

# LUFTFART, HJERTESYKDOM OG TROMBOEMBOLISME

*Alf-Åge R. Pettersen og Bjørn Bendz,  
Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål og Rikshospitalet*

I 2011 ble 2,8 milliarder passasjerer fløyet med kommersielle flyselskap, og tallet er ventet å stige i årene som kommer.<sup>1</sup> Varigheten på flyreisene har blitt doblet i løpet av de siste 30 år, først og fremst grunnet økning i lange, interkontinentale flyvninger på 12-14 timer eller mer.

Andelen eldre mennesker i befolkningen har blitt større, og total risiko for akutte sykdomsepisoder ombord i fly har dermed blitt større. Flykabinen utgjør et fremmed, begrenset og fiendtlig miljø. Passasjerene sitter i lange perioder festet med belter i en oppreist, sittende posisjon. Miljøet preges av kontinuerlig støy, lav luftfuktighet, kosmisk stråling og hypobar hypoksi, og passasjerer med kroniske sykdommer kan bli verre når de eksponeres for disse omgivelsene. Behandlingsmulighetene i fly er begrenset, og tidsavstand til sykehus kan være lang. I tillegg er det forbundet med høye kostnader å måtte avbryte en flyvning. Dette bidrar til at kunnskap om flymedisin har fått økt klinisk betydning. "Working Group of the British Cardiovascular Society" publiserte i 2010 en rapport omkring luftfart og helse.<sup>2</sup> Denne artikkelen har tatt utgangspunkt i dette arbeidet og i litteratursøk i PubMed.

## Fysikk og luftfart

Atmosfæren består av en blanding av en rekke gasser hvor de viktigste er nitrogen (78,1 %), oksygen (20,9 %) og vanddamp. Atmosfærens tykkelse vil variere med værforholdene, og den er generelt tykkere ved polene enn ved ekvator. Gjennomsnittstrykket ved havoverflaten er omkring 100 kPa, og trykket faller med økende høyde over havet. Oksygenets partialtrykk ved havoverflaten vil være omkring 21,3 kPa, 13,3 kPa ved 3000 m høyde og 6,2 kPa ved 8900 m høyde.

Kommersiell luftfart opererer gjerne i 6500-13500m høyde, og dette muliggjøres gjennom bruk av trykkabin.

Både i USA og i Europa er minstekrav til trykk i flykabiner et trykk som tilsvarer 2438 m (8000 fot) hvor oksygenets partialtrykk vil være omkring 15 kPa. I moderne fly vil kabintrykket som regel være godt over minstekravene.

## Medisinske nødsituasjoner ombord i fly

I en nylig publisert studie anslås det en global forekomst av alvorlige medisinske nødsituasjoner i fly på omkring 44 000 tilfeller i året eller en alvorlig nødsituasjon per 604 flyvninger.<sup>3</sup> De vanligste årsakene til nødsituasjoner ombord skyldes synkoper/nærsynkoper samt respiratoriske og gastrointestinale problemer, og dermed vil symptomer som kan ha kardial årsak, utgjøre en relativt stor andel av de medisinske nødsituasjonene.<sup>3-5</sup>

## Før og etter flyreisen

Det er potensielle helse- og sikkerhetsrisikoer relatert til tiden før og etter selve flyreisen. 10-40 % av befolkningen rapporterer om frykt for å fly. Avgang og landing medfører betydelig frykt hos mange passasjerer. Turbulens under flyturen kan utløse frykt, og frykt for terrorisme i forbindelse med flyreiser er dessverre blitt mer vanlig nå enn tidligere.

