

# De invloed van periconceptionele arbeidsomstandigheden op de vruchtbaarheid en zwangerschapsuitkomsten

T. BRAND, V.W.T. RUIZ VAN HAPEREN, E.H. VAN VLIET-LACHOTZKI, T.M. PAL EN E.A.P. STEEGERS

## INTRODUCTIE

Er zijn diverse mogelijke oorzaken voor een verminderde vruchtbaarheid en een gestoord beloop van de zwangerschap zoals een miskraam, een laag geboortegewicht of een aangeboren afwijking. Arbeidsomstandigheden van de vrouw en man kunnen hier ook aan bijdragen.<sup>1</sup> Tot nu toe krijgt dit weinig aandacht in het dagelijks handelen van de gynaecoloog.

## EFFECTEN VAN PRE-CONCEPTIONELE BLOOTSTELLING OP DE VRUCHTBAARHEID

### *Chemische factoren*

Effecten op de vruchtbaarheid zijn waargenomen na beroepsmatige blootstelling aan chemische factoren. Bij mannen gaat het dan om effecten op het aantal, de beweeglijkheid en om vormafwijkingen van de zaadcellen. Bij vrouwen gaat het vooral om verstoring van de menstruele cyclus. Als zich één van deze effecten voordoet, is er vaak een langere tijd nodig om zwanger te worden, in de literatuur vaak weergegeven als *time to pregnancy* (TTP). Er bestaat wetenschappelijk bewijs dat de vruchtbaarheid van mannen negatief wordt beïnvloed door anorganisch lood, dibroomchloorpropaan (DBCP; pesticide), ethyleendibromide (EDB; pesticide), sommige glycoethers (oplosmiddelen), koolstofdissulfide en bepaalde stoffen die vrijkomen bij het lassen van roestvrij staal. Verondersteld wordt dat bepaalde glycoethers hun effect ook via blootstelling van de moeder kun-

nen bewerkstelligen doordat ze een verlenging van de menstruele cyclus veroorzaken. Er zijn aanwijzingen dat ook de beroepsmatige blootstelling van de man aan bestrijdingsmiddelen de vruchtbaarheid vermindert en kan leiden tot een langere TTP.<sup>2</sup>

### *Fysische factoren*

Al lange tijd is bekend dat warmte een negatieve invloed kan hebben op de kwaliteit van het semen. Zo werd een verhoogde temperatuur van het scrotum gevonden bij zittend werk en hadden taxichauffeurs in Rome een hoger percentage zaadcellen met een abnormale morfologie. Hoewel warmte dus een duidelijk effect kan hebben op de mannelijke zaadkwaliteit, is het onduidelijk of de warmteblootstelling op de hedendaagse werkplekken mogelijk ook de vruchtbaarheid negatief beïnvloedt.<sup>2</sup> Het is bekend dat ioniserende straling kan leiden tot reductie van het aantal zaadcellen. Bij een blootstelling van 150 mSv is een tijdelijke reductie waargenomen en blootstelling van 2000 mSv kan leiden tot een langdurige of zelfs permanente azoöspermie. Bij een beroepsmatige blootstellingslimiet van 15 mSv per jaar, zoals die in veel landen wordt aangehouden, is het optreden van deze effecten onwaarschijnlijk.<sup>2</sup>

## EFFECTEN VAN BLOOTSTELLING VÓÓR DE CONCEPTIE EN AAN HET BEGIN VAN DE ZWANGERSCHAP

Arbeidsomstandigheden die vóór de conceptie of aan het begin van

de zwangerschap van belang zijn, kunnen globaal worden ingedeeld in vijf groepen, te weten chemische en fysische factoren, biologische agentia, nachtdiensten en (beroepsgebonden) stress. De effecten van fysiek belastend werk worden hier niet besproken, omdat deze in de regel optreden bij blootstelling in het tweede of derde trimester van de zwangerschap.

