

Venenthrombose u. Lungenembolie

Reisen als Risikofaktor für Thromboembolien

Emile Ferrari und George Morgan **Eur J Med Res 2004**

Abteilung für Kardiologie, Universitätskliniken Hôpital Pasteur, Nizza, Frankreich

Abstract: Eine zunehmende Zahl an Untersuchungen belegt, dass Fernreisen das Risiko thromboembolischer Ereignisse (tiefer Venenthrombosen oder Lungenembolien) erhöhen können. Die Ergebnisse von Fallberichten, retrospektiven Untersuchungen und Fallkontrollstudien wurden in mehreren prospektiven Studien bestätigt. Dabei wurden Flugpassagiere von Linienflügen mit mehr als vierstündiger Dauer sonographisch auf tiefe Venenthrombosen untersucht. Ohne präventive Maßnahmen betrug die Inzidenz von Thrombosen der Unterschenkelvenen oder isolierter Muskelvenen 0 bis 10%.

Offenbar korreliert die Inzidenz reiseassoziiertes Lungenembolien mit der Länge des Fluges und dem Grad der Immobilisierung. Ob neben der Inaktivität und der Kompression der Beinvenen weitere Faktoren wie etwa die Kabinenatmosphäre hinzukommen, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Als hocheffektive Prophylaxemaßnahme erwies sich das Tragen knielanger elastischer Kompressionsstrümpfe. Die Verabreichung einer Einzeldosis niedermolekularen Heparins (100 Anti-Xa-Einheiten pro kg Körpergewicht) zwei bis vier Stunden vor dem Flug ist prophylaktisch wirksamer als die Gabe von Acetylsalicylsäure oder Placebo. Allerdings ist die Nutzen/Risikorelation der medikamentösen Prophylaxe noch nicht ausreichend untersucht.

Einführung

Das „Economy Class Syndrom“ (auch Reisetrombose) wurde von Cruickshank bekannt gemacht, der 1988 in *The Lancet* über eine Reihe von Patienten berichtete, die nach Flugreisen in der Touristenklasse Lungenembolien entwickelt hatten [1].

Der Begriff „Economy Class Syndrom“ war zwar auch schon von anderen Autoren im Zusammenhang mit tiefen Venenthrombosen (TVT) nach Langstreckenflügen verwendet worden [2], doch erst dieser Artikel erregte die breite Aufmerksamkeit der Medien.

Dass die venöse Stase einer der wichtigsten Risikofaktoren für DVT ist, hatte Virchow schon 1858 erkannt [3], der Zusammenhang zwischen längerem Sitzen und einem erhöhten Risiko für tiefe Venenthrombosen wurde jedoch erst 1948 von Simpson beschrieben [4]. Der britischen Chirurg hatte bei Soldaten, die während der deutschen Luftangriffe auf London für mehrere Stunden in gehockter Körper-

haltung in ihren Unterständen ausharren mussten, eine auffallend hohe Rate an Lungenembolien beobachtet.

Den Zusammenhang zwischen längerem Sitzen bei Fernreisen und der Entwicklung von TVT oder Lungenembolien hatte kurz zuvor Homans beschrieben, allerdings auf der Basis von lediglich 4 Fällen [5]. Er vermutete, dass „längeres Sitzen im Flugzeug, im Auto oder auch im Theater Thrombosen der Beinvenen verursachen kann“. Später wurden mehrere größere Fallserien publiziert [6-8]. Sarvesvaran analysierte über drei Jahre die Daten von 61 Patienten, die während eines Langstreckenfluges plötzlich verstarben [9]. Bei fast 20% der Verstorbenen wurde eine Lungenembolie als Todesursache vermutet, wobei in den meisten Fällen anamnestisch keine Thromboembolie dokumentiert war [9].

Lange Zeit war das Risiko für Reisetrombosen nur mit Langstreckenflügen in Zusammenhang gebracht worden. Offenbar sind jedoch auch andere Situationen, in denen man mehrere Stunden im Sitzen zubringt, mit einem Risiko für eine venöse Stase verbunden – nach der Virchow'schen Trias eines der wesentlichen Thromboserisiken.