Innskjerping av sikkerhetstiltak på flyplasser har medført lengre reisetider, og det er blitt vanskeligere å beregne tilstrekkelig tid før flyavgang. Emosjonelt stress, som frustrasjon og sinne, samt fysisk aktivitet, som bagasjetransport og forflytning på flyplassen, har potensielle til å fremprovosere myokardiskemi. Lokale forhold som flyplassens beliggenhet (høyde over havet) og temperaturer vil også påvirke belastningen for passasjerene. På flyplasser finnes det mulighet for bakkeassistanse. Det vil

ofte være hensiktsmessig å gjøre avtale om slik assistanse på forhånd.<sup>6</sup>

Reiser om natten og på tvers av tidssoner kan medføre søvndeprivasjon og forstyrret døgnrytme hos passasjerene. Både søvmangel og endret døgnrytme er vist å øke risiko for koronare hendelser hos skiftarbeidere, mens det har vært vanskeligere å vise hos flypassasjerer.<sup>7,8</sup>

I forbindelse med lange flyreiser har det også vist seg vanskelig for pasienter å ta sine faste medisiner til riktige tider og med riktige intervaller.

## Kardiologiske problemstillinger ved luftfart

Hypobar hypoksi er den viktigste fysiologiske endringen som oppstår under flyvning.

Det er beskrevet en rekke sirkulatoriske effekter ved hypoksi som cerebrale og koronar vasodilatasjon, økning i hjertefrekvens, økning i systemisk blodtrykk, økning av lungearterietrykk samt økning av myokards kontraktilitet. Effektene er også avhengige av hypoksieksposeringens varighet.<sup>9,10</sup> De fleste av disse forandringene skjer imidlertid først ved uttalt hypoksi ( $\text{PaO}_2 \leq 5,3 \text{ kPa}$ ). I studier hvor man har induisert hypoksi svarende til det passasjerer kan utsettes for på kommersielle flyvninger, har man funnet minimal påvirkning på sirkulatoriske parametre selv ved oksygenmetning ned til 80 %.<sup>11</sup>

Den milde hypobare hypoksien som induseres ved kommersielle flyreiser, forventes derfor å gi liten risiko for myokardiskemi hos pasienter som ikke har kritisk iskemi på "havnivå".

### Stabil angina pectoris

Hos pasienter med stabil angina pectoris anses risiko som liten for at flyvning vil forårsake akutt myokardiskemi. Det anbefales derfor ikke spesielle restriksjoner. Pasientene bør imidlertid rådes til å beregne god tid både før og etter selve flyreisen, og de bør vurdere eget behov for assistanse på flyplassene. I tillegg bør medisiner tas som vanlig.

## Akutt koronarsyndrom

Ved akutte koronarsyndromer vil pasientenes risiko være direkte knyttet til sykdommens risiko per se. Tidlig risiko etter akutt koronarsyndrom er en sum av en rekke faktorer som alder, hjertefrekvens, ventrikkelfunksjon/sviktklasse, utbredelse av koronarsykdom og grad av oppnådd revaskularisering, og det er laget algoritmer for beregning av risiko etter gjennomgått akutt koronarsyndrom.<sup>12,13</sup> Det foreligger ingen konsensus på hvilken risikoberegningsmodell som bør benyttes ved planlegging av flyreiser, men følgende algoritme er foreslått benyttet:

### Risikostratifisering etter gjennomgått akutt koronarsyndrom

- Svært lav risiko: alder < 65 år, første hendelse, vellykket reperfusjon, ejectivesjonsfraksjon (EF) > 45 %, ingen komplikasjoner og ingen planlagte undersøkelser eller intervensjoner.
- Lav risiko: EF > 40 %, ingen symptomer på hjertesvikt, ingen holdepunkt for induserbar iskemi eller arytmi og ingen planlagte undersøkelser eller intervensjoner.
- Middels/høy risiko: EF < 40 % med tegn og symptomer på hjertesvikt, pasienter som venter på videre undersøkelser med utsikter til revaskulariserende behandling eller implantasjon av device.
- Etter gjennomgått akutt koronarsyndrom kan pasientene risikostratifiseres i henhold til klinisk status før flyreiser. Ved lav risiko kan man fly allerede 3 dager etter hendelsen, ved middels risiko kan man fly fra 10. dag. Høyrisikopasienter eller pasienter som venter på nærmere undersøkelser bør vente med kommersielle flyvninger til den medisinske situasjonen er stabilisert og avklart.

