

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V03200154

Natarbejde og komplikationer i graviditeten

Paula E.C. Hammer¹, Luise M. Begtrup¹, Anne Helene Garde², Anja B. Pinborg³ & Jens Peter Bonde¹

1) Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 2) Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, 3) Fertilitetsklinikken, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2020;182:V03200154

HOVEDBUDSKABER

- Døgnrytmeregulering har betydning for komplikationer i graviditeten.
- Gravide med > 1 nattevagt om ugen har øget risiko for spontan abort og hypertension/præeklampsi, og natarbejde øger risikoen for sygefravær i graviditeten uafhængigt af personlige faktorer.
- Konkrete aspekter af natarbejde, som øger risikoen for graviditetskomplikationer, kan identificeres, og i individuel rådgivning af gravide med natarbejde bør der tages hensyn til den gravides helbred, vagternes hyppighed og varighed samt kombinationen af andre arbejdsforhold.

Natarbejde forekommer hyppigt i en række erhverv med en stor andel af kvindelige medarbejdere. Ifølge undersøgelsen »Arbejdsmiljø og helbred i Danmark« havde over 30% af de hospitalsansatte fast natarbejde eller skifteholdsarbejde med natarbejde i 2018 [1].

Natarbejde er forbundet med døgnrytmeforstyrrelser og er relateret til søvnforstyrrelser samt kardiovaskulære, endokrinologiske, metaboliske og immunologiske ændringer [2]. Formålet med denne artikel er at beskrive evidensen for natarbejde og graviditetskomplikationer samt at belyse, hvordan denne viden kan støtte rådgivningen af gravide med natarbejde.

DØGNRYTME

Døgnrytmen styres af nucleus suprachiasmaticus i hypothalamus via det autonome nervesystem og via hormoner, hvoraf melatonin er et af de mest undersøgte. Døgnrytmen påvirker reproduktionen gennem hypofyse-gonade-aksen både før og under graviditeten [3]. Dog er mange af døgnrytmens komplekse processer stadig uafklarede. Melatonin dannes primært i corpus pineale, hvor de højeste niveauer ses om natten, og produktionen hæmmes momentant af hvidt lys via receptorer i retina, hvorfor man har omtalt lys om natten som et hormonforstyrrende fænomen [4]. Melatonin er et potent antioxidant, antiinflammatorisk og immunregulerende hormon med funktion ved direkte signalering samt ved receptorer, som findes bl.a. i knoglerne, leveren, ovarierne, immunceller og huden [3]. Under graviditeten dannes melatonin også af placenta, og den natlige melatoninkoncentration i blodet stiger gradvist til over det dobbelte niveau omkring fødselstidspunktet [5]. Melatonin påvirker placentaens funktion bl.a. ved at medvirke til chorion villis-omsætning [5]. Melatonin virker muligvis som en agonist i forhold til oxytocins stimulation af igangsættelse af fødslen, hvilket understøttes af, at de fleste kvinder på tværs af etnicitet og tidszoner går i fødsel om natten. Endelig er moderens melatonin med til at regulere fosterets døgnrytme [5].

NATARBEJDE OG SYGDOMME

Døgnudskillelsen af melatonin er nedsat hos både mænd, gravide og ikkegravide kvinder, som arbejder om natten [6-8].

Nedsat søvnlængde og søvnkvalitet er associeret med kardiovaskulære og metaboliske sygdomme samt øget mortalitet [2]. Søvnforstyrrelse af mindst tre måneders varighed findes hos 10-20% af skiftetidsarbejdere [2]. Om søvnforstyrrelsen er en prædikator for eller en mediator i udviklingen af sygdomme er imidlertid ikke afklaret. I forvejen påvirkes både søvnlængde og søvnkvalitet fysiologisk i graviditeten [9], og natarbejde kan anses som en yderligere negativ påvirkning af søvnen hos gravide (Figur 1).

