

Betablokkere kan gavne patienter med KOL og hjertesygdom

Daniel Bech Rasmussen¹, Peter Lange^{2,3} & Magnus Thorsten Jensen¹

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Afdeling, Holbæk Sygehus
 2) Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
 3) Lungemedicinsk Sektion, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
 2015;177:V02150184

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en af de hurtigst voksende sygdomme på verdensplan, og sygdommen er for nylig rykket op på en tredjeplads på WHO's liste over hyppige dødsårsager [1]. Der er på verdensplan 64 millioner mennesker med KOL, og ca. 430.000 danskere skønnes at have sygdommen, heraf ca. 40.000 i svær grad [2, 3]. Tobaksrygning er den vigtigste risikofaktor for at få KOL, og patienter med sygdommen har derfor ofte samtidig erkendt eller uerkendt hjertesygdom [4-8].

Basisbehandlingen af symptomatisk KOL er inhalerede langtidsvirkende beta-2-agonister (LABA) og langtidsvirkende antikolinergika (LAMA). På trods af sammenfald af risikofaktorer for både lunge- og hjertesygdom har man hos patienter med KOL traditionelt været tilbageholdende med ordination af betablokkere først og fremmest på grund af frygt for bronkokonstriktion. Hos patienter med hjertesygdom betragtes betablokkere i dag som standardbehandling.

Nyere forskning tyder imidlertid på, at betablokkere kan have gavnlige effekter ved KOL, og formålet med denne artikel er at gøre opmærksom på dette.

FOREKOMST AF HJERTESYGDOM VED KOL

Patienter med KOL har en større forekomst af hjertesygdom end baggrundsbefolkningen, hvilket er påvist i flere store befolkningsundersøgelser [4-6].

Patienter med KOL har fire gange større risiko for at få myokardieinfarkt end baggrundsbefolkningen [4, 5]. Det skyldes formentlig til dels den fælles risikofaktor tobaksrygning, men KOL anses også i sig selv for at

være en selvstændig risikofaktor for koronarsygdom som følge af hypoxæmi, oxidativt stress og øget systemisk inflammation, som det ses hos mange patienter med KOL [9]. Der er endvidere øget aktivitet i det sympatiske nervesystem ved KOL, hvilket sammen med inhalerede beta-2-agonister kan medvirke til forhøjet hvilepuls og øget myokardialt iltbehov [10].

Venstresidigt hjertesvigt er en af de hyppigste kardiale dødsårsager blandt patienter med KOL [4]. Prævalensen af hjertesvigt varierer mellem diverse studier, men er påvist at være på 7-13% [4, 8]. Til sammenligning forekommer hjertesvigt hos 2-3% i baggrundsbefolkningen [11].

Hjertesvigt forværrer prognosen ved KOL [4], men symptomerne ved de to sygdomme kan være svære at adskille, hvilket kan medføre forsinket diagnosticering af uerkendt hjertesvigt hos patienter med KOL [8]. Begge sygdomme kan manifestere sig i form af anstrengelsesudløst åndenød, hoste og trykken for brystet. Ved en objektiv undersøgelse kan man heller ikke altid skelne mellem de to hyppigt forekommende tilstande [8].

Foruden systolisk hjertesvigt er der hos patienter med KOL også høj forekomst af diastolisk dysfunktion af venstre ventrikel [7]. Undersøgelser tyder på, at hjertets kamre bliver mindre med stigende grad af KOL, og derved opstår der en form for hjertesvigt, som man ikke tidligere har været opmærksom på [12]. Cor pulmonale er en form for højresidigt hjertesvigt, som oftest ses ved svær KOL med hypoxæmi og skyldes forhøjet modstand i lungekredsløbet [12].