### Blødningsrisiko

Blødningsrisiko hos pasienter hvor det er gjort koronar angiografi med transfemorale tilgang er større sammenlignet med pasienter som er undersøkt med transradiale tilgang, men blødningsrisiko er svært lav en uke etter prosedyren.

Subakutt gastrointestinal blødning kan forekomme både etter PCI og etter fibrinolytisk behandling og kan kompliseres av antitrombotiske medikamenter.<sup>14, 15</sup>

- Pasienter med akutt koronarsyndrom som får blødningskomplikasjoner under sykehusoppholdet, bør være tilbakeholdne med tidlige flyreiser.

## Hjertesvikt

Man kunne forvente at hypobar hypoksi vil ha en skadelig effekt hos pasienter med en redusert venstre ventrikelfunksjon. Imidlertid kan pulmonal vasokonstriksjon bidra til å beskytte mot mikrovaskulær trykkøkning i lungekretsløpet. I tillegg vil hypoksi gi NO-medierte fall i systemisk vaskulær motstand og dermed begrense stigning i pulmonal venøst trykk og venstre ventrikels fylningstrykk.<sup>16</sup>

Kliniske studier tyder på at pasienter med stabil hjertesvikt (NYHA-klasse III og IV) tolererer kortvarige hypoksiepisoder i hvile ( $\leq 1$  time) uten at det er sett signifikant forverring, og hos sviktpasienter i NYHA-klasse II har pasientene tolerert perioder opp til 7 timer i et hypoksisk, hypobart miljø.<sup>17, 18</sup>

- Ved kronisk hjertesvikt er det ikke påkrevet med restriksjoner på flyreiser. Passasjerer i NYHA klasse III og IV bør vurdere flypassassistanse og be om mulighet for oksygentilskudd under flyreisen.
- Hos pasienter med kronisk hjertesvikt med akutt sviktforverring, bør pasientens svikt være kompensert og stabil noen uker før flyreise.

## Arytmier og paceterskler

Man kunne anta at hypoksi og en assosiert økning i alfa- og beta-adrenerg stimulering ville øke disposisjonen for arytmier, særlig ved samtidig tilstedeværelse av myokardiskemi. I noen studier har man observert økt både atrial og ventrikulær ektopisk aktivitet ved hypobar hypoksi, mens man i andre studier ikke har sett tegn til iskemi eller arytmier.<sup>19, 20</sup> Divergerende resultater har også blitt funnet når det gjelder hypoksiutløst endring i paceterskel hos pasienter med pacemaker.<sup>21, 22</sup> Felles for disse studiene er

at graden av hypoksi er betydelig høyere enn det man normalt vil oppleve i en flykabin. Det anses derfor som lite sannsynlig at hypobar hypoksi under kommersielle flyvninger vil øke sjansen for arytmier eller endre paceterskler.

- Paroksysmale supraventrikulære arytmier: Ingen restriksjoner når pasientene er stabile med lav forekomst av arytmier.
- Kronisk atrieflimmer: Bør være stabile med tilstrekkelig frekvenskontroll og antikoagulasjon.
- Ventrikulære arytmier bør være under kontroll før flyvning. Passasjerer med dårlig kontrollerte, hemodynamisk signifikante arytmier bør unngå kommersielle flyreiser, blant annet fordi overvåknings- og behandlingsmulighetene er svært begrenset under flyvningen.

## Anemi

Det er vist at anemi kan forverre kronisk hjertesvikt og senke iskemterskelen, og anemi er ugunstig etter både PCI og by-pass-kirurgi.<sup>23-26</sup>

- Når man vurderer passasjerer med kardiovaskulær sykdom som ønsker å fly, må det tas hensyn til potensielle tilleggseffekt av anemi.