FIGUR 1 / Natarbejde kan påvirke søvnen hos gravide i højere grad end hos mænd og ikkegravide kvinder, da søvnlængde og søvnkvalitet i forvejen er fysiologisk påvirket i graviditeten. (Billedet er bragt med tilladelse).



Mange epidemiologiske studier af natarbejdes helbredseffekter er udfordret af groft definerede og selvrapporterede eksponeringsmål. Udtrykket shift work anvendes generelt om skifteholdsarbejde både med og uden nattevagter. Derfor har det været vanskeligt at afgøre, hvilke aspekter af skifteholdsarbejde som påvirker helbredet. *Härmä et al* foreslog i epidemiologiske studier om skifteholdsarbejde i 2015 anvendelse af 29 eksponeringsmål baseret på antal arbejdstimer, tid på dagen, hyppighed af vagter og sociale faktorer [10]. Flere forskningsgrupper i Skandinavien har efterfølgende anvendt disse eksponeringsmål, hvilket betyder, at

forskningsresultaterne er blevet mere sammenlignelige. Den seneste forskning om skifteholdsarbejde i Danmark har taget udgangspunkt i den Danske ArbejdstidsDatabase (DAD), som indeholder detaljeret information om arbejdstider baseret på løndata for alle ansatte i de danske regioner (over 250.000 personer) og er den største database af sin art i verden [11].

Inden for de seneste par år har vi i samarbejde med flere andre forfattere publiceret fem kohortestudier baseret på DAD-data om sammenhængen mellem natarbejde (defineret som ≥ 3 timers arbejde i tidsrummet kl. 23.00-06.00) og graviditetskomplikationer (Tabel 1). Frem for at undersøge eksponeringen for natarbejde som blot ja/nej-besvarelser, har vi undersøgt hyppighed (antal nattevagter/uge og nattevagter i træk samt tid mellem vagterne) og varigheden af natarbejde i forskellige graviditetsuger ved at sammenligne natarbejdere versus dagarbejdere og ved sammenligninger af gravide med flest versus færrest nattevagter. I alle studier har vi gennemført sensitivitetsskemaer med primipara, hvor resultaterne ikke er påvirkede af tidligere graviditeter. Hvor det var muligt, har vi desuden undersøgt effekten af skift af arbejdstider i graviditeten for at belyse en eventuel healthy worker-effekt.

TABEL 1 / Oversigt over studier om natarbejde og graviditetskomplikationer baseret på detaljerede arbejdstidsdata fra alle regionansatte i Danmark, 2007-2015. Alle studier undersøgte hyppighed og varighed af natarbejde ved forskellige graviditetsuger ved at sammenligne natarbejdere vs. dagarbejdere og ved sammenligninger af gravide med flest vs. færrest nattevagter medførende 3-4 hovedresultater med ca. 20 risikoestimer for hvert studie.

Emne og reference ^a	Deltagere ^b , n	Prævalens ^b , % (n)	Risikoestimat ^b (95% KI)	
			HR	OR
Spontan abort [12]	Dagarbejdere 12.697	9,0 (1.149)	1,1 (0,9-1,3): > 1 nattevagt ugen før i graviditetsuge 4-8 ^c	
	Natarbejdere 10.047	7,5 (740)	1,3 (1,1-1,6): > 1 nattevagt ugen før i graviditetsuge 9-22 ^c	
Hypertension eller præeklamsi [13]	Dagarbejdere 7.531	3,6 (270)		1,4 (1,0-2,0): > 3 nattevagter i træk
	Natarbejdere 11.193	3,8 (426)		5,3 (2,0-14,2): > 3 nattevagter i træk + svær overvægt
Fødselsdepression [14]	Dagarbejdere 9.642	0,4 (36)		0,6 (0,3-1,0): > 1 nattevagt pr. uge
	Natarbejdere 15.367	0,3 (44)		2,1 (1,1-4,0): natarbejde i 1. trimester og dagarbejde i 2. trimester ^d
Præterm fødsel [15]	Dagarbejdere 6.298	5,1 (321)		0,9 (0,7-1,1): > 1 nattevagt pr. uge i 1. trimester
	Natarbejdere 10.203	5,2 (530)		0,9 (0,7-1,2): > 1 nattevagt pr. uge i 2. trimester 1,2 (1,0-1,5): natarbejde i 1. trimester og dagarbejde i 2. trimester ^d
Sygefravær inden for 1 døgn efter nattevagter vs. dagvagter med kvinden som sin egen reference [16]	9.799 gravide med ≥ 1 nattevagt + 1 dagvagt + 1 sygefraværsdag i graviditetsuge 1-32	-		1,2 (1,1-1,3): nattevagt ≤ 8 t. ^e 1,6 (1,4-1,7): nattevagt > 12 t. ^e 1,4 (1,2-1,6): nattevagt + alder > 35 år ^e

