidenzintervall

7 Bewertung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie ist die bisher größte Kohortenstudie zur Krebsinzidenz von Wechselschicht- und Tagschicht-Arbeitern mit einer individuellen Erfassung des Schichtstatus bei Männern. Die BASF-Schichtkohorte ist ein gut dokumentiertes Kollektiv mit 14.128 Mitarbeitern im Schichtbetrieb und 17.218 Tagarbeitern, die zwischen 01.01.1995 und 31.12.2005 bei der BASF in Ludwigshafen beschäftigt waren (Oberlinner et al. 2009; Ott et al. 2009). Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum von 2000 bis 2009 1.073 inzidente Krebsfälle, darunter 337 Prostatakarzinome, beobachtet. Damit ist die Kohorte a priori gut geeignet, deutliche Risikoerhöhungen bei Arbeitern im Schichtbetrieb gegenüber anderen Beschäftigten nachzuweisen, wie $RR = 1,20$ für Krebs insgesamt, $RR = 1,46$ für das Prostatakarzinom und $RR = 1,62$ für Darmkrebs. Vor dem Hintergrund der Einstufung der IARC von „Schichtarbeit mit Chronodisruption“ als karzinogen der Kategorie 2a (wahrscheinlich krebserzeugend für den Menschen) trotz eingeschränkter Wissenslage („limited evidence“) bei epidemiologischen Studien, war eine Untersuchung dieses Kollektivs wichtig (IARC 2010).

In dieser Kohorte wurde keine Risikoerhöhung für Arbeiter im Wechselschichtsystem gegenüber Tagarbeitern beobachtet. Im Wechselschichtsystem ist der Anteil von gewerblichen Arbeitnehmern wesentlich höher als bei Tagarbeitern; auch der Anteil aktueller und ehemaliger Raucher ist höher. Diesem Umstand wurde in den Auswertungen durch Adjustierung Rechnung getragen. Dennoch deuten Risikoerhöhungen darauf hin, dass Unterschiede in der Ernährung oder berufliche Expositionen zu einer Erhöhung des Krebsrisikos für den Verdauungstrakt geführt haben könnten, sowie berufliche Expositionen eine Erhöhung des Risikos für Non-Hodgkin-Lymphome und Leukämien mit bedingt haben könnten.

Prostatakrebs kommt bei Wechselschicht- und Tagschichtarbeitern häufiger vor als in der Bevölkerung von Rheinland-Pfalz ($SIR = 1,51$ bzw. $1,44$). Das ganz leicht erniedrigte Prostatakrebsrisiko von Wechselschicht- im Vergleich zu Tagschichtarbeitern ($HR = 0,96$) ist maßgeblich durch die niedrigeren Risiken für Tumore der T-Stadien 2 und 3 ($HR = 0,89$ bzw. $0,92$) bedingt. Die Annahme, dass Wechselschichtarbeiter der BASF häufiger an Krebspräventionsmaßnahmen teilnehmen als Tagschichtarbeiter, wird durch diese Beobachtung nicht unterstützt. Gegen diese Hypothese spricht auch das erhöhte Darmkrebsrisiko ($HR = 1,41$).

Während bisherige Studien eine deutliche Risikoerhöhung für die Inzidenz von Prostatakarzinomen erwarten lassen konnten, und eine solche Risikoerhöhung a priori hätte signifikant nachgewiesen werden können, wurde in der BASF-Kohorte keine Risikoerhöhung beobachtet. Die Risikoschätzer basieren auf insgesamt 337 Fällen. Mit einem medianen Alter am Ende des Follow-up von 50 Jahren ist die Kohorte noch relativ jung. Auch der bisherige Beobachtungszeitraum von 10 Jahren ist relativ kurz. Eine Verlängerung des Beobachtungszeitraums ist deshalb wünschenswert.

