



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Air travel and venous thrombosis. Results of the WRIGHT study. Part II: Mechanism

Schreijer, A.J.M.

Citation

Schreijer, A. J. M. (2009, September 24). *Air travel and venous thrombosis. Results of the WRIGHT study. Part II: Mechanism*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14028>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14028>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Samenvatting en Discussie



Samenvatting

Veneuze trombose is een veel voorkomende ziekte met een jaarlijkse incidentie van 1.5 per 1000 individuen. De ziekte wordt veroorzaakt door activatie van het stollingsstelsel, gevolgd door stolselvorming en veneuze obstructie. Deze stolsels kunnen losraken en longembolieën veroorzaken wanneer ze in de longen vast raken. Ondanks behandeling is ongeveer 15% van deze longembolieën fataal. Daarnaast ontwikkelt nog ongeveer 10% van de patiënten een ernstige vorm van posttrombotisch syndroom.

Veneuze trombose is een multicausale ziekte. Dit betekent dat meerdere risicofactoren betrokken zijn bij het ontstaan van de ziekte. Deze risicofactoren kunnen onderverdeeld worden in verworven factoren (zoals kanker, gebruik van de anticonceptiepill, zwangerschap, kraambed, ouderdom, operatie en immobilisatie) en erfelijke factoren (zoals de factor V Leiden mutatie, de protrombine 20210A mutatie, verhoogde spiegels van stollingsfactor VIII en deficiënties van proteïne C, proteïne S en antitrombine).

In de afgelopen jaren is het maken van vliegreesen toegevoegd aan deze lange lijst van risicofactoren voor veneuze trombose. Het absolute risico op trombose na een lange vliegrees is 1 op 4600 vluchten van meer dan 4 uur. Verder weten we dat het risico stijgt met de gevlogen afstand en met het aantal vluchten dat gemaakt is (dosis respons relatie). Potentiële risicofactoren zijn grofweg in te delen in eigenschappen van de passagier zelf en omstandigheden in het vliegtuig. Zo zit men vaak in een onprettige houding tijdens een vliegrees, zeker wanneer men lang, kort of dik van postuur is. Verder bestaat er in het vliegtuig een lage luchtdruk, wat gepaard gaat met hypoxie en een lage luchtvochtigheidsgraad. Kenmerken van passagiers die mogelijk een rol spelen - naast de bovengenoemde morfologische kenmerken - zijn geslacht, pilgebruik, gedrag tijdens de vlucht, factor V Leiden dragerschap, hoge spiegels van protrombine (factor II) en van de stollingsfactoren VIII en IX.

Methoden. In dit proefschrift is binnen het WRIGHT project (World Health Organisation Research Into Global Hazards of Travel) gezocht naar het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het verhoogde risico op trombose na vliegen. In een case-crossover onderzoek (WRIGHT volunteers study) werden bij 71 vrijwilligers de effecten op het stollingsstelsel van een 8 uur durende vlucht onderzocht. Vervolgens werden de resultaten vergeleken met de effecten van een 8 uur durende filmmarathon en met de effecten van 8 uur dagelijkse bezigheden (**hoofdstuk 3-6**). Het effect van gedrag van passagiers tijdens een vliegrees op het risico op trombose werd bestudeerd in de MEGA studie (Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis), een groot patiënt-



controle onderzoek naar risicofactoren voor veneuze trombose. Uit de 11033 deelnemers werden 80 patiënten en 108 controle personen geselecteerd die recent (<8 weken) meer dan 4 uur gevlogen hadden. Met behulp van vragenlijsten werd informatie verkregen over de details (inclusief bepaald gedrag) van hun laatste vlucht (**hoofdstuk 7**).

Resultaten. Eén van de belangrijkste resultaten van de case-crossover studie was de stijging van markers van stollingsactivatie bij 17% van de vrijwilligers na de vlucht (m.n. in trombine-antitrombine (TAT) complexen), in vergelijking met 3% van de vrijwilligers na de filmmarathon en 1% na de dagelijkse bezigheden. Dit verschil was het meest prominent aanwezig bij vrouwen die de pil slikten en ook draagster waren van de factor V Leiden mutatie (**hoofdstuk 3**). Om een verklaring te vinden voor de stijging van TAT complexen bij deze zogenaamde highresponders werden verschillende hypothesen getest, die hieronder besproken zullen worden.