### *Chemische stoffen*

Geschat wordt dat werknemers in hun werk aan ongeveer 100.000 verschillende chemische stoffen kunnen worden blootgesteld. Van een klein deel hiervan is bekend dat ze schadelijk zijn voor de voortplanting. Ter vereenvoudiging kunnen deze globaal worden ingedeeld in vijf hoofdgroepen: organische oplosmiddelen, bestrijdingsmiddelen, narcosegassen, chemotherapeutica en bepaalde metalen. Kinderen van wie de vader of moeder voor de conceptie wordt blootgesteld aan organische oplosmiddelen hebben een tweetot zesmaal hogere kans op een aangeboren afwijking (zie tabel 1). Dit geldt ook wanneer de moeder in de jonge zwangerschap aan deze stoffen wordt blootgesteld.<sup>3,4</sup> Het gaat hierbij om sluitingsdefecten van de neurale buis (zoals spina bifida of anencefalie) of van het gezicht (zoals een gespleten lip of gehemelte). Recent werd dit bevestigd in een prospectieve studie in Frankrijk. De onderzoekers vonden een significant en dosisafhankelijk verband tussen blootstelling van de vrouw aan oplosmiddelen tijdens de zwangerschap en de kans op bepaalde aangeboren afwijkingen

zoals een gespleten lip, afwijkingen van de urinewegen of de mannelijke genitalia.<sup>5</sup>

Bij blootstelling van de moeder aan bestrijdingsmiddelen in de vroege zwangerschap of de vader rond de conceptie is de kans op aangeboren afwijkingen eveneens verhoogd,<sup>11-13</sup> waarbij vergelijkbare afwijkingen zijn waargenomen als bij de blootstelling aan oplosmiddelen.

Wat betreft narcosegassen of chemotherapeutica zijn alleen onderzoeken bekend over blootstelling in de vroege zwangerschap. Bij beroepsmatige blootstelling aan chemotherapeutica is de kans op een miskraam 60% verhoogd en bij blootstelling aan narcosegassen ongeveer 90%,<sup>14</sup> terwijl er ook aanwijzingen zijn voor een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen. Van de metalen noemen we hier alleen organisch kwik, lood en chroom. De effecten van organisch kwik zijn vooral bekend vanuit belasting via het milieu. (Metallisch) kwik geloosd door een fabriek in Japan kwam terecht in de vissen. Door het eten van deze vis kwam het vervolgens gebonden aan eiwit (organisch kwik) via de moeder terecht bij de nakomelingen. Velen van hen werden geboren met aangeboren afwijkingen van het zenuwstelsel zoals ataxie en tremoren en kregen later cognitieve ontwikkelingsstoornissen.<sup>15</sup> Blootstelling van een zwangere vrouw aan lood heeft een negatief effect op de cognitieve ontwikkeling van het kind. Daarbij lijken de hersenen van het jonge kind kwetsbaarder dan die van een volwassene. Tot slot zijn er aanwijzingen dat blootstelling van de vader aan zwaarwaardig chroom rond de conceptie de kans op een miskraam vergroot.

#### Fysische factoren

Hier is vooral ioniserende straling van belang. Voor ioniserende straling zijn beneden de 20 mSv (millisievert) eigenlijk geen effecten op de nakomelingen te verwachten. De achtergrondstraling uit de bodem en het milieu bedraagt in Nederland ongeveer 2 mSv. Effecten van ioniserende straling zijn wel beschreven vanuit gebieden met een hoge blootstelling zoals Tsjernobyl, waar kinderen een zesmaal hogere kans hebben op het krijgen

