

Vliegen en trombose

Auteur S.C. Cannegieter

Trefwoorden preventie, risicofactoren, veneuze trombose, vliegereizen

Samenvatting

Sinds een aantal jaren is er veel belangstelling voor een mogelijk verband tussen het maken van een lange vliegreis en het ontstaan van veneuze trombose. Epidemiologische studies laten zien dat het risico op trombose ongeveer tweemaal tot viermaal groter is na een reis van meer dan 4 uur. Absoluut gezien komt dit overeen met een risico van 1 op 4.500 passagiers. Het risico is duidelijk groter voor mensen met factor V Leiden, voor vrouwen die de pil gebruiken, en voor lange en kleine mensen. Bovendien neemt de kans op trombose toe met de duur van de vlucht en met het aantal keer dat men in korte tijd heeft gevlogen. Uit pathofysiologisch onderzoek blijkt dat stollingsactivering optreedt

na een vlucht van 8 uur. Mogelijk wordt de stolling extra geactiveerd door omstandigheden tijdens het vliegen, zoals de hypobare hypoxie die aanwezig is in de cabine. Er is nog niet voldoende onderzoek beschikbaar om een uitspraak te doen over het nut van het dragen van elastische kousen. Aspirine is niet voldoende effectief ter voorkoming van veneuze trombose, en bovendien niet zonder risico's. In afwachting van verder onderzoek is profylaxe met laagmoleculairgewichtheparine alleen aan te raden aan patiënten met een hoog tromboserisico (zoals mensen met trombose in de voorgeschiedenis) die een lange vlucht willen maken.

(Ned Tijdschr Hematol 2007;4:173-7)

Inleiding

In 1954 beschreef Homans voor het eerst 2 gevallen van trombose, die kort na een lange vliegreis waren opgetreden.¹ Sindsdien zijn regelmatig patiënten met veneuze trombose na vliegereizen beschreven, maar gecontroleerde studies naar een oorzakelijk verband zijn pas uitgevoerd na het jaar 2000. De aanleiding hiervoor was de tragische dood van een jonge, gezonde vrouw in het Verenigd Koninkrijk. Na een lange vliegreis overleed zij direct na aankomst op Heathrow Airport aan een longembolie. Dit kreeg veel aandacht in de pers, wat leidde tot vragen in het House of Lords en vervolgens tot de financiering van een groot onderzoek, het zogenoemde WHO Research Into Global Hazards of Travel (WRIGHT)-project. Inmiddels hebben de resultaten van dit onderzoek en van andere studies die sindsdien gepubliceerd werden, meer inzicht gegeven in de grootte van het risico van trombose na vliegereizen, in factoren die dit risico beïnvloeden en in het onderliggende mechanisme.

Grootte van het risico

De resultaten van het merendeel van 7 patiënt-controleonderzoeken laten een 2 tot 4 keer grotere kans op trombose zien na langdurig reizen per vliegtuig.²⁻⁸ Een relatief risico dat laat zien dat de kans op trombose groter is na vliegen is vooral relevant voor het vaststellen van een oorzakelijk verband. Voor reizigers, behandelend artsen en luchtvaartmaatschappijen is het echter van belang om een indruk te hebben van het absolute risico. In 2 vervolgonderzoeken is het optreden van een longembolie direct na aankomst op de luchthaven onderzocht.^{9,10} Uit beide onderzoeken kwam een kans op een longembolie van ongeveer 1 per 2,5 miljoen passagiers. Dit risico nam duidelijk toe met de afstand die de patiënten gevlogen hadden, tot ongeveer 1,5 per miljoen passagiers na een vlucht die langer dan 8 uur duurde. Een dergelijke dosis-responsrelatie is suggestief voor een causaal verband. Als bruikbare maat voor het absolute risico voldeden deze studies echter niet, omdat tromboses van arm of been niet werden meegeteld, evenmin als longembolieën die

Tabel 1. Het gecombineerde effect van risicofactoren en vliegen op het risico van veneuze trombose (1.906 paren).⁸

Risicofactor	Vliegen*	OR	95% BI
factor V Leiden			
-	-	1	
-	+	2,0	1,0-3,9
+	-	3,0	2,3-4,0
+	+	13,6	2,9-64,2
protrombine 20210A			
-	-	1	
-	+	2,2	1,3-3,6
+	-	2,7	1,7-4,4
+	+	7,9	0,9-67,2
BMI (kg/m ²)			
<25	-	1	
	+	2,0	1,0-4,1
25-30	-	1,4	1,2-1,7
	+	2,1	1,0-4,4
>30	-	1,7	1,3-2,1
	+	2,6	1,0-6,4
lengte (m)			
1,60-1,90	-	1	
	+	1,5	0,9-2,8
<1,60	-	0,7	0,5-0,9
	+	4,9	0,9-25,6
>1,90	-	0,9	0,7-1,2
	+	6,8	0,8-60,6

