

Flyreiser og venøs trombose

Bakgrunn og metode. Det er sammenheng mellom lange flyreiser og venøs trombose. Sannsynlige risikofaktorer er hypobar hypoksi forårsaket av det lave lufttrykket i flykabinen, ugunstig sittestilling som gir stase av underekstremitetene (economy class syndrome) og dehydrering på grunn av inadekvat væskeinntak og tørr luft i flykabinen.

Resultater. I en studie av friske passasjerer over 50 år fikk 10 % asymptomatisk dyp venetrombose etter åtte timers flyging. I en annen studie av friske passasjerer under 50 år fikk ingen trombose, mens 4,5 % av passasjerene under 50 år med risikofaktorer fikk dyp venetrombose. Studiene viste at elastiske strømper forhindret utvikling av dyp venetrombose.

Fortolkning. Passasjerer bør gis råd om regelmessig bruk av muskel-venepumpen og rikelig væskeinntak. Elastiske strømper er aktuelt hos eldre og hos passasjerer med risikofaktorer. Tromboseprofylakse er sjelden indisert, men bør vurderes hos passasjerer med tidligere venøs trombose som ikke får antikoagulasjonsbehandling. Blodplatehemmere, som acetylsalisylsyre, beskytter marginalt mot venøs trombose, mens lavmolekylært heparin har meget god effekt. Injeksjon av en høy profylaktisk dose lavmolekylært heparin kan settes ved avreise til flyplassen og varer i om lag ett døgn.

Den mulige sammenhengen mellom lange reiser, spesielt med fly, og risiko for venøs trombose har i den senere tid fått mye oppmerksomhet i mediene. Inntil nylig var dokumentasjonen for en slik sammenheng begrenset til små retrospektive studier (1, 2), kasuistikker (3, 4) og én eksperimentell studie (5). Kasuistikkene har fått mest oppmerksomhet, spesielt på grunn av oppslag i massemediene. Den mest celebre pasienten er sannsynligvis den tidligere amerikanske presidenten Richard M. Nixon, som i 1974 fikk en venstresidig dyp venetrombose om bord i presidentflyet Air Force One på vei fra USA til Europa, Midtøsten og Sovjetunionen. Til tross for pågående antikoagulasjonsbehandling ble han innlagt flere ganger på grunn av residiverende lungeembolier.

Bjørn Bendz

bjorn.bendz@ioks.uio.no

Per Morten Sandset

Hematologisk forskningslaboratorium
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Bendz B, Sandset PM.

Air travel and venous thrombosis.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1579–81

Background and methods. The paper reviews air travel and venous thrombosis. The risk of venous thrombosis increases with distance flown. The mechanisms that cause thrombosis are unknown, but may be related to hypobaric hypoxia, i.e. reduced air pressure inside the aeroplane, stasis of the lower limbs, often referred to as economy class syndrome (ECS), and dehydration.

Results. Symptomless deep venous thrombosis may occur in 10% of healthy long-haul airline travellers over 50 years of age, and up to 4.5% of passengers under 50 at high risk of thrombosis. Wearing of elastic compression stockings during the flight is associated with reduced risk of deep venous thrombosis.

Interpretation. Passengers should be encouraged to use the muscle-vein pump regularly, ensure adequate hydration, and in some cases wear elastic compression stockings. A majority of passengers will not need any thromboprophylaxis. Aspirin may have a protective role, but its efficacy in preventing venous thrombosis is much smaller than that of low molecular weight heparins. A high prophylactic dose of a low molecular weight heparin should be considered in passengers at high risk of thrombosis.

☞ Se også side 1542

Til slutt så man seg nødt til å ligere embolikilden, vena iliaca sinister. Grunnlidelsen og kirurgiske komplikasjoner bidrog angivelig til at han slapp å vitne i Watergate-høringene (6).

Inntil nylig har det manglet undersøkelser som sier om det er sammenheng mellom flyreiser og venøs trombose. I det følgende tar vi for oss data om forekomst, risikofaktorer og hvordan man eventuelt kan beskytte seg mot venøs trombose i forbindelse med lange flyreiser.