FAKTABOKS

- ▶ I alt 430.000 danskere har kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Tobaksrygning er en fælles risikofaktor for KOL og kardiovaskulær sygdom.
- ▶ Koronarsygdom, hjertesvigt og arytmi er hyppige komorbiditeter ved KOL, og hjertesvigt er en af de hyppigste kardiale dødsårsager.
- ▶ Behandling med kardioselektive betablokkere er sikker og veletableret ved KOL.
- ▶ Betablokkerbehandling kan muligvis reducere mortaliteten hos patienter med KOL og reducere risikoen for eksacerbationer.
- ▶ En gavnlig effekt af betablokkere kan skyldes underliggende hjertesygdom hos patienter med KOL, hvor behandling med betablokkere har veldokumenteret effekt.
- ▶ Opregulering af betareceptorer i luftvejene som resultat af systemisk betablokkade er også blevet foreslået som en mulig gavnlig effekt.
- ▶ Yderligere forskning er nødvendig for at fastslå en direkte sammenhæng mellem betablokkerbehandling og forbedret prognose ved KOL.

KOL disponerer til hjerterytmeforstyrrelser og pludselig død. Data fra Østerbroundersøgelsen har vist en næsten fordoblet risiko for atrieflimren ved KOL [13], og i et stort amerikansk kohortestudie fandt man fire gange øget risiko for atrieflimren og hele otte gange øget risiko for ventrikulær arythmi og hjertestop sammenlignet med personer uden KOL [4]. Inhalerede beta-2-agonister kan være medvirkende til den forøgede risiko for arrytmia dels via direkte virkning på kardiale beta-1-adrenoreceptorer, og dels via hypokaliæmi.

Ved disse almindeligt forekommende hjertesygdomme spiller betablokkere almindeligvis en rolle i behandlingen.

BRUG AF BETABLOKKERE VED KOL

Historisk har man været tilbageholdende med at ordinere betablokkere til patienter med KOL, idet de første betablokkere, som blev markedsført i 1970'erne, var nonselektive og kunne forårsage bronkokonstriktion. De nyere kardioselektive betablokkere som metoprolol, bisoprolol og atenolol anses imidlertid som værende sikre ved hos patienter med KOL, og i både danske og internationale kardiologiske guidelines anbefales betablokkerbehandling til patienter med samtidigt hjertesvigt og KOL [14, 15].

Der er imidlertid fortsat en vis tilbageholdenhed med betablokkerbehandling til patienter med KOL. Det viste to undersøgelser fra 2010 og 2014 fra henholdsvis Norge og Italien, hvor signifikant færre af patienterne med KOL og hjertesvigt fik betablokkerbehandling sammenlignet med patienterne uden KOL (74% vs. 84% og 69% vs. 92%) [16, 17].

Ved akut myokardieinfarkt forekommer der ligeledes underbehandling af patienter med KOL [18, 19], hvilket senest blev påvist i et stort studie fra Storbritannien fra 2013 af *Quint et al* [20]. Her blev kun 39% udskrevet til behandling med en betablokker, på trods af at behandlingen anbefales til alle med nyligt myokardieinfarkt. I en ældre britisk undersøgelse fra 2005 af lignende patienter var underbehandlingen med betablokkere endnu mere udtalt [18].

EFFEKTEN AF BETABLOKKERBEHANDLING PÅ LUNGEFUNKTIONEN VED KOL

Der er lavet adskillige mindre undersøgelser af betablokkeres effekt på lungefunktionen ved KOL. I en Cochranemetaanalyse af *Salpeter et al* [21] analyserede man 22 randomiserede, blindede og placebokontrollerede studier med i alt 316 deltagere med KOL. Observationstiden var mellem to dage og 16 uger. Metaanalysen viste ingen signifikant ændring i forceret ekspiratorisk volumen i det første sekund (FEV1) eller i luftvejssymptomer ved behandling med kardioselektive betablokkere sammenlignet med placebo, heller ikke i subgrup-

peanalyser af patienter med svær KOL eller reversibel luftvejsobstruktion.

I en anden metaanalyse undersøgte *Ni et al* [22] effekten af hhv. nonselektive og kardioselektive betablokkere på lungefunktion og respons af inhaleret beta-2-agonist hos patienter med KOL. På baggrund af ni randomiserede, placebokontrollerede studier med i alt 131 deltagere og en observationstid fra en dag til fire måneder, fandt man, at nonselektive betablokkere var associeret med et signifikant og klinisk relevant fald i FEV1 på gennemsnitligt 140 ml samt nedsat respons af inhaleret beta-2-agonist. Med kardioselektive betablokkere fandt man derimod ingen signifikant ændring i FEV1 eller beta-2-respons.