Angesichts der Bedeutung des Problems sah sich die WHO im Jahr 2000 veranlasst ein Expertengremium einzusetzen, um die Zusammenhänge näher zu untersuchen. Auch die im Juni 2004 erscheinenden Empfehlungen des American College of Chest Physicians widmen den Reisetrombosen ein eigenes Kapitel.

Aktuelle epidemiologische Daten

Anhand der Daten einer Thromboembolie-Datenbank [10] untersuchten wir in einer Fallkontrollstudie, ob längere Reisen ein Risikofaktor für venöse Thromboembolien sind. Dabei wurden alle Reisen mit Flugzeug, Bahn, Bus oder Auto von mehr als vierstündiger Dauer innerhalb eines Monats vor der Diagnose einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie berücksichtigt. Der Vergleich der Reiseanamnese einer Gruppe von Patienten mit dokumentierter TVT bzw. Lungenembolie ($n = 160$) mit einer Kontrollkohorte ergab, dass Langstreckenreisen tatsächlich hochsignifikant mit thromboembolischen Ereignissen assoziiert sind (*Odds Ratio* 3,89; 95% CI: 1,9-8,4; $P < 0,001$) [11].

Die Ergebnisse weiterer Fallkontrollstudien, die in der Folge publiziert wurden [12-14], sprechen ebenfalls für einen Zusammenhang zwischen längeren Reisen und Thromboembolien. Allerdings sind bislang weder das Ausmaß der Gefährdung und noch die relative Bedeutung von Immobilität, venöser Kompression und anderen Risikofaktoren genauer bekannt [15-23].

Auch einige prospektive Studien wurden veröffentlicht. Dabei wurde die Inzidenz sonographisch nachweisbarer tiefer Venenthrombosen nach Flugreisen von mehr als vier Stunden Dauer ohne Thromboseprophylaxe bestimmt [24-28]. Die

von dem britischen Gefäßchirurgen John Curr veröffentlichte erste prospektive Studie ergab, dass ohne Prophylaxe bis zu 10% der Fernreisenden asymptomatische tiefe Venenthrombosen entwickeln, die mittels Dopplersonographie nachweisbar sind [24]. Über alle prospektiven Studien hinweg betrachtet betrug die Inzidenz von Thrombosen der Unterschenkelvenen oder Muskelvenen 0 bis 10%. Bei insgesamt 953 Passagieren mit „geringem Risiko“ wurden 19 (2,0%) [24-28], bei Teilnehmern mit „hohem Risiko“ 34 (3,8%) asymptomatische TVT nachgewiesen [25, 27].

Die Dauer der Reise ist ein wesentlicher Parameter. Lapostolle [29] untersuchte alle Fälle von Lungenembolien bei Passagieren, die auf dem Flughafen von Roissy (Paris) gelandet waren. Er fand einen linearen Zusammenhang zwischen der Flugstrecke und der Zahl der nach Ankunft diagnostizierten Lungenembolien: Nach Flügen über 5000 km Entfernung lag die Inzidenz bei 1,5 Fällen pro 1 Million Passagiere, bei kürzeren Flügen betrug sie lediglich 0,01 Fälle pro Million Fluggäste.

Tiefe Venenthrombosen nach Autofahrten oder Bus- und Bahnreisen wurden nach Homans ersten Daten aus dem Jahr 1954 in einer Reihe weiterer Fallberichte und retrospektiver Untersuchungen, darunter auch unsere eigene Fallkontrollstudie, beschrieben [11].