*=reis per vliegtuig van meer dan 4 uur binnen 8 weken voor de trombose of de corresponderende indexdatum voor controlepersonen, OR='odds ratio', BI=betrouwbaarheidsinterval, -=afwezig, +=aanwezig, BMI='Body Mass Index'.

niet direct op de luchthaven vastgesteld waren. Binnen het WRIGHT-project is een onderzoek uitgevoerd onder frequent reizende werknemers van grote bedrijven en organisaties. Ongeveer 9.000 personen hebben een enquête ingevuld met vragen naar het optreden van trombose in de afgelopen 5 jaar en de aanwezigheid van risicofactoren. De deelnemende bedrijven stelden hun bestanden met reisgegevens beschikbaar en zo kon voor iedere deelnemer met trombose onderzocht worden of dit al dan niet samenhang met een recente vliegreis. Zowel diep veneuze trombose als longembolie werden onderzocht

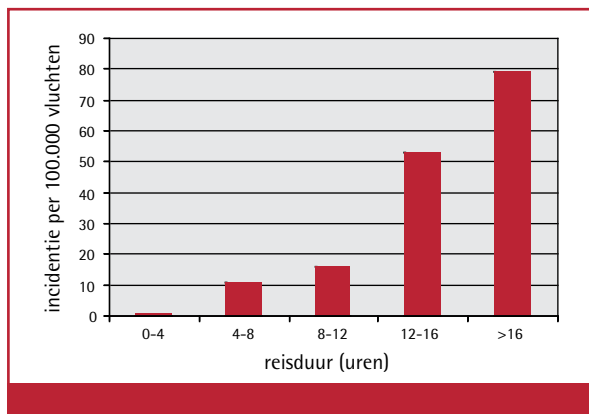
als uitkomstmaat. Het risico bleek verhoogd te zijn tot 8 weken na de vliegreis. Gedurende deze periode was het risico 1 per 4.500 passagiers voor vluchten langer dan 4 uur.¹¹

Factoren die van invloed zijn op het risico

Het aantal mensen dat reist per vliegtuig stijgt jaarlijks. In 2005 vlogen wereldwijd meer dan 2 miljard mensen.¹² Dit komt neer op, grofweg berekend, 150.000 extra gevallen van trombose door het vliegen. Om gericht preventieve adviezen te geven is het van belang inzicht te hebben in factoren die de kans op trombose tijdens vliegreesen vergroten. Dit is voor het eerst onderzocht in 2003 door Martinelli et al., die in een patiënt-controleonderzoek vaststelden dat het risico op trombose na vliegen 16 keer verhoogd was voor mensen met trombofilie en 14 keer voor vrouwen die de pil slikten, ten opzichte van niet-vliegende mensen zonder deze bijkomende risicofactoren.⁷

In een groot patiënt-controleonderzoek naar risicofactoren voor trombose (de MEGA-studie), werden eveneens groepen met een verhoogd risico beschreven.⁸ Uit een analyse van 1.906 patiënt-controleparen bleek opnieuw dat mensen met de factor V Leidenmutatie een groter risico hadden, evenals vrouwen die de anticonceptiepil slikten. Bovendien werd gevonden dat personen met een lengte van meer dan 1,90 m een 7 keer grotere kans hadden op trombose na vliegen, in vergelijking met mensen van gemiddelde lengte die niet gevlogen hadden. Opvallend was de bevinding dat ook kleine mensen, met een lengte van minder dan 1,60 m, een 5 keer groter risico hadden na een vliegreis, terwijl geringe lichaamslengte in het algemeen niet met trombose geassocieerd is. De verklaring hiervoor is waarschijnlijk dat hun voeten de vloer niet raken, zodat de zitting van de vliegtuigstoel extra in de knieholte drukt en de popliteale venen meer afgesloten worden. In *Tabel 1* zijn de effecten van verschillende risicofactoren op het ontstaan van trombose weergegeven.