Forekomst

I en mye referert pasient-kontroll-studie ble det konkludert at reising var en risikofaktor for venøs trombose (7), mens en annen gruppe kom til motsatt konklusjon (8). Ferrari og medarbeidere undersøkte 160 pasienter med venøs trombose, hvorav ni hadde reist med

fly (7), mens Kraaijenhagen og medarbeidere undersøkte 788 pasienter med spørsmål om venøs trombose, hvorav 17 hadde fløyet (8). Begge studiene inkluderte alle reisemåter, og de refereres derfor ofte feilaktig som flyreisestudier. Undergruppene med flypassasjerer var for små til å kunne konkludere sikkert om det er sammenheng mellom flyreiser og venøs trombose. Selv om ingen vet hvor lenge etter en flyreise man kan utvikle venøs trombose, svekkes studiene av at de kliniske undersøkelsene ble utført inntil fire uker etter eksponeringen. Dette reduserer muligheten for å finne tromber relatert til selve reisen og øker sannsynligheten for at trombene kan ha oppstått på grunn av andre årsaker.

Lapostolle og medarbeidere undersøkte sammenhengen mellom reiselengde og alvorlig lungeembolisme (9). Studien omfattet mer enn 135 millioner passasjerer som over en sjuårsperiode reiste til Frankrikes største flyplass Charles de Gaulle. 56 passasjerer som oppsøkte lege på flyplassen umiddelbart etter landing, hadde alvorlig lungeembolisme. På bakgrunn av dette ble det beregnet insidens av alvorlig lungeembolisme per million passasjerer som funksjon av reiselengden. Det ble vist at forekomsten av alvorlig lungeembolisme økte med lengden på flyreisen. Insidensen var lav, 4,8 tilfeller per 1 000 000 passasjerer, også på de lengste flyreisene. Studien omfattet imidlertid bare passasjerer som ble brakt til flyplassens helsetjeneste øyeblikkelig etter ankomst. Passasjerer som døde i flyet, passasjerer med mindre alvorlige tromboser og tromboser som gav sene symptomer, og pasienter med asymptomatiske tromboser ble ikke undersøkt eller inkludert. Det er derfor sannsynlig at tallene beskriver toppen av et isfjell og at den sanne risikoen for venøs trombose er større. Scurr og medarbeidere viste ved ultralydundersøkelse at lange flyreiser var assosiert med opptil 10% risiko for dyp venetrombose (10). I en annen studie, LONFLIT-studien, ble det ikke påvist dyp venetrombose etter 12 timers flyging hos friske passasjerer uten risikofaktorer (11). Hos passasjerer i samme alder (gjennomsnitt 46 år) med risikofaktorer som tidligere venøs trombose, trombofili, bevegelsesproblemer, kreft eller åreknuter forekom dyp venetrombose i 2,8% av tilfellene.

Årsaker

Årsakene til venøs trombose ved flyreiser er ukjent, men kan skyldes hypobar hypoksi,



Hypobar hypoksi, stase av underekstremitetene og dehydrering er sannsynligvis de viktigste årsakene til venøs trombose ved lange flyreiser. Regelmessig fottrim, adekvat væskeinntak og elastiske strømper kan være forebyggende. Passasjerer med høy tromboserisiko bør vurdere medikamentell profylakse med lavmolekylært heparin. Illustrasjon Arild Midthun

stase av underekstremitetene og dehydrering.

Hypobar hypoksi oppstår hos alle passasjerer pga. redusert lufttrykk i flykabinen. Dagens fly er ikke konstruert for å tåle en større trykkforskjell mellom kabinen og omgivende lufttrykk over lengre tid. Dersom kabinen skulle tåle en høyere trykkforskjell, ville flyskroget øke betydelig i vekt og en større andel av motorkraften ville gått med til å opprettholde kabintrykket. Konsekvensen ville blitt økt drivstofforbruk og mindre plass til passasjerer (12). Avhengig av reiselengden og flytypen varierer lufttrykket i flykabiner svarende til lufttrykket ved 1800–2400 m o.h. (13). Generelt vil man på de lengste flyreisene oppholde seg nær den øvre grensen.

Ved vårt laboratorium har vi studert betydningen av hypobar hypoksi nærmere. I en eksperimentell studie, utført i høydehuset i Trysil, ble friske frivillige eksponert for et trykkfall fra 96,3 kPa (440 m) til 76 kPa (2400 m) i løpet av ti minutter (14). Dette gav et fall i perifer oksygenmetning fra 98,4% til 93,4%. Trykkfallet, og det sekundære metningsfallet, tilsvarer eksponeringen man utsettes for ved lange flyreiser (13). Etter åtte timer forlot åtte av forsøkspersonene trykkammeret, mens de resterende 12 fortsatte i et simulert høyfjellsprosjekt (15).