Der er således grund til at mene, at kardioselektive betablokkere er sikre at bruge ved KOL.

EFFEKTEN AF BETABLOKKERE PÅ FORLØBET AF KOL

Resultater af en række af observationelle studier tyder på, at brug af betablokkere ved KOL kan være associeret til en bedre prognose (**Tabel 1**). I studiet af *Quint et al* [20], blev næsten 1.100 patienter med KOL observeret i tre år efter indlæggelse med førstegangsmiokardieinfarkt. Efter justering for lungefunktion og kardiovaskulære risikofaktorer som alder, køn og rygestatus m.m. fandt man en signifikant reduceret mortalitet på 50% blandt de patienter, som havde KOL og fik betablokkerbehandling ved udskrivelsen.

I et skotsk studie af *Short et al* [23] med 6.000 patienter, der havde KOL og blev fulgt i almen praksis og i lungeambulatorier, var kun 14% i betablokkerbehandling. I dette studie havde patienter, som var i betablokkerbehandling, en signifikant bedre overlevelse og færre indlæggelseskrævende eksacerbationer end dem, som ikke fik betablokkere. I to øvrige studier har man også set på sammenhængen mellem betablokkerbrug og akutte eksacerbationer af KOL, hvor man i et studie fandt 30% og et andet 40% reduceret risiko for eksacerbation [24, 25]. Begge studier viste signifikant reduceret mortalitet ved betablokkerbehandling.

Betablokkeres effekt på prognosen under indlæggelse med eksacerbation af KOL er undersøgt i to amerikanske retrospektive studier. Det ene viste 61% reduceret mortalitet i betablokkergruppen [26]. I det andet studie, som omfattede 35.000 patienter med KOL og kardiovaskulær sygdom, var der ikke nogen signifikant association mellem mortalitet og brug af kardioselektive betablokkere [27]. Brugen af nonselektive betablokkere var derimod forbundet med øget mortalitet. I et svensk registerstudie med 2.200 patienter, som fik hjemmeilt pga. svær KOL, var brugen af betablokkere forbundet med en øget dødelighed på 19% [28]. I dette studie blev der dog ikke skelnet mellem nonselektive og kardioselektive betablokkere.

I en metaanalyse fra 2014 analyserede man 15 ob-

TABEL 1

Studier af betablokkes effekt på forløbet af kronisk obstruktiv lungesygdom.

Reference Effektparameter	Studiedesign	Population	Observationstid	Resultat
<i>Quint et al</i> , 2013 [20]	Retrospektiv kohorte	1.063 patienter med KOL efter indlæggelse med 1.-gangs-AMI	2,9 år	
Udskrevet med BB-behandling, %				38,6
Mortalitet, BB mod non-BB, HR (95% KI)				0,50 (0,36-0,69)
<i>Short et al</i> , 2011 [23]	Retrospektiv kohorte	5.977 patienter med KOL fulgt i almen praksis og lungeambulatorier	4,4 år	
Andel, som fik BB-behandling, %				14
Mortalitet, BB mod non-BB, HR (95% KI)				0,78 (0,67-0,92)
<i>Rutten et al</i> , 2010 [24]	Retrospektiv kohorte	2.230 patienter med KOL fulgt i almen praksis	7,2 år	
Andel, som fik BB-behandling, %				29,8
Mortalitet, BB mod non-BB, HR (95% KI)				0,70 (0,59-0,84)
Indlæggelse for eksacerbation af KOL, BB mod non-BB, HR (95% KI)				0,73 (0,63-0,83)
<i>Dransfield et al</i> , 2008 [26]	Retrospektiv kohorte	825 patienter indlagt med eksacerbation af KOL	Gns. indlæggelsestid, BB mod non-BB: 7,8 mod 5,3 dage ^a	
Andel, som fik BB-behandling under indlæggelsen, %				17,2
Mortalitet under indlæggelse, BB mod non-BB, OR (95% KI)				0,39 (0,14-0,99)
<i>Au et al</i> , 2004 [25]	Retrospektiv kohorte	1.966 patienter med KOL og hypertension	2 år	
Andel, som fik BB-behandling, %				13
Mortalitet, BB mod calciumantagonist, HR (95% KI)				0,57 (0,33-0,89)
Indlæggelse for eksacerbation af KOL, BB mod calciumantagonist, HR (95% KI)				0,65 (0,29-1,48)