HR = hazard ratio; KI = konfidensinterval; OR = oddsratio.

a) Der angives blot nogle få hovedresultater fra hvert studie.

b) Antal deltagere og prævalenser er for hele studiepopulationen, mens risikoestimer er baseret på færre gravide ved de respektive eksponeringer.

c) Graviditetsuge som risikotid.

d) Gravide som skiftede arbejdstid fra natarbejde til dagarbejde i løbet af graviditeten.

e) Planlagte arbejdsdage som risikotid.

I epidemiologisk forskning er dette en velkendt udfordring, som kan resultere i en underestimering af sammenhænge, fordi kvinder, som arbejder om natten i løbet af hele graviditeten, er »sundere« end dem, som holder op med at have natarbejde på et tidspunkt tidligere i graviditeten. Graden af healthy worker-effekten kan

ikke overføres mellem de forskellige komplikationer, da de varierer i forhold til kliniske symptomer, som kan føre til sygemelding og dermed aflastning i løbet af graviditeten.

SPONTAN ABORT

Resultaterne af humane eksperimentelle studier indikerer, at melatonin spiller en central rolle for placentas fysiologi, bidrager til udviklingen af corpus luteum og modvirker inflammation og fald i progesteronniveau, hvilket er associeret med øget risiko for abort [3, 5].

I en metaanalyse har man fundet 50% øget risiko for abort ved fast natarbejde, mens resultaterne vedrørende skifteholdsarbejde var inkonklusive [17]. I det nyligt publicerede DAD-baserede kohortestudie med over 22.000 gravide hospitalsansatte fandt vi en 30% øget risiko for spontan abort ved skifteholdsarbejde med mere end én nattevagt om ugen i graviditetsuge 9-22. Det svarer til, at der blandt 100 gravide, der havde mere end én nattevagt om ugen, var 5,5 kvinder med en spontan abort, hvor der blandt gravide, som kun havde dagvagter, var 4,2 kvinder med en spontan abort. Fundet af en større effekt ved spontane aborter efter uge otte støtter en mulig kausalsammenhæng med natarbejde, idet tidligere aborter primært skyldes kromosomale fejl (Tabel 1). Vi fandt desuden et dosis-respons-mønster med stigende risiko for spontan abort ved stigende antal nattevagter inklusive antal nattevagter i træk [12].



I projekterne »PREGNIGHT« og »Skiftearbejde og helbred« undersøgte man sammenhængen mellem forskellige aspekter af natarbejde og risikoen for graviditetskomplikationer blandt over 20.000 hospitalsansatte i Danmark.
(Illustration af Gabriel Diaz).

HYPERTENSION OG PRÆEKLAMPSI

Den patofysiologiske forklaring på, at natarbejde øger risikoen for gestationel hypertension (GH) og præeklampsi (PE), er fortsat ukendt. Men det skyldes formentlig et øget inflammatorisk respons systemisk og i placenta samt manglende fysiologiske blodtryksfald om natten. Man har fundet nedsat melatoninniveau hos gravide med PE [13].