In het onderzoek bij frequent vliegende werknemers werd gevonden dat het risico duidelijk toenam met de vliegduur en met het aantal vluchten dat binnen korte tijd gemaakt was. Zo bleek dat bij passagiers die een vlucht hadden gemaakt van meer dan 16 uur, het risico opliep tot 1 per 1.300 (zie *Figuur 1*). Verder werd in dit onderzoek gevonden dat het risico vooral groot was bij jonge vrouwen (1 per 2.500 passagiers). Zowel in het MEGA-onderzoek als in het project bij werknemers van grote bedrijven wordt op dit moment verder onderzoek gedaan naar het effect van andere



Figuur 1. Duur van de vlucht in relatie tot het absolute risico op veneuze trombose per 100.000 vluchten.

stollingsafwijkingen op het risico van trombose na vliegen en naar het effect van bepaald gedrag tijdens het vliegen, zoals het drinken van alcohol en het hebben van een raamplaats of een plaats aan het gangpad.

Mechanismen

Volgens de triade van Virchow wordt trombose veroorzaakt door veranderingen in de vaatwand, veranderingen in de bloedsamenstelling en veranderingen in de bloeddorstrooming. Wat betreft het laatste: het is al langer bekend dat langdurige immobilisatie samenhangt met een groter risico op trombose. In de Tweede Wereldoorlog is beschreven dat de incidentie van longembolieën sterk toenam toen de bevolking langdurig in schuilkelders moest zitten tijdens de bombardementen van Londen.¹³ Een recente variant hierop werd gepubliceerd als ‘e-thrombosis’: een beschrijving van een jonge man die opgenomen werd met een ernstige longembolie. Hij had geen enkele risicofactor voor trombose, maar bleek wel dagelijks meer dan 12 uur stil te zitten achter zijn computer.¹⁴ Dat immobilisatie de voornaamste verklaring is voor het ontstaan van trombose tijdens vliegen, blijkt ook uit het MEGA-onderzoek waarin werd gevonden dat reizen per auto, bus of trein eveneens een verdubbeling van het risico geeft.⁸ Bovendien is de meest waarschijnlijke verklaring voor het grotere risico bij lange en kleine mensen eveneens de extra belemmerde bloeddorstrooming.

Niettemin is gesuggereerd dat in een vliegtuig ook andere factoren invloed kunnen hebben op het ontstaan van trombose. Hierbij is vooral gedacht aan dehydratie en aan een effect van de hypobare omstandigheden in een vliegtuigcabine. In een Noors onderzoek in een hypobare kamer werd voor het eerst een effect van lage luchtdruk en de bijkomende lage

zuurstofspanning op de bloedstolling vastgesteld.¹⁵ Deze bevinding kon in latere gecontroleerde studies in hypobare kamers echter niet worden bevestigd.^{16,17} Binnen het WRIGHT-project is onderzocht wat het effect is van een daadwerkelijke vliegreis op de bloedstolling.¹⁸ 71 jonge vrijwilligers werden onderzocht tijdens een 8 uur durende vliegreis, tijdens 8 uur immobilisatie in een bioscoop en tijdens 8 uur in het dagelijks leven. De vrijwilligers waren zodanig geselecteerd dat een groot deel de factor V Leidenmutatie had, waarvan een aantal tevens de pil gebruikte. Uit metingen van trombine-antitrombinecomplexen (TAT), protrombinefragment 1 en 2 (F1+2), en D-dimeren bleek dat trombinevorming aangetoond kon worden bij 17% van de proefpersonen na de vlucht, terwijl dit na de bioscoop maar bij 3% het geval was en in de het dagelijks leven slechts bij 1%. Van de personen die trombinevorming hadden na het vliegen, had het grootste deel de factor V Leidenmutatie en gebruikte de pil.

De resultaten van dit onderzoek suggereren dat er bepaalde omstandigheden in het vliegtuig zijn die het stollingsstelsel beïnvloeden. Dit kan de hypobare hypoxie zijn, waarbij de verklaring voor de negatieve bevindingen in de andere studies kan zijn dat in die studies geen proefpersonen met risicofactoren meededen, en hypobare hypoxie alleen een effect heeft op de bloedstolling bij mensen bij wie al procoagulante factoren aanwezig zijn. Niettemin is het niet uitgesloten dat andere factoren in de cabine de verklaring vormen voor het gevonden effect. Daarbij kan men denken aan stress, dehydratie, een virusinfectie, luchtverontreiniging, et cetera. Geen van deze factoren is echter ooit onderzocht.