Klinisches Bild und Pathophysiologie

Die klassischen Symptome einer Thromboembolie können noch während der Reise, kurz danach oder auch mehrere Wochen später auftreten. Prophylaxestudien bei chirurgischen Patienten haben allerdings gezeigt, dass die Mehrzahl der TVT keine Symptome verursacht. Doch sind asymptomatische Thrombosen auch ungefährlich? Immerhin sind Lungenembolien ohne vorangegangene symptomatische TVT keine Seltenheit und bei vielen Patienten mit dem klinischen Bild eines postthrombotischen Syndroms sind anamnestisch keine Thrombosen dokumentiert, so dass offenbar ein Großteil der klinisch relevanten TVT nicht diagnostiziert wird. Es ist also durchaus möglich, dass Fernreisen oder generell längeres Sitzen weitgehend unerkannte Ursachen für thromboembolische Ereignisse sind, die erst lange nach dem auslösenden Ereignis auftreten.

Bei der Erstdiagnose symptomatischer Patienten sind tiefe Venenthrombosen häufiger als Lungenembolien. Es wurden jedoch auch Hirninfarkte durch paradoxe Embolien beschrieben [30].

Bisher gibt es keine Daten, aus denen anatomische Prädispositionsstellen für Reisetrombosen abzuleiten wären. Längeres Sitzen kann zusammen mit einer Kompression der Fossa poplitea bei gebeugten Knien zur Stase in den Unterschenkelvenen führen. Aufgrund des Cockett-Syndroms (Kompression der linken V. iliaca durch die rechte A. iliaca) ist das linke Bein häufiger betroffen. Einige Autoren

berichten über eine gehäuft suprapopliteale Lokalisation der Thromben [23], in unserer Studie jedoch war keine Bevorzugung einer anatomischen Region zu beobachten [11].

In einigen Publikationen konnten prädisponierende Faktoren identifiziert werden [14, 17, 21]. Über eine Korrelation zwischen Venenthrombosen nach langem Sitzen und einer APC-Resistenz wurde erstmals 1995 berichtet [31]. Nach einem dreiwöchigen Streik der öffentlichen Verkehrsmittel in Frankreich wurden bei einigen Trägern der Faktor-V-Leiden-Mutation (FVL), die während der Streikperiode immer wieder längere Zeit in ihren Autos sitzend verbracht hatten, tiefe Venenthrombosen diagnostiziert, während andere FVL-Träger, die für die Dauer des Streiks den Weg zur Arbeit zu Fuß zurückgelegt hatten, keine Thrombosesymptome zeigten. Daraus ist zu schließen, dass die bekannten Risikofaktoren, die für die Entwicklung klinisch apparenter Venenthrombosen prädisponieren, wohl auch die Thromboemboliegefährdung bei Reisen erhöhen.

Die Pathophysiologie der Reisetrombosen wird in der Literatur ausführlich diskutiert. Der wesentliche auslösende Faktor ist offensichtlich die venöse Stase durch langes Sitzen. So dürften die meisten Menschen schon erlebt haben, dass es nach einer langen Autofahrt oder Flugreise schwierig sein kann, die Schuhe wieder anzuziehen. Wright und Osborn [32] zeigten durch Injektion von radioaktiv markiertem NaCl in eine Vene des Fußrückens bei Probanden, dass die venöse Flussrate in der Sitzhaltung um zwei Drittel reduziert ist. Die Stase wird beim Sitzen mit übergeschlagenen Beinen oder den Druck der Unterlage gegen Waden- oder Oberschenkelmuskulatur verstärkt. Nach einstündigem Sitzen in dieser Haltung steigen Hämatokrit und Plasmaproteingehalt um immerhin 25%. Auch die bei Flugpassagieren häufig zu beobachtende Apathie und Bewegungslosigkeit mit verringerter muskulärer Aktivität verringert den venösen Rückstrom und verschärft die venöse Stase. Weitere Aspekte der Situation in einer Flugzeugkabine werden in der Literatur eingehend behandelt und eine Reihe zusätzlicher thrombosedisponierender Faktoren diskutiert.