Die Erfassung der Schichtexposition wird bislang in der Literatur uneinheitlich gehandhabt. Schwierigkeiten ergeben sich einerseits bei der Charakterisierung des Schichtsystems und andererseits bei der zuverlässigen Erfassung der Expositionsdauer, d. h. der kumulativen Exposition gegenüber Schichtarbeit (Stevens et al. 2011). Die bei der BASF eingesetzten vorwärts rotierenden Schichtsysteme „3x12“ bzw. aktuell „4x12“ sind nur zwei von vielen unterschiedli-

chen in Europa eingesetzten Schichtsystemen. Sie unterscheiden sich maßgeblich von den Blocksystemen, in denen mehrere Spät- oder Nachtschichten hintereinander folgen. Damit ist nicht klar, ob sich die Ergebnisse dieser Studie auf Kohorten mit anderen Schichtsystemen, insbesondere rückwärts rotierende, übertragen lassen. Eine ergonomische Schichtgestaltung ist entscheidend für die Akzeptanz und Wahrnehmung des Wohlbefindens.

Die Validität der Expositionserfassung ist eine wichtige Voraussetzung für belastbare Schlussfolgerungen in epidemiologischen Studien. In bisherigen Untersuchungen über Schichtarbeit wurde die Exposition durch Fragebögen und/oder unter Verwendung einer Job-Exposure-Matrix erhoben. Demgegenüber wurde der Schichtstatus in der vorliegenden Studie aus den Personaldaten entnommen, weshalb hier nur ein geringer Informationsbias anzunehmen ist.

Eine weitere methodische Stärke der vorliegenden Kohortenstudie besteht darin, dass ein interner Vergleich zwischen Tag- und Wechselschichtarbeitern vorgenommen wurde. Die Kohorten waren auf männliche Produktionsmitarbeiter beschränkt, was zu einer weitgehenden Homogenität hinsichtlich des sozioökonomischen Status führt. Der interne Vergleich gewährleistet darüber hinaus die Vergleichbarkeit hinsichtlich industrietypischer Risikoprofile, die für sich genommen nichts mit Schichtarbeit zu tun haben. Hierfür wurde die Berufsdauer als ein möglicher Confounder erfasst. Die Berufsdauer fungiert dabei als ein Proxyparameter für berufliche Belastungen, wie z. B. der Umgang mit Chemikalien, die als gleich zwischen der Schicht- und der Tagkohorte angenommen werden.

Die vorliegende Untersuchung hat auch neue Fragen aufgeworfen. Über einen „Healthy Worker Effect“ zu Beginn der Schichtkarriere ist wenig bekannt. Vor diesem Hintergrund ist in der BASF geplant, die Verläufe und Übergänge von Gesundheit zu Krankheit in einer Kohorte von Auszubildenden von Beginn der Schichtkarriere an zu untersuchen und ursächliche Zusammenhänge zwischen Gesundheitsverhalten und Krankheitsentstehung zu studieren.

Ein Mismatch zwischen der inneren Uhr und sozialen Verpflichtungen, der sogenannte „social jetlag“, und dessen Auswirkung auf die Gesundheit ist wenig untersucht. Erren und Morfeld argumentieren in einem jüngst erschienenen Artikel, dass nicht die Tätigkeit in Schicht als solche, sondern vielmehr die individuelle Störung des zirkadianen Rhythmus, instrumentalisiert über die Bestimmung des Chronotyps („Frühaufsteher“ / „Nachteule“), das richtige Maß ist, das in Studien zu Schichtarbeit verwendet werden sollte (Erren 2014). Die Fortführung der Kohortenstudie mit einer Nacherhebung des Chronotyps könnte also zu besseren Erkenntnissen führen.

Diese Inzidenzstudie auf der Basis einer großen Industriepopulation leistet einen wichtigen Beitrag zur wissenschaftlichen Diskussion um die mögliche Kanzerogenität von Schichtarbeit bei Männern. Das Potential für weitere Untersuchung mit verbesserten Erkenntnissen ist gegeben.