Beperkte beweging(-ruimte). Dit is de meest voor de hand liggende verklaring voor trombose na vliegreizen. Passagiers zijn tijdens een lange vliegreis veroordeeld tot weinig bewegingsruimte. Uit onze systematische review blijkt dat in pathofysiologische studies naar het effect van langdurig stilzitten op het stollingssysteem geen duidelijke toename werd gevonden van markers voor stollingsactivatie (**hoofdstuk 2**). Aan de andere kant was het risico op trombose na een vliegreis groter bij mensen die lang, kort of dik van postuur waren. Ook laten de resultaten in **hoofdstuk 7** zien dat het risico met name verhoogd is wanneer men op een stoel aan de raamzijde zit of economy class reist. In de case crossover studie (**hoofdstuk 3**), daalden TAT spiegels 2.1% na langdurig stilzitten in een bioscoop, terwijl TAT spiegels met 30% stegen na de vlucht (CI95: 11.2 to 63.2). Ook werd na de filmmarathon slechts bij 3% (CI95: 0.4 to 10.2) van de vrijwilligers een high response van TAT gezien, terwijl dit na de vlucht bij 17% (CI95: 8.6 to 27.9) van de deelnemers het geval was. De verschillen kunnen alleen verklaard worden als er naast stilzitten nog andere factoren bestaan die een rol spelen bij trombose na vliegreizen. In ieder geval verklaart stilzitten alleen niet de stollingsactivatie die we vonden na de 8 uur durende vlucht in de case-crossover studie.

Uitdroging. Alhoewel uitdroging niet een bewezen risicofactor is voor veneuze trombose wordt toch vaak gedacht dat de lage luchtvochtigheid aan boord van een vliegtuig een rol zou kunnen spelen bij trombose na vliegreizen. Studies die gedaan zijn naar de mate van uitdroging tijdens (gesimuleerde) vliegreizen of tijdens stilzitten op zeeniveau lieten tegenstrijdige resultaten zien. In onze case-crossover studie (**hoofdstuk 4**) vonden we geen verschil in dehydratie tussen vrijwilligers met of zonder stollingsactivatie. Verder vonden we



ook geen relatie tussen parameters van hydratietoestand en stollingsparameters. Er werden dus geen aanwijzingen gevonden die de hypothese dat uitdroging stollingsactivatie veroorzaakt ondersteunen. Dit komt overeen met de resultaten van het patiënt controle onderzoek (**hoofdstuk 7**), waarin het nuttigen van alcoholvrije dranken geen invloed bleek te hebben op het risico op trombose na vliegen (OR 1.1; CI95: 0.3 to 3.8). Dus, ondanks de onduidelijkheid in de literatuur over het vóórkomen van uitdroging tijdens vliegen, verklaarde dehydratie in ieder geval niet de stollingsactivatie die wij vonden bij 17% van onze vrijwilligers.

Stress. Vliegen kan bij sommige mensen tot stressgevoelens leiden, met name bij mensen die lijden aan vliegangst. Daarnaast kan stress tot stollingsactivatie leiden, bv. via stijging in niveaus van von Willebrand factor en factor VIII. Stress wordt daarom wel als mogelijke oorzaak voor trombose na vliegen gezien. De resultaten van het patiënt controle onderzoek in **hoofdstuk 7** laten zien dat stress het risico op trombose 2.5 keer verhoogt. In ons case-crossover onderzoek werden vrijwilligers rond iedere bloedafname m.b.v. vragenlijsten gevraagd naar de mate van gespannenheid. Uit de analyses bleek dat vrijwilligers met stollingsactivatie niet meer gespannen waren dan vrijwilligers zonder stollingsactivatie (**hoofdstuk 6**). Factor VIII steeg echter wel meer bij vrijwilligers met stollingsactivatie dan bij vrijwilliger zonder stollingactivatie. Dit laatste was niet gerelateerd aan stressgevoelens tijdens de vlucht. Stress lijkt dus geen directe relatie te hebben met de gevonden stollingsactivatie. We kunnen niet uitsluiten dat stress een rol speelt bij mensen met vliegangst, omdat mensen met vliegangst hoogstwaarschijnlijk niet meededen aan onze studie, waardoor de mate van stress die ervaren werd relatief laag was.

Hypoxie. Tijdens vliegreizen daalt de cabine druk naar 75.8 kPa, overeenkomend met de omstandigheden op een hoogte van 2400m boven zeeniveau. Dientengevolge kan de zuurstofsaturatie bij passagiers tot 90–93% dalen en zelfs tot 80% bij passagiers die slapen. Studies waarin de effecten op het menselijk stollingssysteem van hypobare en normobare hypoxie vergeleken werden met de effecten van normobare normoxie vonden over het algemeen geen verschil (**hoofdstuk 2**). Hierbij moet de kanttekening geplaatst worden dat aan deze studies geen vrijwilligers deelnamen met risicofactoren voor trombose (**hoofdstuk 2**).

PAI-1 is een parameter die gevoelig is voor hypoxie. In andere studies werd reeds een stijging in PAI-1 gevonden na vliegen, terwijl in hypobare kamer studies geen effect van hypoxie op PAI-1 gevonden werd. In onze case-crossover studie bleek PAI-1 na de vlucht te stijgen bij vrijwilligers met stollingsactivatie, terwijl PAI-1 daalde bij vrijwilligers zonder stollingactivatie. PAI-1 spiegels na de vlucht waren ook gerelateerd aan sP-selectine spiegels (een marker voor plaatjes activatie). Hypoxie speelt dus mogelijk een rol in het mechanisme dat ten grondslag ligt aan trombose na vliegreizen (**hoofdstuk 6**).