Einige Autoren betonen die Bedeutung der Dehydratation, die vermutlich auf eine Kombination von Alkoholgenuss (mit diuretischem Effekt), geringer Flüssigkeitszufuhr und niedriger relativer Luftfeuchtigkeit (8-12%) in der Kabine hoch fliegender Passagiermaschinen zurückzuführen ist. Caruthers et al. [33] registrierten bei Flugreisenden verringerte Harnmengen bei erhöhter Osmolarität des Urins. Simons und Krol [34] beobachteten bei gesunden Probanden trotz einer Wasserzufuhr von über 2 Litern im Verlauf eines simulierten Fluges (Luftdruck entsprechend 2400 m Meereshöhe) eine Zunahme der Osmolarität von Plasma und Urin. Andere in jüngerer Zeit diskutierte Einflussfaktoren sind eine spontane Fibrinolysehemmung und Gerinnungsaktivierung bei verringertem Sauerstoffpartialdruck in der Atemluft [35, 36]. Bei üblichem Kabinendruck (entsprechend 2400 m Meereshöhe)

beträgt der Sauerstoffpartialdruck etwa 75 kPa. Die arterielle Sauerstoffsättigung bei gesunden Probanden liegt unter diesen Bedingungen im Mittel bei 90%, die interindividuelle Variation ist jedoch groß und auch ein Rückgang der O₂-Sättigung auf Werte um 80% wird häufiger beobachtet [35].

Prophylaxe

Prophylaxemaßnahmen dürfen selbstverständlich nicht mehr Schaden anrichten als die Komplikationen, die sie verhindern sollen. Daher wäre es nicht gerechtfertigt (und auch zu teuer), Heparine als Routineprophylaxe vor längeren Reisen zu verschreiben. Die prophylaktische Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure wiederum ist nicht belegt.

Um der Dehydratation während einer Flugreise vorzubeugen, ist es ratsam viel zu trinken und Alkoholika zu meiden. Das gleiche gilt für Beruhigungsmittel und Schlaftabletten, die ebenfalls mit der Entstehung von TVT in Zusammenhang gebracht wurden [37]. Wiederholtes Beugen und Strecken der Füße und das Dehnen der Wadenmuskulatur kann die venöse Flussrate für einige Sekunden auf das zwei- bis dreifache erhöhen. Diese Bewegungen sollten daher mehrmals in der Stunde ausgeführt werden. In manchen Flugzeugen sind unter den Sitzen „Stepper“ eingebaut, um entsprechende Übungen zu ermöglichen. Einige Fluggesellschaften zeigen Videos, die zu Bewegungsübungen animieren und vor dem Thromboserisiko warnen.

Regelmäßig aufzustehen und auf dem Gang hin und herzugehen ist nicht immer einfach, doch auf jeden Fall angeraten, wenn es die räumliche Enge erlaubt. Für Autofahrten oder Bahnreisen gelten sinngemäß die gleichen Empfehlungen, wobei es hier natürlicher eher möglich ist, immer wieder ein Stück zu gehen, da man mit dem Auto leicht anhalten und im Bahnwaggon auf dem Gang auf- und abgehen kann.

Elastische Kompressionsstrümpfe können ebenfalls von Nutzen sein. So wurden durch das Tragen kniehocher Kompressionsstrümpfe, die einen Druck von 15-30 mm Hg gewährleisten und vor Beginn der Reise angelegt wurden, asymptotische Thrombosen in 4 Studien mit insgesamt 1676 Flugpassagieren völlig vermieden [24, 25, 26]. Scurr et al. [24] zeigten, dass keiner der Flugpassagiere, die elastische Kompressionsstrümpfe trugen, eine tiefe Venenthrombose entwickelte, was die Effektivität dieser Maßnahme zu unterstreichen scheint. Allerdings entwickelte ein relevanter Prozentsatz der Teilnehmer oberflächliche Thrombophlebitiden. Einige Hersteller bieten bereits Strümpfe an, die ausreichende Stützwirkung haben sollten und dennoch angenehm zu tragen sind.

Sind also weitere Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe erforderlich?