## Cyanotisk medfødt hjertesykdom.

Pasienter med medfødt hjertesykdom og Eisenmengers syndrom har hypoksi med erytrocytose og hyperviskositet. Alveolær gassutveksling er imidlertid ikke affisert.<sup>27, 28</sup>

- Passasjerer med Eisenmengers syndrom trenger ingen restriksjoner på flyreiser, selv om det anbefales å be om oksygentilgang under flyvningen. De anbefales også å tilstrebe god hydrering, unngå alkohol og følge retningslinjer for høyrisikopasienter med tanke på profylakse av venøs tromboembolisme.
- Pasienter med medfødte hjertesykdommer må i særlig grad bli gitt individuelt tilpasset rådgivning med tanke på flyreiser.

## Venstresidig hjertekateterisering

Det anbefales ingen restriksjoner etter ukomplisert venstresidig hjertekateterisering.

Etter ukomplisert, elektiv PCI er det ikke grunnlag for å vente med kommersielle flyreiser i mer enn to dager, men hvis blødningsrisiko (antitrombotisk behandling) og risiko for kontrastindusert nevropati anses å være økt (langvarige og kompliserte prosedyrer), bør lengre flyreiser vurderes utsatt.<sup>2</sup> Ved norske intervensjonssentre har man gjennom flere år hatt god erfaring med å la pasienter reise med fly dagen etter ukomplisert PCI-behandling.

## Pacemakerimplantasjon (inkludert temporære systemer), ICD og CRT

I forbindelse med implantasjon av pacemaker/ICD kan det oppstå intervensjonskrevende pneumothorax hos 0,6-0,8 % av pasientene (ikke-intervensjonskrevende pneumothorax hos ytterligere 1 % av pasientene).<sup>29, 30</sup> Ved eksponering for lavt atmosfæretrykk, vil luft i thorax ekspandere med fare for å kompromittere respiratorisk funksjon.

- Ved fravær av pneumothorax, blødning og elektrodeproblemer er det ingen kontraindikasjoner for flyreise 1-2 dager etter implantasjon, men pasienter bør unngå bagasjebæring og manøvrer som innebærer løft av albue over skulderhøyde for slik å unngå dislokering av ledninger.
- Hvis implantasjon har blitt komplisert av pneumothorax, bør flyreise i hvert fall utsettes til det foreligger full radiologisk tilbakegang av pneumothorax.<sup>31</sup>

## Ablasjon

Ablasjon medfører gjerne langvarig kateterplassering i systemiske vener, og trombose i vena femoralis er en sjelden, men kjent komplikasjon.<sup>32</sup> Klinisk påvist tromboemboliske komplikasjoner er blitt rapportert hos opptil én prosent etter høyresidige prosedyrer.<sup>33-35</sup>

- Pasienter som har gjennomgått ablasjonsprosedyrer, må anses å tilhøre høyrisikogruppen for dyp venetrombose

(DVT/venøs tromboembolisme (VTE) (se senere) ved flyreise innenfor første uken etter ablasjonsbehandling.

## Åpen hjertekirurgi

Etter lukning av thorax går det gjerne inntil 10 dager før gjenværende luft er resorbert. Gjenværende luft i thorax kan ekspandere betydelig i et lavtrykksmiljø, og dette kan være både smertefullt og farlig.

- Ved fravær av arytmi, pleuraeffusjon, sårinfeksjon, anemi og venstre ventrikel-dysfunksjon bør kommersielle flyreiser være trygt 10 dager etter kirurgi.
- Hvis flyreise skjer mellom 10 dager og 6 uker etter åpen hjertekirurgi, kan det være aktuelt å be om bakkeassistanse på flyplassene.