Infectie. Ontsteking en trombose staan met elkaar in verband, o.a. door interacties tussen leukocyten, trombocyten, de vaatwand en het stollingssysteem. Uit een grote cohort studie bleek dat acute infecties gepaard gaan met een tijdelijk verhoogd risico op veneuze trombose. Passagiers zijn voor langere tijd in dezelfde ruimte opgesloten tijdens vliegen, waardoor virussen en bacteriën zich gemakkelijk kunnen verspreiden. Om te onderzoeken of infectie de stollingsactivatie verklaart die we vonden in onze case-crossover studie werd IL-8 (een marker voor de aanwezigheid van een acute infectie) tussen vrijwilligers met en zonder stollingsactivatie vergeleken. Er werd geen verschil gevonden tussen de groepen. Dit geeft aan dat infectie niet de stollingsactivatie verklaart die wij vonden bij 17% van de vrijwilligers en mogelijk geen rol speelt bij trombose na vliegereizen (**hoofdstuk 6**).

Trombocyten en de vaatwand. Om de rol van trombocyten in het mechanisme van stollingsactivatie na vliegereizen te onderzoeken, werden trombocytenaantal, plaatjesactivatie (sP-selectine, β -thromboglobuline) en endotheelactivatie (sE-selectine, von Willebrand factor) in onze case-crossover studie onderzocht (**hoofdstuk 5**). We vonden aanwijzingen voor plaatjesactivatie, maar niet voor endotheelcelactivatie. Veranderingen in sP-selectine waren gerelateerd aan veranderingen in TAT. Dit wijst mogelijk op een directe relatie met trombine generatie bij deze vrijwilligers.

Luchtvervuiling. Rond luchthavens is de lucht vervuild door uitlaatgassen. Uitlaatgassen kunnen tot ontstekingsprocessen in de longen leiden. Passagiers worden voor vertrek, en mogelijk ook tijdens de vlucht, blootgesteld aan deze uitlaatgassen. We vergeleken daarom het verschil in neutrofiel elastase (een marker voor ontstekingsprocessen) bij vrijwilligers met en zonder stollingsactivatie en vonden geen verschil. Wel werd een relatie gevonden tussen neutrofiel elastase en sP-selectine na de vlucht. Mogelijk leiden ontstekingsprocessen tot plaatjesactivatie na vliegen, maar niet tot directe stollingsactivatie (**hoofdstuk 6**).

Gedrag van passagiers. Het effect van gedrag van passagiers op het risico op trombose na het maken van een vlucht werd onderzocht met behulp van een patiënt controle onderzoek (**hoofdstuk 7**). Passagiers op een stoel aan het raam bleken een 2 keer zo groot risico op trombose te hebben dan passagiers op een stoel aan het gangpad. Dit risico was zelfs 6 keer zo groot bij passagiers die leden aan obesitas (body mass index >30). Angst of slapen tijdens het vliegen verhoogden het risico enigszins. Het risico werd niet beïnvloed door het drinken van alcohol. Business class vliegen leek het risico te verlagen. We konden geen beschermend effect aantonen van standaard preventiemaatregelen zoals het nuttigen van veel non-alcoholische dranken, het doen van oefeningen of het dragen van elastische kousen. Er zijn dus



verschillende aspecten van gedrag van passagiers die invloed hebben op het risico op trombose na vliegen. Het huidige advies omtrent preventie van trombose na vliegen zou heroverwogen moeten worden.

Preventie maatregelen (hoofdstuk 8). In een klein cross-over onderzoek onderzochten we het effect van preventiemaatregelen met relatief weinig bijwerkingen (het doen van oefeningen, het gebruik van een kuitspier pomp en het dragen van elastische kousen) op de stroomsnelheid in de vena poplitea, de omvang van de kuit en de fibrinolytische capaciteit. Iedere interventie beïnvloedde een andere uitkomstmaat, maar geen van de interventies had een positief effect op alle drie de uitkomstmaten.

Tot slot; de resultaten van dit proefschrift laten zien dat er naast stilzitten nog andere factoren zijn die ten grondslag liggen aan het ontstaan van trombose na vliegereizen. Eén van die factoren lijkt hypoxie te zijn. Uitdroging, luchtvervuiling, infectie en stress lijken geen (directe) relatie te hebben met stollingsactivatie na vliegen. Het gedrag van passagiers kan het risico op trombose beïnvloeden. Het effect van preventiemaatregelen zonder ernstige bijwerkingen moet in grotere studies verder onderzocht worden.