Bei Reisenden mit hohem Thromboserisiko (vor allem Patienten mit vorangegangener idiopathischer Thromboembolie) senkt die einmalige Gabe eines nieder-

molekularen Heparins (NMH; 100 Anti-Xa-Einheiten pro kg Körpergewicht) 2 bis 4 Stunden vor dem Flug die Inzidenz tiefer Venenthrombosen im Vergleich zu Placebo und Acetylsalicylsäure (400 mg für 3 Tage, beginnend 12 h vor dem Flug). Die TVT-Raten lagen bei 0%, 3,6% bzw. 4,8%. Bei Patienten mit hohem Thromboserisiko kann eine NMH-Prophylaxe also angezeigt sein. In dieser Studie erhielten jedoch nur 82 Passagiere ein NMH; die Nutzen/Risikorelation sollte daher in weiteren Studien überprüft werden.

In einer anderen Studie (LONFLIT 4) entwickelte kein Teilnehmer der Kontrollgruppe (aus Passagieren mit geringem bis moderatem Thromboserisiko) nach 7- bis 12-stündigen Flügen eine Thrombose [26]. Dies könnte bedeuten, dass Passagiere, die sich über das Thromboserisiko im klaren sind, schon von sich aus präventive Maßnahmen ergreifen und damit dem Problem aus dem Wege gehen.

Fazit

Reisethrombosen gerieten nach der Beschreibung von fünf Fällen thromboembolischer Komplikationen während Flugreisen erstmals in den achtziger Jahren als „Economy Class Syndrom“ in das Bewusstsein der Öffentlichkeit. Das Problem erhöhter Thromboserisiken während und nach längerem Sitzen auf Reisen war jedoch damit nicht erschöpfend behandelt. Inzwischen sind in der Literatur zahlreiche Fälle beschrieben, und ein großer Teil bleibt wohl undiagnostiziert.

Fernreisen sind eine wichtige und lange unterschätzte Ursache für thromboembolische Komplikationen. Viele jüngere epidemiologische Studien zeigen, dass etwa die Hälfte der tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien keine Symptome verursacht. Neben erblichen Prädispositionen, die in den vergangenen Jahren identifiziert wurden, finden nun auch Fernreisen und andere erworbene Risikofaktoren vermehrt Beachtung. Zwar vermindert sich damit die Zahl der Thromboembolien ohne rationale Erklärung, die optimale Prophylaxe-strategie ist jedoch noch nicht definiert.

Literatur

1. Cruickshank JM, Gorlin R, Jennett B (1988) Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet* 2: 497-498
2. Alberty-Ryoppy A, Juntunen J, Salmi T (1985) Femoral neuropathy following anticoagulant therapy for "economy class syndrome" in a young man. *Acta Chir Scand* 151: 643-645
3. Virchow R (1856) *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. Meidinger, Frankfurt, S. 227
4. Simpson K (1940) Shelter deaths from pulmonary embolism. *Lancet* 2: 744.
5. Homans J (1954) Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med* 250: 148-149