Preventie

Er bestaat veel onduidelijkheid over de optimale preventie van trombose na vliegen. Dit wordt geïllustreerd door een recent onderzoek naar het gebruik van preventieve maatregelen door artsen en biologen die in 2005 naar het tweejaarlijkse congres van de International Society of Thrombosis and Haemostasis in Sydney reisden. Het soort profylaxe bleek sterk te variëren, waarbij opviel dat het gebruik sterk afhing van het beroep (artsen gebruikten duidelijk meer medicamenteuze profylaxe dan bijvoorbeeld biologen) en van de nationaliteit van de congresdeelnemer (reizigers uit Israël gebruikten vooral laagmoleculairgewichtheparine, terwijl reizigers uit Frankrijk veel steunkousen gebruikten).¹⁹

Door het grote aantal reizigers elk jaar zou een groot

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Vliegen vergroot de kans op veneuze trombose ongeveer 3 keer. De kans op trombose is ongeveer 1 per 4.500 passagiers gedurende 8 weken na een vlucht van meer dan 4 uur.
2. Dit risico wordt aanzienlijk groter wanneer men langer vliegt of verscheidene vluchten achter elkaar maakt. Het risico wordt extra groot voor mensen met factor V Leiden, vrouwen die de pil slikken, en voor lange en kleine personen.
3. Algemene richtlijnen ten aanzien van de preventie van trombose tijdens vliegreizen bestaan tot nu toe vooral uit het advies om zoveel mogelijk te bewegen.
4. Alleen personen met een duidelijk groot tromboserisico (zoals mensen met trombose in de voorgeschiedenis), zouden baat kunnen hebben bij een korte behandeling met laagmoleculair-gewichtheparine.

aantal gevallen van trombose dat optreedt door vliegen, in theorie voorkomen kunnen worden. Gezien het vrij kleine absolute risico van 1 per 4.500 passagiers zullen preventieve maatregelen echter slechts effectief zijn voor een zeer klein deel van de reizigers (number needed to treat; NNT), dat wil zeggen het aantal mensen dat behandeld moet worden om 1 geval van trombose te voorkomen is ten minste 4.500). De effectiviteit van de preventie kan verhoogd worden door groepen te identificeren met een extra groot risico, zodat gericht aan preventie gedaan kan worden met lagere NNT's. Het huidige onderzoek richt zich steeds meer op het vaststellen van deze hoogrisicogroepen, maar de effectiviteit zal beperkt blijven. Daarom dient de preventieve interventie te bestaan uit een maatregel met minimale risico's, om zo een optimale risk-benefitratio te verkrijgen. Maatregelen met een bloedingsrisico, zoals laagmoleculair-gewichtheparine of aspirine, komen in eerste instantie dus niet in aanmerking. Bovendien is aspirine niet voldoende effectief om trombose te voorkomen.

Alternatieven zonder bloedingsrisico zijn het dragen van (aangemeten) steunkousen, en het doen van oefeningen tijdens de vlucht. De effectiviteit van steunkousen is onderzocht in een aantal studies, maar het probleem hierbij was dat steeds asymptomatische trombose als uitkomstmaat werd gebruikt.²⁰ De betrouwbaarheid van deze diagnose is twijfelachtig, en bovendien is het niet bekend of een effect op asymptomatische trombose betekent dat deze interventie ook een effect op symptomatische trombose heeft. Het belang van deze studies is daarom dubieus. Een alternatief dat op dit moment onderzocht wordt, is

een apparaat dat de bloeddorstrooming in de kuitten stimuleert. Dit apparaat bestaat uit een elastische band om de kuit die intermitterend samentrekt: door de toegenomen doorstroming door de kuitvenen zou trombose voorkomen kunnen worden.²¹

Ten slotte wordt vaak geadviseerd om veel water te drinken tijdens vliegreizen. Dit advies is niet gebaseerd op resultaten van onderzoek. Uit de studie bij 71 vrijwilligers die 8 uur hebben gevlogen, bleek dat het aantal niet-alcoholische dranken dat genuttigd was niet samenhang met het hematocriet of met de osmolaliteit. Bovendien werd geen relatie gevonden tussen deze parameters van uitdroging en de stollingsactivering die optrad bij 17% van de vrijwilligers. Het is mogelijk dat veel drinken slechts leidt tot oedeemvorming en contraproductief werkt.²²

Conclusie

Door vliegen wordt de kans op veneuze trombose ongeveer 3 keer groter. Absoluut gezien is de kans op trombose 1 per 4.500 passagiers gedurende 8 weken na een vlucht van meer dan 4 uur. Dit risico wordt aanzienlijk groter wanneer men langer vliegt of verscheidene vluchten achter elkaar maakt. Het risico wordt nog groter voor mensen met factor V Leiden, vrouwen die de pil slikken, en voor lange en kleine personen.