8 Umsetzungs- und Verwertungsplan

Einzelergebnisse der Studie zum Vergleich der Krebsinzidenz der Kohorte mit der rheinland-pfälzischen Bevölkerung und zwischen Wechselschicht- und Tagschichtarbeitern sind auf Fachtagungen vorgestellt worden (Yong et al. 2013a; Hammer et al. 2013). Zwei entsprechende epidemiologische Fachpublikationen sind in Vorbereitung und können demnächst eingereicht werden (Hammer et al. 2014b; Yong et al. 2014).

9 Literatur

- Ballard TJ, Lagorio S, De SM, De AG, Santaquilani M, Caldora M, et al. A retrospective cohort mortality study of Italian commercial airline cockpit crew and cabin attendants, 1965-96. *Int J Occup Environ Health* 2002;8(2):87-96.
- Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M, Coldman AJ, Gallagher RP, et al. Cohort study of Air Canada pilots: mortality, cancer incidence, and leukemia risk. *Am J Epidemiol* 1996;143(2):137-43.
- Blask DE, Brainard GC, Dauchy RT, Hanifin JP, Davidson LK, Krause JA, 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* 2005a;65(23):11174-84.
- Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA. Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal. *Endocrine* 2005b;27(2):179-88.
- Blask DE, Pelletier DB, Hill SM, Lemus-Wilson A, Grosso DS, Wilson ST, et al. Pineal melatonin inhibition of tumor promotion in the N-nitroso-N-methylurea model of mammary carcinogenesis: potential involvement of antiestrogenic mechanisms in vivo. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991;117(6):526-32.
- Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2002;2(2):113-32.
- Blettner M, Zeeb H, Auvinen A, Ballard TJ, Caldora M, Eliasch H, et al. Mortality from cancer and other causes among male airline cockpit crew in Europe. *Int J Cancer* 2003;106(6):946-52.
- Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004;101(10 Suppl):2371-490.
- Brainard GC, Rollag MD, Hanifin JP. Photic regulation of melatonin in humans: ocular and neural signal transduction. *J Biol Rhythms* 1997;12(6):537-46.
- Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005;27(2):189-200.
- Chen ST, Choo KB, Hou MF, Yeh KT, Kuo SJ, Chang JG. Deregulated expression of the PER1, PER2 and PER3 genes in breast cancers. *Carcinogenesis* 2005;26(7):1241-6.
- Chen-Goodspeed M, Lee CC. Tumor suppression and circadian function. *J Biol Rhythms* 2007;22(4):291-8.
- Conlon M, Lightfoot N, Kreiger N. Rotating shift work and risk of prostate cancer. *Epidemiology* 2007;18(1):182-3.