Evidensen for sammenhængen mellem natarbejde og GH/PE har tidligere været baseret på studier med selvrapporterede data og har hidtil været lav [14]. Vores DAD-baserede kohortestudie blandt knap 20.000 hospitalsansatte viste, at gravide, som havde mere end tre nattevagter i træk i de første 20 graviditetsuger, havde en 40% øget risiko for GH/PE, hvilket svarer til ét ekstra tilfælde pr. 100 kvinder med natarbejde [15]. Det

understøttes af, at man har konstateret døgnrytmeforstyrrelser ved flere nattevagter i træk i studier med mænd og ikkegravide kvinder [8, 16]. Vi fandt endvidere en 4-5 gange øget risiko blandt gravide med BMI ≥ 30 kg/m² i forhold til både hyppighed og varighed af nattevagter, hvilket støttede hovedresultaterne, da svær overvægt er en selvstændig risikofaktor for GH/PE [18].

FØDSELSDEPRESSION

Neurotransmitteren serotonin, som kan være nedsat ved depression, er en prækursor for melatonin, og melatonin indgår i den epigenetiske regulering af serotoninmetabolismen [19]. Lave melatoninniveauer [20], inflammation [21] og søvnforstyrrelse i graviditeten [22] har vist sig at være associeret med fødselsdepression.

Tidligere metaanalyser har vist en ca. 40% øget risiko for depression blandt natarbejdere, men det er uvist, om fødselsdepression var inkluderet [23]. I et kohortestudie baseret på DAD med over 25.000 graviditeter fandt vi ingen øget risiko for fødselsdepression blandt kvinder, som arbejdede om natten i løbet af de første 32 graviditetsuger [24]. Dog havde gravide, som arbejdede om natten i første trimester og derefter skiftede over til dagarbejde i de sidste to trimestre, en dobbelt så stor risiko for fødselsdepression som gravide, der arbejdede om natten i alle tre trimestre, hvilket tyder på en healthy worker-effekt. Dette understøttes af lavere forekomst af rygning og overvægt samt lavere forekomst af lav socioøkonomisk status blandt natarbejderne end blandt dagarbejderne i studiepopulationen.

PRÆTERM FØDSEL OG LAV FØDSELSVÆGT

I metaanalyser har man generelt ikke fundet nogen øget risiko for præterm fødsel eller lav fødselsvægt i forbindelse med skifteholdsarbejde eller natarbejde [16, 24]. Vores DAD-baserede kohortestudie fra 2019 med over 20.000 hospitalsansatte viste ikke nogen øget risiko for præterm fødsel ved natarbejde [25] og bekræftede disse meta-analyser (Tabel 1). Dog har vi i lighed med studiet om fødselsdepression fundet indicier på healthy worker-effekt, hvor gravide, som arbejdede om natten i første trimester og derefter skiftede over til dagarbejde, havde en højere risiko for præterm fødsel end gravide med natarbejde i både første og andet trimester. Fordi præterm fødsel i højere grad er forbundet med kliniske symptomer, som fører til aflastning, sygemelding eller omplacering, er underestimeringen af effekten af natarbejde potentielt mere udtalt.

SYGEFRAVÆR

I Danmark er én ud af tre kvinder langtidssygemeldt (> 4 uger) under graviditeten [26]. Oftest skyldes fraværet graviditetsgener, men belastninger i arbejdet, herunder natarbejde, er i flere studier fundet at være associeret til fravær i graviditeten [27]. En øget risiko for sygefravær på ca. 50% blev observeret blandt gravide, som arbejdede om natten, sammenlignet med gravide dagarbejdere [27].