Blootstellingsperiode aan oplosmiddelen	Vrouw	Man
Preconceptieperiode	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verminderde fertiliteit met een langere tijd tot zwangerschap (tot 2 x verlengd)<sup>8</sup></li> <li>• Hogere kans op sluitingsdefecten neurale buis of aangezicht (2,2-6,2 x)<sup>3,4,6</sup></li> <li>• Verhoogde kans op kanker op kinderleeftijd (tot 3,8 x)<sup>7</sup></li> <li>• Verminderde fertiliteit met een langere tijd tot zwangerschap (tot 2 x verlengd)<sup>8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hogere kans op sluitingsdefecten neuraalbuis of aangezicht (2,2-6,2 x)<sup>3,4,6</sup></li> <li>• Verminderde fertiliteit met een langere tijd tot zwangerschap (tot 2 x)<sup>2</sup></li> </ul>
Zwangerschap	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meer miskramen (1,3x)<sup>3</sup></li> <li>• Hogere kans op sluitingsdefecten neurale buis of aangezicht (1,6 x)<sup>3,5</sup></li> <li>• Meer kans op visuele of cognitieve problemen op kinderleeftijd<sup>9,10</sup></li> </ul>	

Tabel 1. Bekende effecten van oplosmiddelen op de voortplanting tijdens diverse tijdstippen van blootstelling bij de vrouw of de man.

van schildklierkanker. Daarbij is het echter tot heden onduidelijk of dit wellicht een direct effect is op het jonge kind en dus niet een effect van blootstelling rond de conceptie of tijdens de zwangerschap. In recente onderzoeken in het Verenigd Koninkrijk werd geen verhoogd risico op kanker op de kinderleeftijd gevonden wanneer de aanstaande moeder vóór de conceptie was blootgesteld aan ioniserende straling, die in de regel zelden hoger was dan 50 mSv, terwijl bij een eerder onderzoek wel aanwijzingen waren gevonden voor een verhoogd risico op kanker op de kinderleeftijd.<sup>16</sup>

#### Biologische agentia

Van diverse infectieziekten is het bekend dat zij een negatieve invloed op de zwangerschap kunnen hebben. Vrouwen werkzaam in de kinderopvang, het kleuteronderwijs, de gezondheidszorg (humaan en veterinair) hebben een grotere kans op besmetting. Voor rubella en Parvo B19 ligt daarbij de kritische periode vooral in de eerste helft van de zwangerschap. Rubella kan een congenitaal rubelasyndroom veroorzaken, dat, zoals bekend, door tijdige preconceptionele vaccinatie kan worden voorkomen. Na besmetting met

het Parvo-B19-virus bestaat een grotere kans op een miskraam, een hydrops foetalis en bloedarmoede bij de foetus. Van de primaire infecties met CMV tijdens de zwangerschap resulteert 30-40% in een congenitale infectie. Hiervan heeft 10-15% klinische symptomen bij de geboorte, zoals een laag geboortegewicht, lever- en miltvergroting, oog- en neurologische problemen. Daarnaast ontwikkelt 10-15% in de loop van het eerste jaar mentale en/of motorische retardatie.<sup>17</sup> Voor Parvo B19 en CMV bestaat nog geen vaccinatie, maar helpen alleen hygiënische maatregelen. Na een doorgemaakte infectie met dit virus is de vrouw met kinderwens natuurlijk wel beschermd door de aanwezigheid van antistoffen.

#### Nachtdiensten

Uit een recente meta-analyse blijkt dat het lopen van nachtdiensten effect kan hebben op het beloop en de uitkomst van de zwangerschap. Zo hebben vrouwen die nachtdienst lopen circa 25% meer kans op een miskraam. Wanneer een zwangere nachtdiensten blijft lopen bij een langere zwangerschapsduur bestaat er een grotere kans op een vroeggeboorte en eveneens op een kind met een laag geboortegewicht.<sup>18</sup>

## Stress

Bij onderzoek naar de invloed van werkstress wordt veel gebruik gemaakt van het model van Karasek. Werkstress ontstaat wanneer er sprake is van onbalans, dat wil zeggen een hoge werkdruk met een gebrek aan regelmogelijkheden vaak in combinatie met gebrek aan sociale steun. Er zijn aanwijzingen dat vrouwen die in hun werk veel stress ervaren een tweemaal hogere kans hebben op een miskraam.<sup>19</sup>