- Dimitrov S, Lange T, Tieken S, Fehm HL, Born J. Sleep associated regulation of T helper 1/T helper 2 cytokine balance in humans. *Brain Behav Immun* 2004;18(4):341-8.
- Ding JM, Chen D, Weber ET, Faiman LE, Rea MA, Gillette MU. Resetting the biological clock: mediation of nocturnal circadian shifts by glutamate and NO. *Science* 1994;266(5191):1713-7.
- Erren TC. Research into 'night shift work' and cancer: on the evolution of 'exposure' classification. *Occup Environ Med* 2014;71(1):78.
- Filipski E, Delaunay F, King VM, Wu MW, Claustrat B, Grechez-Cassiau A, et al. Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice. *Cancer Res* 2004;64(21):7879-85.
- Filipski E, Innominato PF, Wu M, Li XM, Iacobelli S, Xian LJ, et al. Effects of light and food schedules on liver and tumor molecular clocks in mice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(7):507-17.
- Filipski E, King VM, Li X, Granda TG, Mormont MC, Liu X, et al. Host circadian clock as a control point in tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(9):690-7.
- Filipski E, Li XM, Levi F. Disruption of circadian coordination and malignant growth. *Cancer Causes Control* 2006;17(4):509-14.
- Fu L, Pelicano H, Liu J, Huang P, Lee C. The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell* 2002;111(1):41-50.
- Grajewski B, Waters MA, Yong LC, Tseng CY, Zivkovich Z, Cassinelli RT. Airline pilot cosmic radiation and circadian disruption exposure assessment from logbooks and company records. *Ann Occup Hyg* 2011;55(5):465-75.
- Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem* 2002;2(2):167-79.
- Gundestrup M, Storm HH. Radiation-induced acute myeloid leukaemia and other cancers in commercial jet cockpit crew: a population-based cohort study. *Lancet* 1999;354(9195):2029-31.
- Haldorsen T, Reitan JB, Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline pilots. *Scand J Work Environ Health* 2000;26(2):106-11.
- Haldorsen T, Reitan JB, Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline cabin attendants. *Int J Epidemiol* 2001;30(4):825-30.
- Hammar N, Linnertsjo A, Alfredsson L, Dammstrom BG, Johansson M, Eliasch H. Cancer incidence in airline and military pilots in Sweden 1961-1996. *Aviat Space Environ Med* 2002;73(1):2-7.
- Hammer GP, Yong M, Emrich K, Nasterlack M, Blettner M. Kohortenstudie zur Krebsinzidenz bei Tag- und Schichtarbeitern eines Chemieunternehmens. 8.Jahrestagung der DGEpi . 2013.

- Hammer GP, Auvinen A, De stavola B, Grajewski B, Gundestrup M, Haldorsen T, et al. Mortality from cancer and other causes in commercial airline crew: a joint analysis of cohorts from ten countries. *Occup Environ Med* 2014a;(in press).
- Hammer GP, Yong M, Emrich K, Nasterlack M, Blettner M. A historical cohort study of shift work and risk of incident prostate cancer in male German chemical workers. (in preparation) 2014b.
- Hammer GP, Zeeb H, Tveten U, Blettner M. Comparing different methods of estimating cosmic radiation exposure of airline personnel. *Radiat Environ Biophys* 2000;39(4):227-31.
- Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 2010;100(4):693-701.
- IARC. Painting, Fire-Fighting and Shiftwork. IARC Monographs[98]. 2010. Lyon, France, WHO Press. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
- Irvine D, Davies DM. British Airways flightdeck mortality study, 1950-1992. *Aviat Space Environ Med* 1999;70(6):548-55.
- Jasser SA, Hanifin JP, Rollag MD, Brainard GC. Dim light adaptation attenuates acute melatonin suppression in humans. *J Biol Rhythms* 2006;21(5):394-404.
- Krebsregister Rheinland-Pfalz. Datenschutzkonzept des Krebsregisters Rheinland-Pfalz zum Abgleich der Daten epidemiologischer Kohortenstudien mit denjenigen des Krebsregisters. 2012. Mainz, Germany, Krebsregister Rheinland-Pfalz.
- Kubo T, Oyama I, Nakamura T, Kunimoto M, Kadowaki K, Otomo H, et al. Industry-based retrospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers. *Int J Urol* 2011;18(3):206-11.
- Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, et al. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol* 2006;164(6):549-55.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343(2):78-85.
- Linnarsjo A, Hammar N, Dammstrom BG, Johansson M, Eliasch H. Cancer incidence in airline cabin crew: experience from Sweden. *Occup Environ Med* 2003;60(11):810-4.
- Meijer JH, Groos GA, Rusak B. Luminance coding in a circadian pacemaker: the suprachiasmatic nucleus of the rat and the hamster. *Brain Res* 1986;382(1):109-18.
- Oberlinner C, Ott MG, Nasterlack M, Yong M, Messerer P, Zober A, et al. Medical program for shift workers--impacts on chronic disease and mortality outcomes. *Scand J Work Environ Health* 2009;35(4):309-18.