Baseret på DAD-data inkluderede vi knap 10.000 gravide i et kohortestudie, hvor vi sammenlignede risikoen for at melde sig syg uanset årsag i det døgn, som fulgte efter henholdsvis en nattevagt og en dagvagt i graviditetsuge 1-32. De gravide var deres egen reference [28]. Med denne metode undersøgte vi den kortidseffekt af natarbejde i graviditeten, som for eksempel kan skyldes manglende restitution. Vi havde ikke oplysninger om årsagerne til sygemeldingerne. Dog er det sandsynligt, at de ikke skyldtes graviditetskomplikationer, da kvinder, som var langtidssygemeldte gennem et helt trimester, ikke indgik i analyserne. Ved at sammenligne kvinderne med sig selv blev der taget højde for stationære individuelle faktorer, hvor konfounding er mindre sandsynlig.

Vi fandt en øget risiko for sygefravær efter nattevagter i alle trimestre, særligt hvis de varede mere end 12 timer, eller hvis den gravide var ældre end 35 år, svarende til 1-2 ekstra sygedage pr. 100 nattevagter.

KONKLUSION

Natarbejde er en potentiel risikofaktor for graviditetskomplikationer. I nye studier har man baseret på detaljerede eksponeringsdata undersøgt intensiteten af nattevagter, og hvordan de tilrettelægges i løbet af graviditeten. Disse studier indikerer, at: 1) gravide med > 1 nattevagt om ugen har øget risiko for spontan abort den efterfølgende uge, 2) gravide med > 3 nattevagter i træk har øget risiko for GH og PE – svært overvægtige gravide er særligt udsatte, 3) nattevagter, især > 12 timer, øger risikoen for sygefravær i alle graviditets trimestre, uafhængigt af personlige faktorer. Interventionsstudier savnes, men epidemiologiske studier tyder på, at individuel vurdering og justering af arbejdstilrettelæggelsen kan reducere sygefravær blandt gravide [29]. Den individuelle vurdering bør inkludere den gravides generelle helbred og tidligere graviditetskomplikationer samt kombinationen af natarbejde med andre arbejdsbelastninger f.eks. tunge løft, stående/gående arbejde, støj og psykosociale faktorer som vold og trusler. Disse faktorer kan i visse brancher forekomme hyppigere om natten. I øvrigt henvises til Arbejdstilsynets vejledninger »Helbreds kontrol ved natarbejde« og »Gravides og ammendes arbejdsmiljø« samt faktaark fra Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø »Helbredsrisici for gravide med natarbejde« [30].

KORRESPONDANCE: Paula E.C. Hammer. E-mail: paulahammer@dadlnet.dk, pauladk@hotmail.com

ANTAGET: 28. oktober 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. december 2020

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

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Night work and pregnancy-related complications

Paula E.C. Hammer, Luise M. Begtrup, Anne Helene Garde, Anja B. Pinborg & Jens Peter Bonde

Ugeskr Læger 2020;182:V03200154

Night work has been associated with sleep disorders as well as cardiovascular, endocrinologic, metabolic and immunological disturbances as shown in this review. Several night shifts in a row and more than one night shift per week is associated with increased risk of pregnancy-related complications. A dose-response pattern has been shown between the number of night shifts during pregnancy and the risk of miscarriage, hypertensive disorders and sick leave. Individual risk assessment of pregnant night workers should focus on their general health, the intensity of night shifts and other adverse working conditions.

LITTERATUR

1. Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø. Arbejdsmiljø og Helbred i Danmark. 2018. <https://nfa.dk/da/nyt/nyheder/2019/hvem-arbejder-om-natten> (10. nov 2020).
2. Kecklund G, Axelsson J. Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ* 2016;355:1-13.
3. Reiter RJ, Tamura H, Tan DX et al. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertil Steril* 2014;102:321-8.
4. Russart KLG, Nelson RJ. Light at night as an environmental endocrine disruptor. *Physiol Behav* 2018;190:82-9.
5. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A et al. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology.