6. Ribier G, Zizka V, Cysique J et al. (1997) Venous thromboembolic complications following air travel. Retrospective study of 40 cases recorded in Martinique. *Rev Med Intern* 18: 601-604
7. Eklof B, Robert L, Kistner RL et al. (1996) Venous thromboembolism in association with prolonged air travel. *Dermatol Surg* 22: 637-641
8. Beighton PH, Richards PR (1968) Cardiovascular disease in air travellers. *Br Heart J* 30: 367-372
9. Sarvesvaran R (1986) Sudden natural deaths associated with commercial air travel. *Med Sci Law* 26: 35-38
10. Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, et al. (1997) Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French Multicentre Registry. *Eur Heart J* 18: 685-691
11. Ferrari E, Chevallier T, Chapelier A et al. (1999) Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: a case-control study. *Chest* 115: 440-444
12. Samama M-M (2000) An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius Study. *Arch Intern Med* 160: 3415-3420
13. Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MMW et al. (2000) Travel and the risk of venous thrombosis. *Lancet* 356: 1492-1493
14. Arya R, Barnes JA, Hossain U, et al. (2002) Longhaul flights and deep vein thrombosis: a significant risk only when additional factors are also present. *Br J Haematol* 116: 653-654
15. Dimberg LA, Mundt KA, Sulsky SI, et al. (2001) Deep venous thrombosis associated with corporate air travel. *J Travel Med* 8: 127-132
16. Giangrande PLF (2002) Air travel and thrombosis. *Br J Haematol* 117: 509-512
17. Rege KP, Bevan DH, Chitolie A, et al. (1999) Risk factors and thrombosis after airline flight. *Thromb Haemost* 81: 995-996
18. Gallus AS, Goghlan DC (2002) Travel and venous thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 8: 372-378
19. Bagshaw M (2001) Traveller's thrombosis: a review of deep vein thrombosis associated with travel. *Aviat Space Environ Med* 72: 848-851
20. Ansell JE (2001) Air travel and venous thromboembolism – is the evidence in? *N Engl J Med* 345: 828-829
21. Egermayer P (2001) The "economy class syndrome": problems with the assessment of risk factors for venous thromboembolism. *Chest* 120: 1047-1048
22. Hirsh J, O'Donnell MJ (2001) Venous thromboembolism after long flights: are airlines to blame? *Lancet* 357: 1461-1462
23. Arfvidsson B, Elkof B, Kistner RL, et al. (2000) Risk factors for venous thromboembolism following prolonged air travel. *Hem/Onc Clin N Am* 14: 391-400
24. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, et al. (2001) Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 357: 1485-1489
25. Belcaro G, Geroulakos G, Nicolaidis AN, et al. (2001) Venous thromboembolism from air travel: the LONFLIT Study. *Angiology* 52: 369-374
26. Belcaro G, Cesarone MR, Shah SSG, et al. (2002) Prevention of edema, flight microangiopathy and venous thrombosis in long flights with elastic stockings. A randomized trial: the LONFLIT 4 Concorde Edema-SSL Study. *Angiology* 53: 635-645
27. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, et al. (2002) Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT 3 study. Prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high-risk subjects: a randomized trial. *Angiology* 53: 1-6
28. Schwarz T, Langenberg K, Oettler W, et al. (2002) Deep vein and isolated calf muscle vein thrombosis following long-haul flights: pilot study. *Blood Coag Fibrinol* 13: 755-757

29. Lapostolle F, Surget V, Borron S, et al. (2001) Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 345: 779-783
30. Lapostolle F, Borron SW, Surget V et al. (2003) Stroke associated with pulmonary embolism after air travel. *Neurology* 60: 1983-1985
31. Eschwege V, Robert A (1996) Strikes in French public transport and resistance to activated protein C. *Lancet* 347: 206 (Letter)
32. Wright HP, Osborn SB (1952) Effect of posture on venous velocity measured with [24]-NaCl. *Br Heart J* 14: 325-330
33. Carruthers M, Arguelles AE, Mosovich A (1976) Man in transit: biochemical and physiological changes during intercontinental flights. *Lancet* I: 977-981
34. Simons R, Krol J (1996) Jet "leg", pulmonary embolism, and hypoxia. *Lancet* 348: 416 (Letter)
35. Gertler JP, Perry L, L'Italien G, et al. (1993) Ambient oxygen tension modulates endothelial fibrinolysis. *J Vasc Surg* 18: 939-946
36. Bendz B, Rostrup M, Sevre K et al. (2000) Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. *Lancet*. 356: 1657-1658
37. Zornberg GL, Jick H (2000) Antipsychotic drug use and risk of first time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet* 356: 1219-1223

Korrespondenzadresse:

Emile Ferrari
Department of Cardiology
University Hospital Pasteur
30 Avenue de la Voie Romaine, Nice, France
Fax: +33 (0)4 92 03 78 59
E-Mail : eferrari@unice.fr oder ferrari.e@chu-nice.fr

Prof. Dr. med. René G. Holzheimer
Facharzt f. Chirurgie - Sportmedizin
Tegernseer Landstr. 8, 82054 Sauerlach
T 08104-668454, F 08104-668453
www.praxisklinik-sauerlach.de
RGHolzheimer@t-online.de