## Spesielle problemstillinger for pasienter med pacemaker eller ICD - elektromagnetisk interferens (EMI)

Pacemaker og ICD er utsatt for elektromagnetisk interferens når de utsettes for sterke elektriske eller magnetiske felt. Moderne «deviser» er godt skjermet mot elektromagnetisk stråling og interferenssignaler, og interferenssignaler entrer særlig via ledningene som kan fungere effektivt som en antenne. Unipolare systemer er mer utsatt grunnet større elektrodeseparering og større effektivt areal for induktiv kobling.<sup>36</sup>

Bipolare systemer gir altså redusert risiko for elektromagnetisk interferens, og enhetene er også designet for å oppdage og avvise interferens. Effektene av ikke-detektert interferens vil kunne være inadekvat hemning av *output*.

I en ICD vil elektromagnetisk interferens kunne bli feiltolket som takarytmi med påfølgende burstpacing eller sjokk. Interferensbeskyttelsen i pacemakere og ICD-er har gradvis blitt bedre de siste årene.

## Elektromagnetisk interferens og sikkerhetskontroller

Klinisk erfaring og eksperimentelle data viser at det er svært lite sannsynlig med elektromagnetisk interferens dersom pasienter med pacemaker eller ICD passerer med normal hastighet gjennom en metall-detektor.<sup>37, 38</sup> Pasienten bør oppfordres til

ikke å stoppe i feltet, og de bør informere sikkerhetspersonalet om at de har slikt utstyr som kan utløse alarmer.

Håndholdte metalldetektorer opererer på en høyere frekvens enn gjennomgangsdetektorene, og det er noen rapporter på at disse har utløst sjokk fra ICD.<sup>39</sup> Noen anbefaler derfor at pasienter med ICD heller burde få utført kroppsvisitering fremfor håndholdt metalldetektorundersøkelse.

### Elektromagnetisk interferens under flyvning

I moderne fly er det mange kilder som kan lage elektriske eller magnetiske felter som har potensiale til å kunne gi elektromagnetisk interferens. Studier har vist at risiko for interferens er så lav at man i praksis kan se bort fra denne, og både amerikanske og britiske luftfartsmyndigheter har foreslått at pacemaker og ICD bør unntas fra de generelle restriksjonene som er innført på bærbart elektronisk utstyr.<sup>40-42</sup>

- Tilgjengelige data indikerer at risiko for klinisk signifikant elektromagnetisk interferens som påvirker pacemakere og ICD under kommersielle flyvninger, er minimal.

### Kosmisk stråling

Det er kjent at kosmisk stråling, selv ved havnivå, kan forstyrre elektroniske enheter. Høyenerginøytroner kan interagere med silikonkjernen i statisk random access memory (RAM) og dermed påvirke ICD-funksjonen. ICD-arkitekturen kjører automatiske korreksjonsprogrammer for å motvirke dette, alternativt startes en automatisk resetting tilbake til enhetens fabrikkinnstillinger. Slike hendelser er svært sjeldne. Anslagsvis skjer en resetting av ICD på grunn av kosmisk stråling hos 1 av 100 i løpet av en 5-6 års periode.

Sjansen for at kosmisk stråling kan forstyrre en enhet er likevel større ombord i fly fordi strålenivået er omkring 100 ganger høyere i typisk marsjhøyde sammenlignet med bakkenivå.<sup>2</sup>

### Vibrasjon

Sensorer som gir mulighet for aktivitetsstyrt pacefrekvens i både pacemakere og ICD-er, bruker gjerne pizelektriske krystaller eller akselerometer som gjenkjenner vibrasjon

fra gange, løping eller kroppsbevegelse. Disse sensorene kan også påvirkes av annen vibrasjon, for eksempel fra forskjellige typer transport. Dette er sjelden i forbindelse med vanlig kommersiell flyvning, men det kan forekomme i forbindelse med avgang og landing samt ved flyvning i turbulens. Enheten vil da stimulere med en høyere frekvens.