- Hum Reprod Update 2014;20:293-307.
6. Daugaard S, Garde AH, Bonde JPE et al. Night work, light exposure and melatonin on work days and days off. *Chronobiol Int* 2017;34:942-55.
 7. Nehme PA, Amaral FG, Middleton B et al. Melatonin profiles during the third trimester of pregnancy and health status in the offspring among day and night workers: a case series. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythm* 2019;6:70-6.
 8. Jensen MA, Hansen ÅM, Kristiansen J et al. Changes in the diurnal rhythms of cortisol, melatonin, and testosterone after 2, 4, and 7 consecutive night shifts in male police officers. *Chronobiol Int* 2016;33:1280-92.
 9. Abbott SM, Attarian H, Zee PC. Sleep disorders in perinatal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:159-68.
 10. Härmä M, Ropponen A, Hakola T et al. Developing register-based measures for assessment of working time patterns for epidemiologic studies. *Scand J Work Environ Health* 2015;41:268-79.
 11. Garde AH, Hansen J, Kolstad HA et al. Payroll data based description of working hours in the Danish regions. *Chronobiol Int* 2018;35:795-800.
 12. Begtrup LM, Specht IO, Hammer PEC et al. Night work and miscarriage: a Danish nationwide register-based cohort study. *Occup Environ Med* Published 2019;76:302-8.
 13. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res* 2001;30:29-33.
 14. Palmer KT, Bonzini M, Harris EC et al. Work activities and risk of prematurity, low birth weight and pre-eclampsia: an updated review with meta-analysis. *Occup Environ Med* 2013;70:213-22.
 15. Hammer P, Flachs E, Specht I et al. Night work and hypertensive disorders of pregnancy: a national register-based cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2018;44:403-13.
 16. Leung M, Tranmer J, Hung E et al. Shift work, chronotype, and melatonin patterns among female hospital employees on day and night shifts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:830-8.
 17. Bonde JP, Jørgensen KT, Bonzini M et al. Miscarriage and occupational activity: a systematic review and meta-analysis regarding shift work, working hours, lifting, standing, and physical workload. *Scand J Work Environ Health* 2013;39:325-34.
 18. Naderi S, Tsai SA, Khandelwal A. Hypertensive disorders of pregnancy. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:17-22.
 19. Dmitrzak-Weglarczyk M, Reszka E. Pathophysiology of depression: molecular regulation of melatonin homeostasis-current status. *Neuropsychobiology* 2018;76:117-29.
 20. Parry BL, Meliska CJ, Sorenson DL et al. Plasma melatonin circadian rhythm disturbances during pregnancy and postpartum in depressed women and women with personal or family histories of depression. *Am J Psychiatry* 2008;165:1551-8.
 21. Osborne LM, Monk C. Perinatal depression – the fourth inflammatory morbidity of pregnancy? *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1929-52..
 22. Okun ML. Disturbed sleep and postpartum depression. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:1-7.
 23. Lee A, Myung SK, Cho JJ et al. Night shift work and risk of depression: meta-analysis of observational studies. *J Korean Med Sci* 2017;32:1091-6.
 24. van Melick MJGJ, van Beukering MDM, Mol BW et al. Shift work, long working hours and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2014;87:835-49.
 25. Specht IO, Hammer PEC, Flachs EM et al. Night work during pregnancy and preterm birth – a large register-based cohort study. *PLoS One* 2019;14:e0215748.
 26. Analyse af graviditetsbetinget fravær. *Beskæftigelsesministeriet*, 2010.
 27. Hansen ML, Thulstrup AM, Juhl M et al. Occupational exposures and sick leave during pregnancy: results from a Danish cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2015;41:397-406.
 28. Hammer PEC, Garde AH, Begtrup LM et al. Night work and sick leave during pregnancy: a national register-based within-worker cohort study. *Occup Environ Med* 2019;76:163-8.
 29. Kristensen P, Nordhagen R, Wergeland E et al. Job adjustment and absence from work in mid-pregnancy in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Occup Environ Med* 2008;65:560-6.
 30. <https://nfa.dk/da/nyt/nyheder/2019/flere-helbredsrisci-for-gravide-med-end-1-nattevagt-om-ugen> (10. nov 2020).