## AANPAK IN DE PRAKTIJK

In de dagelijkse praktijk is het aan te bevelen om, naast aandacht voor de gebruikelijke risico's, navraag te doen naar de arbeidsomstandigheden van het paar met kindervrouw, tijdens het preconceptieconsult. Ter ondersteuning van het consult kan [www.ZwangerWijzer.nl](http://www.ZwangerWijzer.nl)<sup>20</sup> worden gebruikt. Dit interactieve risicoselecterende instrument is bestemd voor mensen met kindervrouw en wordt vaak gebruikt als zorginstrument door verloskundige of gynaecoloog. Zwangerwijzer is recent uitgebreid met een module over arbeidsomstandigheden. Aan de hand van de samenvatting kan worden nagegaan of er aanleiding is om de werkzaamheden aan te passen en daarvoor advies te vragen aan de bedrijfsarts.

## Literatuur

1. Brand T, Ruiz van Haperen VWT, Vliet-Lachotzki EH van, Steegers EP. Effecten van arbeidsomstandigheden op de zwangerschap verdienen aandacht binnen de preconceptiezorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A363.
2. Jensen TK, Bonde JP, Joffe M. The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occupational Medicine* 2006;56:544-53.
3. McMartin KI, Chu M, Kopecky E, Einarson TR, Koren G. Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1998;34:288-292.
4. Logman JF, Vries LE de, Hemels ME, Khattak S, Einarson TR. Paternal organic solvent exposure and adverse pregnancy outcomes: a meta analysis. *Am J Ind Med* 2005;47:37-44.
5. Garlantézec R, Monfort C, Rouget F, Cordier S. Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations: a prospective study in the general population. *Occup Environ Med* 2009;66:456-63.
6. Hooiveld M, Haverman W, Roskes K, Bretveld R, Burstyn I, Roeleveld N. Adverse reproductive outcomes among male painters with occupational exposure to organic solvents. *Occup Environ Med* 2006;63:538-44.
7. Sung TI, Wang JD, Chen PC. Increased risk of cancer in the offspring of female electronics workers. *Reprod Toxicol* 2008;25:115-9.
8. Sallmén M, Neto M, Mayan ON. Reduced fertility among shoe manufacturing workers. *Occup Environ Med* 2008;65:518-24.
9. Till C, Westall CA, Koren G, Nulman I, Rovet JF. Vision abnormalities in young children exposed prenatally to organic solvents. *Neurotoxicology* 2005;26:599-613.
10. Laslo-Baker D, Barrera M, Knittel-Keren D, et al. Child neurodevelopmental outcome and maternal occupational exposure to solvents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:956-61.
11. Lorente C, Cordier S, Bergeret A, et al. Maternal occupational risk factors for oral clefts. *Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group. Scand J Work Environ Health* 2000;26:137-45.
12. Pierik FH, Burdorf A, Muinck Keizer-Schrama SM de, et al. The cryptorchidism prevalence among infants in the general population of Rotterdam, the Netherlands. *Int J Androl* 2005;28:248-52.
13. Regidor E, Ronda E, Garcia A, Dominguez V. Paternal exposure to agricultural pesticides can cause specific fetal death. *Occup Environ Med* 2006;63:538-44.
14. Boivin JF. Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 1997;54:541-8.
15. Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 2006;368:2167-78.
16. Bunch KJ, Muirhead CR, Draper GJ, et al. Cancer in the offspring of female radiation workers: a record linkage study. *Br J Cancer* 2009;100:213-8.
17. Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Gaama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:245-56.
18. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000;95:623-35.
19. Fenster L, Schaefer C, Mathur A, et al. Psychological stress in the workplace and spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1995;142:1176-83.
20. Landkroon AP, Weerd S de, Vliet-Lachotzki E van, Steegers EA. Validation of an internet questionnaire for risk assessment in preconception care. *Public Health Genomics* 2010;13:89-94.