I forbindelse med helikoptertransport hvor vibrasjonene gjerne er kraftige under hele turen, kan dette utgjøre et praktisk problem. Dette kan forebygges ved å avprogrammere sensorfunksjonen før flyvning eller man kan bruke magnetinaktivering som vil få pacemaker til å skifte til asynkron pacing.<sup>43, 44</sup>

### DVT og VTE

Lange flyreiser utgjør en svak risikofaktor for å utvikle venøs tromboembolisme under flyreisen og opptil 8 uker etter flyvningen, og koagulasjonsaktivering sammen med immobilisering ser ut til å være viktige mekanismer bak risikøkningen.<sup>45-48</sup>

Anbefalinger for å forebygge DVT/VTE i forbindelse med lange flyreiser må basere seg på en individuell risikovurdering av passasjeren.

### Lav risiko

Ved ingen tidligere DVT/VTE, og ingen kirurgisk behandling siste fire uker.

- Passasjerer bør rådes til å bevege seg under flyturen, gjerne gjøre øvelser som involverer underekstremitetene. Man bør sørge for god hydrering før reisen. Kaffe og alkohol bidrar til dehydrering, og inntak bør begrenses. Det anbefales forsiktighet ved bruk av sedativa.

### Moderat risiko

Ved tidligere gjennomgått DVT/VTE, kjent trombofili, graviditet, overvekt (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) og gjennomgått kirurgi (> 30 minutter) i løpet av de siste 2 månedene (ikke 4 siste uker).

- Passasjerer bør følge rådene som ved lav risiko, men i tillegg bør kompresjonsstrømper benyttes. Selv om strømper har vist å kunne redusere risiko, er dette noe omdiskutert.<sup>49, 50</sup> Det er tilstrek-

kelig å benytte strømper som når til knehøyde.

## Høy risiko

Ved tidligere DVT med kjente tilleggsfaktorer herunder malign sykdom og gjennomsnitt > 30 minutters kirurgi i generell anestesi siste 4 uker.

- Passasjerer bør følge rådene som ved middels risiko, men i tillegg bør det vurderes å gi lavmolekylvekt hepariner (LMWH) eller nye orale antikoagulasjonsmidler (NOAC).

LMWH eller NOAC i tromboseprofylaksedoser administreres om morgenen reisedagen og dagen etter. Pasienter som er antikoagulert med warfarin, er beskyttet og bør kontinuere slik behandling. Acetylsalisylsyre har ingen plass i profylakse av DVT/VTE ved flyreiser.

Generelt må det sies at når man skal gi råd og anbefalinger omkring flyreiser ved sykdom eller etter behandling av sykdom basert på dokumenterte anbefalinger, vil det alltid være behov for en god klinisk vurdering og bruk av sunn fornuft. "Det er lov å bruke hodet".