- Ohno Y, Tamakoshi A. Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk sponsored by monbusho (JACC study). *J Epidemiol* 2001;11(4):144-50.
- Ott MG, Oberlinner C, Lang S, Hoffmann G, Nasterlack M, Pluto RP, et al. Health and safety protection for chemical industry employees in a rotating shift system: program design and acute injury and illness experience at work. *J Occup Environ Med* 2009;51(2):221-31.
- Parent ME, Siemiatycki J. Occupation and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23(1):138-43.
- Paridou A, Velonakis E, Langner I, Zeeb H, Blettner M, Tzonou A. Mortality among pilots and cabin crew in Greece, 1960-1997. *Int J Epidemiol* 2003;32(2):244-7.
- Parsons JK, Sarma AV, McVary K, Wei JT. Obesity and benign prostatic hyperplasia: clinical connections, emerging etiological paradigms and future directions. *J Urol* 2009;182(6 Suppl):S27-S31.
- Pesch B, Harth V, Rabstein S, Baisch C, Schiffermann M, Pallapies D, et al. Night work and breast cancer - results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health* 2010;36(2):134-41.
- Petrovsky N. Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction. *Immunol Cell Biol* 2001;79(4):350-7.
- Platz EA, Giovannucci E. Prostate Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JFJ, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3 ed. New York NY: Oxford University Press; 2006. p. 1128-50.
- Pronk A, Ji BT, Shu XO, Xue S, Yang G, Li HL, et al. Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women. *Am J Epidemiol* 2010;171(9):953-9.
- Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, et al. Incidence of cancer among Nordic airline pilots over five decades: occupational cohort study. *BMJ* 2002;325(7364):567.
- Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, et al. Cancer incidence among 10,211 airline pilots: a Nordic study. *Aviat Space Environ Med* 2003;74(7):699-706.
- Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *BMJ* 1995;311(7006):649-52.
- Pukkala E, Helminen M, Haldorsen T, Hammar N, Kojo K, Linnertsjo A, et al. Cancer incidence among Nordic airline cabin crew. *Int J Cancer* 2012.
- Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sparen P, Tryggvadottir L, et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009;48(5):646-790.
- Rafnsson V, Hrafnkelsson J, Tulinius H. Incidence of cancer among commercial airline pilots. *Occup Environ Med* 2000;57(3):175-9.

- Reiter RJ. Mechanisms of cancer inhibition by melatonin. *J Pineal Res* 2004;37(3):213-4.
- Reiter RJ, Richardson BA. Some perturbations that disturb the circadian melatonin rhythm. *Chronobiol Int* 1992;9(4):314-21.
- Schmidtman I, Hammer GP, Sariyar M, Gerhold-Ay A. Abschlussbericht der Evaluation des Krebsregisters NRW Schwerpunkt Record Linkage. Münster: Krebsregister Nordrhein-Westfalen; 2009.
- Schwartzbaum J, Ahlbom A, Feychting M. Cohort study of cancer risk among male and female shift workers. *Scand J Work Environ Health* 2007;33(5):336-43.
- Sea J, Poon KS, McVary KT. Review of exercise and the risk of benign prostatic hyperplasia. *Phys Sportsmed* 2009;37(4):75-83.
- Signorello LB, Adami H-O. Prostate Cancer. In: Adami.H.-O., Hunter D, Trichopoulos D, editors. *Textbook of Cancer Epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press; 2002. p. 400-28.
- Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Fall K, Rider JR, Lockley SW, Schernhammer E, et al. Circadian Disruption, Sleep Loss, and Prostate Cancer Risk: A Systematic Review of Epidemiologic Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012.
- 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(2):154-62.
- Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El GF, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007;8(12):1065-6.
- 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.
- Tan HL, Thomas-Ahner JM, Grainger EM, Wan L, Francis DM, Schwartz SJ, et al. Tomato-based food products for prostate cancer prevention: what have we learned? *Cancer Metastasis Rev* 2010.
- Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ, Key TJ, Travis RC. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup Med (Lond)* 2011;61(2):78-89.
- Waters MA, Grajewski B, Pinkerton LE, Hein MJ, Zivkovich Z. Development of historical exposure estimates of cosmic radiation and circadian rhythm disruption for cohort studies of Pan Am flight attendants. *Am J Ind Med* 2009;52(10):751-61.
- Wei EK, Wolin KY, Colditz GA. Time Course of Risk Factors in Cancer Etiology and Progression. *J Clin Oncol* 2010.