Det akutte trykkfallet gav statistisk signifikant økning av to sensitive markører for aktivert koagulasjon, protrombinfragment 1+2 og trombin-antitrombin-kompleks. Maksimal aktivering ble observert etter to timer. Aktiveringen var assosiert med signi-

fikant reduserte nivåer av koagulasjonsfaktor VII og koagulasjonshemmeren «tissue factor pathway inhibitor» (TFPI). Det var også signifikant økte verdier av aktivert koagulasjonsfaktor VII. Dette taler for at det ytre koagulasjonssystemet var aktivert. Prøvene normaliserte seg åtte timer etter at forsøkspersonene hadde forlatt trykkammeret.

I høyfjellsprosjektet var det normale prøver etter 24 timer på 2400 meter, 3500 meter og 4500 meter, hvor forsøkspersonene oppholdt seg i fire dager (15). Funnene gir mistanke om at det er den akutte hypobare hypoksien som gir koagulasjonsaktivering, mens man ser normalisering etter lengre akklimatisering til lavt lufttrykk.

I en annen studie undersøkte vi effekten av en høy profylaktisk dose med lavmolekylært heparin for å forebygge koagulasjonsaktivering under simulert flyging. I denne studien fikk 12 forsøkspersoner enoksaparin (Klexane) 40 mg subkutan én time før samme eksponering. Etter injeksjon av enoksaparin var det ikke tegn til koagulasjonsaktivering, og de farmakokinetiske profilene for enoksaparin var normale (16).

Våre resultater har vært kritisert på grunn av manglende kontrollgrupper (10). Senere upubliserte kontrolleksperimenter har imidlertid bekreftet funnene. Vi mener derfor at hypobar hypoksi kan være en viktig årsak til økt tromboserisiko ved lange flyreiser og at profylaktiske doser med lavmolekylært heparin bør vurderes hos risikoindivider.

Stase av underekstremitetene har vært den mest omtalte risikofaktoren, og fenomenet kalles ofte økonomi- eller turistklassesyndromet (economy class syndrome). Man bør imidlertid merke seg at venøs trombose forekommer på alle klasser (jf. president Nixon) (6, 9).

Scurr og medarbeidere randomiserte 231 passasjerer uten tidligere tromboemboliske sykdommer i to grupper (10). Den ene gruppen fikk kompresjonsstrømper grad I til under kneet, den andre ikke. Deretter reiste alle i løpet av seks uker minst 24 timer med fly og minst åtte timer per flyreise. Vurdert ved ultralydundersøkelse utviklet 10% av passasjerene som ikke brukte kompresjonsstrømper asymptomatisk dyp venetrombose. Ingen i behandlingsgruppen utviklet dyp venetrombose, men 3% utviklet overflattisk tromboflebitt. Gjennomsnittsalderen i gruppene var henholdsvis 62 og 61 år.

LONFLIT 2-studien (11) hadde samme design og støtter langt på vei funnene til Scurr og medarbeidere (10). 833 passasjerer med gjennomsnittsalder 44 år og risikofaktorer for venøs trombose ble randomisert til bruk av kompresjonsstrømper eller ikke. I behandlingsgruppen fikk 0,2% av passasjerene dyp venetrombose, mot 4,5% i kontrollgruppen.

Betydningen av dehydrering ved flyreiser har også vært diskutert (4). Luftfuktigheten i fly varierer, men er i hovedsak lavere enn i vanlige hus. En eksperimentell studie påviste dehydrering hos forsøkspersoner som simulerte flyging i åtte timer ved 8–10% luftfuktighet (17). En annen gruppe noterte ingen forandringer i væskebalansen, men beskrev væskeretensjon i underekstremitetene, noe som førte til hevelse (18). Fotgym-

nastikk i sittestilling virket ikke forebyggende på ødemutviklingen. Det er altså divergerende data med hensyn til betydningen av dehydrering, men det er enighet om at man bør unngå alkohol og kaffe, som øker diuresen og gir dehydrering.

Diskusjon

Etter flere år med tilbakevendende diskusjoner er det nå vist at det er sammenheng mellom lange flyreiser og venøs trombose (9). Sannsynlige risikofaktorer er hypobar hypoksi (14), stase av underekstremitetene (10, 11) og dehydrering (4). Betydningen av hver enkelt faktor er fortsatt noe uklar.

Verdens helseorganisasjon, WHO, har vedtatt at det skal brukes ressurser på studier som kan kartlegge forekomsten av venøs trombose ved flyreiser, mulige årsaksmekanismer og ev. preventive tiltak (19).