## Referanser

1. Airlines to Welcome 3.6 Billion Passengers in 2016. International Air Transport Association 2012;
2. Smith D, Toff W, Joy M, Dowdall N, Johnston R, Clark L, Gibbs S, Boon N, Hackett D, Aps C, Anderson M, Cleland J. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart* 2010; 96 Suppl 2, ii1-i16.
3. Peterson DC, Martin-Gill C, Guyette FX, Tobias AZ, McCarthy CE, Harrington ST, Delbridge TR, Yealy DM. Outcomes of medical emergencies on commercial airline flights. *N Engl J Med* 2013; 368, 2075-2083.
4. Baltsezak S. Clinic in the air? A retrospective study of medical emergency calls from a major international airline. *J Travel Med* 2008; 15, 391-394.
5. Sand M, Bechara FG, Sand D, Mann B. Surgical and medical emergencies on board European aircraft: a retrospective study of 10189 cases. *Crit Care* 2009; 13, R3.
6. Dowdall N. Customer health: a new role for occupational physicians. *Occup Med (Lond)* 2003; 53, 19-23.
7. Carson PA, O'Connor CM, Miller AB, Anderson S, Belkin R, Neuberg GW, Wertheimer JH, Frid D, Cropp A, Packer M. Circadian rhythm and sudden death in heart failure: results from Prospective Randomized Amlodipine Survival Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36, 541-546.
8. Knutson A, Andersson H, Berglund U. Serum lipoproteins in day and shift workers: a prospective study. *Br J Ind Med* 1990; 47, 132-134.
9. Bartsch P, Gibbs JS. Effect of altitude on the heart and the lungs. *Circulation* 2007; 116, 2191-2202.
10. Heistad DD, Abboud FM, Dickinson W. Richards Lecture: Circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation* 1980; 61, 463-470.
11. Wyss CA, Koepfli P, Fretz G, Seebauer M, Schirlo C, Kaufmann PA. Influence of altitude exposure on coronary flow reserve. *Circulation* 2003; 108, 1202-1207.
12. De Luca G, Suryapranata H, van 't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosselink AT, Ottervanger JP, Zijlstra F. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation* 2004; 109, 2737-2743.
13. Heggund PS, Harjai KJ, Stone GW, Mehta RH, Marsalese DL, Boura JA, O'Neill WW, Grines CL. Procedural success versus clinical risk status in determining discharge of patients after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44, 1400-1407.
14. Abbas AE, Brodie B, Dixon S, Marsalese D, Brewington S, O'Neill WW, Grines LL, Grines CL. Incidence and prognostic impact of gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96, 173-176.
15. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, Lee KL, Gore JM, Simoons M, Armstrong PW, Topol EJ, Califf RM. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997; 95, 2508-2516.
16. Pohl U, Busse R. Hypoxia stimulates release of endothelium-derived relaxant factor. *Am J Physiol* 1989; 256, H1595-H1600.
17. Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M, Bussotti M, Conca C, Lomanto M, Marenzi G, Guazzi MD. Effects of simulated altitude-induced hypoxia on exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2000; 109, 450-455.
18. Ingle L, Hobkirk J, Damy T, Nabb S, Clark AL, Cleland JG. Experiences of air travel in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012; 158, 66-70.