- Yang X, Wood PA, Ansell CM, Quiton DF, Oh EY, Du-Quiton J, et al. The circadian clock gene *Per1* suppresses cancer cell proliferation and tumor growth at specific times of day. *Chronobiol Int* 2009a;26(7):1323-39.
- 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* 2009b;117(2):423-31.
- Yong M, Blettner M, Emrich K, Nasterlack M, Oberlinner C, Hammer GP. A retrospective cohort study of shift work and risk of incident cancer in German male chemical workers. (in preparation) 2014.
- Yong M, Hammer GP, Emrich K, Nasterlack M, Blettner M. A retrospective cohort study of shift work and incident cancer risk in German male chemical workers. 21st International Symposium on Shiftwork and Working Time . 2013a. São Paulo, Brazil.
- Yong M, Nasterlack M. Shift Work and Cancer: State of Science and Practical Consequences. *Arh Hig Rada Toksikol* 2012;63(2):153-60.
- Yong M, Nasterlack M, Germann C, Lang S, Oberlinner C. Shift work and risk of non-cancer mortality in a cohort of German male chemical workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2013b.
- Yong M, Nasterlack M, Messerer P, Oberlinner C, Lang S. A retrospective cohort study of shift work and risk of cancer-specific mortality in German male chemical workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2013c.
- You S, Wood PA, Xiong Y, Kobayashi M, Du-Quiton J, Hrushesky WJ. Daily coordination of cancer growth and circadian clock gene expression. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91(1):47-60.
- Zeeb H, Blettner M, Hammer GP, Langner I. Cohort mortality study of German cockpit crew, 1960-1997. *Epidemiology* 2002;13(6):693-9.
- Zu K, Giovannucci E. Smoking and aggressive prostate cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 2009.

Anhang A: Kodierung von Krebsentitäten und Todesursachen

Tabelle 16: Vollständigkeit der Registrierung des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2006

Tumorlokalisation	ICD-10 Codes		Vollständigkeit (in%)	
			Männer	Frauen
Krebs gesamt ohne nicht-melanotische Hauttumoren	C00-C99	ohne	88	90
Mundhöhle, Rachen	C00-C14		>95	>95
Speiseröhre	C15		82	90
Magen	C16		77	81
Darmkrebs: Kolon, Rektosigmoid, Rektum, Anus	C18-C21		84	75
Pankreas	C25		64	73
Kehlkopf	C32		>95	>95
Trachea, Bronchien, Lunge	C33-C34		62	67
Melanom	C43		>95	>95
Nicht-melanotische Hauttumoren	C44*		>95	>95
Brustdrüse	C50			94
Cervix uteri	C53			79
Corpus Uteri und Uterus nicht näher bezeichnet	C54-C55			>95
Ovar und sonstige weibliche Geschlechtsorgane	C56-C57			66
Prostata	C61		87	
Hoden	C62		>95	
Niere und sonstige Harnorgane	C64-C66+C68		>95	84
Harnblase	C67		>95	85
Gehirn und zentrales Nervensystem	C70-C72*		58	59
Schilddrüse	C73		46	64
Hodgkin-Lymphome	C81		86	86
Non-Hodgkin-Lymphome	C82-C85		74	78
Leukämien	C91-C95		94	85

* Vollständigkeitsschätzung auf Basis des Krebsregisters Saarland

Anhang B: Datenschutzkonzept des Krebsregisters Rheinland-Pfalz zum Abgleich der Daten epidemiologischer Kohortenstudien