Inntil videre er det internasjonal enighet om følgende råd i forbindelse med flyreiser: Passasjerene bør oppfordres til å bruke muskel-vene-pumpen ved å foreta jevnlig gåturer i midtgangen, gjerne supplert med knebøyøvelser. Sittende ankelgymnastikk forebygger ikke ødemer. Man bør drikke rikelig med vann og begrense inntaket av alkohol og kaffe for å unngå dehydrering. Personer som plages av ødemer i underekstremitetene eller er immobile, bør anbefales kompresjonsstrømper. Man bør være forsiktig med sovemedisiner for å unngå langvarige ugunstige sittestillinger. Tromboseprofylakse er sjelden indisert, men bør vurderes hos passasjerer med tidligere venøs trombose som ikke får antikoagulasjonsbehandling. Tilleggsfaktorer som kjent trombofili (anti-trombin-, protein C- og protein S-mangel og homozygot faktor V Leiden-mutasjon), kreft, kirurgi siste 4–6 uker (hoftekirurgi og store inngrep i thorax, abdomen og bekken)

og østrogenbehandling styrker indikasjonen. Som enkeltfaktorer må de sistnevnte risikofaktorene vurderes individuelt. Blodplatehemmere, som acetylsalisylsyre, har kun marginal effekt ved venøs trombose (20), men beskytter mot arteriell trombose. Lavmolekylært heparin har imidlertid meget god beskyttende effekt som profylakse mot venøs trombose (21), og våre data tyder på at en høy profylaktisk dose kan hindre koagulasjonsaktivering i forbindelse med hypobar hypoksi (16). Vi anbefaler derfor at risikoindivider får en injeksjon av en høy profylaktisk dose med lavmolekylært heparin. Injeksjonen kan settes ved avreise til flyplassen, og effekten varer i om lag ett døgn.

Litteratur

1. Eklof B, Kistner RL, Masuda EM, Sonntag BV, Wong HP. Venous thromboembolism in association with prolonged air travel. *Dermatol Surg* 1996; 22: 637–41.
2. Sinzinger H, Karanikas G, Kritz H, O'Grady J, Vinazzer H. The economy class syndrome – a survey of 19 cases. *Vasa* 1999; 28: 199–203.
3. Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med* 1954; 250: 148–9.
4. Cruickshank JM, Gorlin R, Jennett B. Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet* 1988; 2: 497–8.
5. Hoffmann R, Schimmer RC, Largiader F. Surgery and environmental influence as risk-factors for the development of deep vein thrombosis in animal experiments. *Thromb Haemost* 1993; 70: 712–6.
6. Eklof B, Arvidsson B. Air travel related venous thromboembolism. *Cardiovasc Surg* 2001; 9: 145.
7. Ferrari E, Chevallier T, Chapelier A, Baudouy M. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: a case control study. *Chest* 1999; 115: 440–4.
8. Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MM, Prandoni P, Piovello F, Buller HR. Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet* 2000; 356: 1492–3.

9. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmazières M, Sordelet D, Lapandry C et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345: 779–83.
10. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie JJ, McDonald S, Coleridge Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1485–9.
11. Belcaro G, Geroulakos G, Nicolaides AN, Myers KA, Winford M. Venous thromboembolism from air travel. The LONFLIT study. *Angiology* 2001; 52: 369–74.
12. Owe JO, Christensen CC. Helsemessige problemer hos flypassasjerer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 3623–7.
13. Cottrell JJ. Altitude exposures during aircraft flight. Flying higher. *Chest* 1988; 93: 81–4.
14. Bendz B, Rostrup M, Sevre K, Andersen TO, Sandset PM. Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. *Lancet* 2000; 356: 1657–8.
15. Bendz B, Rostrup M, Sevre K, Andersen TO, Sandset PM. Hypobaric hypoxia. *Lancet* 2001; 357: 955–6.
16. Bendz B, Sevre K, Andersen TO, Sandset PM. Low molecular weight heparin prevents activation of coagulation in a hypobaric environment. *Blood Coag Fibrinol* 2001; 12: 371–4.
17. Simons R, Krol J. Jet «leg», pulmonary embolism, and hypoxia. *Lancet* 1996; 348: 416.
18. Landgraf H, Vanselow B, Schulte-Huermann D, Mullmann MV, Bergau L. Economy class syndrome: rheology, fluid balance, and lower leg edema during a simulated 12-hour long distance flight. *Aviat Space Environ Med* 1994; 65: 930–5.
19. Verdens helseorganisasjon (WHO). <http://www.who.int/inf-pr-2001/en/pr2001-38.html> (17.8.2001).
20. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295–302.
21. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793–800.