19. Kujanik S, Snincak M, Galajdova K, Rackova K. Cardiovascular changes during sudden ascent in a cable cabin to the moderate altitude. *Physiol Res* 2000; 49, 729-731.
20. Malconian M, Rock P, Hultgren H, Donner H, Cymerman A, Groves B, Reeves J, Alexander J, Sutton J, Nitta M, et al. The electrocardiogram at rest and exercise during a simulated ascent of Mt. Everest (Operation Everest II). *Am J Cardiol* 1990; 65, 1475-1480.
21. Weilenmann D, Duru F, Schonbeck M, Schenk B, Zwicky P, Russi EW, Candinas R. Influence of acute exposure to high altitude and hypoxemia on ventricular stimulation thresholds in pacemaker patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23, 512-515.
22. Westerholm CJ. Threshold studies in transvenous cardiac pacemaker treatment. Direct measurement with special reference to short and long term stimulation and influence of certain metabolic, respiratory and pharmacological factors. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg Suppl* 1971; 8, 1-35.
23. Cromie N, Lee C, Struthers AD. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart* 2002; 87(4), 377-378.
24. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, Fisher E, Sharma SK. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44, 541-546.
25. Levy PS, Kim SJ, Eckel PK, Chavez R, Ismail EF, Gould SA, Ramez Salem M, Crystal GJ. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis. *Am J Physiol* 1993; 265, H340-H349.
26. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, Schwartz D, Yachnin T, Steinbruch S, Shapira I, Laniado S, Iaina A. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37, 1775-1780.
27. Broberg CS, Uebing A, Cuomo L, Thein SL, Papadopoulos MG, Gatzoulis MA. Adult patients with Eisenmenger syndrome report flying safely on commercial airlines. *Heart* 2007; 93, 1599-1603.
28. Harinck E, Hutter PA, Hoorntje TM, Simons M, Benatar AA, Fischer JC, de Bruijn D, Meijboom EJ. Air travel and adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1996; 93, 272-276.
29. Aggarwal RK, Connelly DT, Ray SG, Ball J, Charles RG. Early complications of permanent pacemaker implantation: no difference between dual and single chamber systems. *Br Heart J* 1995; 73, 571-575.
30. Chauhan A, Grace AA, Newell SA, Stone DL, Shapiro LM, Schofield PM, Petch MC. Early complications after dual chamber versus single chamber pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17, 2012-2015.
31. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, Buchdahl R, Coker RK, Cummin AR, Gradwell DP, Howard L, Innes JA, Johnson AO, Lim E, Lim WS, McKinlay KP, Partridge MR, Popplestone M, Pozniak A, Robson A, Shovlin CL, Shrikrishna D, Simonds A, Tait P, Thomas M. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011; 66 Suppl 1, i1-30.
32. Chen JY, Chang KC, Lin YC, Chou HT, Hung JS. Safety and outcomes of short-term multiple femoral venous sheath placement in cardiac electrophysiological study and radiofrequency catheter ablation. *Jpn Heart J* 2004; 45, 257-264.
33. Greene TO, Huang SK, Wagshal AB, Mittleman RS, Pires LA, Mazzola F, Andress JD. Cardiovascular complications after radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1994; 74, 615-617.
34. Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1993; 14, 1644-1653.
35. Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23, 1020-1028.
36. Irnich W. Electronic security systems and active implantable medical devices. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25, 1235-1258.
37. Copperman Y, Zarfati D, Laniado S. The effect of metal detector gates on implanted permanent pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11, 1386-1387.
38. Kolb C, Schmieder S, Lehmann G, Zrenner B, Karch MR, Plewan A, Schmitt C. Do airport metal detectors interfere with implantable pacemakers or cardioverter-defibrillators? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41, 2054-2059.
39. Pinski SL, Trohman RG. Interference in implanted cardiac devices, Part I. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25, 1367-1381.
40. CARLETON RA, SESSIONS RW, GRAETTINGER JS. ENVIRONMENTAL INFLUENCE ON IMPLANTABLE CARDIAC PACEMAKERS. *JAMA* 1964; 190, 938-940.
41. De Rotte AA, Van Der Kemp P. Electromagnetic interference in pacemakers in single-engine fixed-wing aircraft: a European perspective. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73, 179-183.

42. Toff WD, Camm AJ. Implanted devices and aviation. *Eur Heart J* 1988; 9 Suppl G, 133-138.
43. French RS, Tillman JG. Pacemaker function during helicopter transport. *Ann Emerg Med* 1989; 18, 305-307.
44. Gordon RS, O'Dell KB, Low RB, Blumen IJ. Activity-sensing permanent internal pacemaker dysfunction during helicopter aeromedical transport. *Ann Emerg Med* 1990; 19, 1260-1263.
45. 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(9242), 1657-1658.
46. Bendz B, Sandset PM. Deep-vein thrombosis in long-haul flights. *Lancet* 2001; 358, 837-8; author reply 839.
47. Schreijer AJ, Hoylaerts MF, Meijers JC, Lijnen HR, Middeldorp S, Buller HR, Reitsma PH, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Explanations for coagulation activation after air travel. *J Thromb Haemost* 2010; 8, 971-978.
48. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357, 1485-1489.
49. Belcaro G, Geroulakos G, Nicolaidis AN, Myers KA, Winford M. Venous thromboembolism from air travel: the LONFLIT study. *Angiology* 2001; 52, 369-374.
50. Campbell C, Rayner CF. Guidelines on prevention of venous thromboembolism during long haul flights. *Thorax* 2003; 58, 91-2; author reply 92.