Aangezien er weinig bruikbaar onderzoek is waarin het effect van preventie van trombose tijdens vlieg-reizen is onderzocht, is het moeilijk hier algemene richtlijnen voor te geven. Het advies om zoveel mogelijk te bewegen is waarschijnlijk het meest effectief

en kent de minste bijwerkingen. Alleen personen met een duidelijk groot trombose risico (zoals mensen met trombose in de voorgeschiedenis), zouden baat kunnen hebben bij een korte behandeling met laagmoleculairgewichtheparine.

Definitieve aanbevelingen kunnen pas gedaan worden wanneer grote interventiestudies gedaan zijn naar de effectiviteit en de veiligheid van bepaalde preventieve maatregelen. Mogelijk hoeven deze studies alleen plaats te vinden bij personen met een duidelijk verhoogd risico op trombose na een lange vliegreis.

Referenties

1. Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med* 1954;250:148-9.
2. 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.
3. Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Buller HR. Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet* 2000;356:1492-3.
4. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;160:3415-20.
5. Arya R, Barnes JA, Hossain U, Patel RK, Cohen AT. Long-haul flights and deep vein thrombosis: a significant risk only when additional factors are also present. *Br J Haematol* 2002;116:653-4.
6. Kelman CW, Kortt MA, Becker NG, Mathews JD, Guest CS, Holman CD. Deep vein thrombosis and air travel: record linkage study. *BMJ* 2003;327:1072.
7. Martinelli I, Taioli E, Battaglioli T, Podda GM, Passamonti SM, Pedotti P, et al. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Arch Intern Med* 2003;163:2771-4.
8. Cannegieter SC, Doggen CJ, Van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA Study). *PLoS Med* 2006;3:e307.
9. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizieres M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345:779-83.
10. Perez-Rodriguez E, Jimenez D, Diaz G, Perez-Walton I, Luque M, Guillen C, et al. Incidence of air travel-related pulmonary embolism at the Madrid-Barajas airport. *Arch Intern Med* 2003;163:2766-70.
11. Kuipers S, Schreijer AJM, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Middeldorp S. Air travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl 2:568.
12. Annual Review of Civil Aviation 2005. *ICAO Journal, the magazine of the International Civil Aviation Organization* 2006;61:1-44.
13. Simpson K. Shelter deaths from pulmonary embolism. *Lancet* 1940;ii:744.
14. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J* 2003;21:374-6.
15. 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.
16. Toff WD, Jones CI, Ford I, Pearse RJ, Watson HG, Watt SJ, et al. Effect of hypobaric hypoxia, simulating conditions during long-haul air travel, on coagulation, fibrinolysis, platelet function, and endothelial activation. *JAMA* 2006;295:2251-61.
17. Crosby A, Talbot NP, Harrison P, Keeling D, Robbins PA. Relation between acute hypoxia and activation of coagulation in human beings. *Lancet* 2003;61:2207-8.
18. Schreijer AJ, Cannegieter SC, Meijers JC, Middeldorp S, Buller HR, Rosendaal FR. Activation of coagulation system during air travel: a crossover study. *Lancet* 2006;367:832-8.
19. Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, Rosendaal FR, Buller HR. Use of preventive measures for air travel-related venous thrombosis in professionals who attend medical conferences. *J Thromb Haemost* 2006;4:2373-6.
20. Clarke M, Hopewell S, Juszcak E, Eisinga A, Kjeldstrom M. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004002.
21. Coppens M, Van Doormaal FF, Schreijer AJ, Rosendaal FR, Buller HR. Intermittent mechanical compression for prevention of travellers' thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006;4:1836-8.
22. Schreijer AJM, Cannegieter SC, Caramella M, Meijers JCM, Krediet RT, Simons RM, Büller HR, Rosendaal FR. Fluid loss, coagulation activation and air travel. *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl 2:519.

Ontvangen 26 januari 2007, geaccepteerd 20 maart 2007.

Correspondentieadres

Mw. dr. S.C. Cannegieter, klinisch epidemioloog

Leids Universitair Medisch Centrum

Afdeling Klinische Epidemiologie

Postbus 9600

2300 RC Leiden

Tel.: 071 526 40 37

E-mailadres: s.c.cannegieter@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: Department for Transport, Verenigd Koninkrijk; EU; NHSnr 2002B53.