AMI = akut myokardieinfarkt; BB = betablokker; HR = *hazard ratio*; KI = konfidensinterval; KOL = kronisk obstruktiv lungesygdom; OR = oddsratio.

a) p = 0,001.

servationelle studier med sammenlagt 122.000 patienter med KOL [29]. Observationstiderne var 1-7 år. Man konkluderede, at betablokkerbehandling var associeret med en signifikant reduceret mortalitet med en relativ risiko (RR) på 0,72. Der var endvidere en reduceret risiko for eksacerbation af KOL ved betablokkerbehandling (RR 0,63).

PATOFYSIOLOGISKE OVERVEJELSER

Årsagen til de mulige gavnlige effekter af betablokkere ved KOL er ikke klarlagt, men flere faktorer spiller formentlig ind. Dels har patienter med KOL forøget risiko for at få kardiovaskulære sygdomme, hvor betablokkerbehandling overordnet set har en mortalitets-reducerende effekt, dels sænker betablokkere hjertefrekvensen, og det er påvist, at høj hjertefrekvens er en prædiktør for øget mortalitet, samtidig med at patienter med KOL ofte har en særlig høj hvilepuls, som muligvis kan disponere til hjerterytmeforstyrrelser og pludselig død [10]. Betablokkere kan endvidere muligvis opregulere antallet af betareceptorer i luftvejene [30], hvilket måske kan bedre effekten af bronkodilatorbehandling og derved forklare den reducerede risiko for eksacerbationer ved betablokkerbehandling.

METODOLOGISKE OVERVEJELSER

I øjeblikket er vores viden om virkningen af betablokkere ved KOL baseret på observationelle, retrospektive og prospektive studier. Sådanne studier er påvirket af forskellige typer af fejlkilder, som kan påvirke tolkningen af resultaterne, herunder *confounding by indication*, dvs. at patienterne kan være enten raskere eller sygere, fordi de får eller kan tåle betablokkere; selektionsbias, hvor patienterne, som er udvalgt til at indgå i studiet, kan være sygere eller raskere, end man ville forvente, og flere andre typer af fejlkilder, som kan gøre den samlede evidens usikker. Derudover er de fleste studier relativt små, hvilket gør resultaterne mindre generaliserbare.

På det foreliggende mangler der store kontrollerede studier, enten observationelle kohortestudier, hvor patienterne er systematisk undersøgt, eller dobbeltblindede randomiserede studier af effekten af betablokkere ved KOL.

KONKLUSION

KOL er hyppigt ledsaget af kardial komorbiditet i form af koronarsygdom, arrytmie og hjertesvigt. Hjertesvigt er en af de hyppigste dødsårsager ved KOL, men på

trods af at behandling med kardioselektive betablokkere er sikkere og veletålt ved KOL, tyder opgørelser på underbehandling med betablokkere blandt patienter med KOL.

Observationelle studier tyder på, at betablokkerbrug er forbundet med reduceret mortalitet hos patienter med KOL. Samtidig er der studier, der tyder på, at betablokkere kan reducere risikoen for eksacerbationer og muligvis også forbedre prognosen under indlæggelse med eksacerbation af KOL. Det kan bl.a. skyldes betablokkernes gavnlige effekt på erkendt eller uerkendt hjertesygdom, hvor betablokkere normalt er en veldokumenteret standardbehandling ved hjertesvigt, tidlige myokardieinfarkt og arytmier.

Samlet set kan man konkludere, at patienter med KOL i et vist omfang bliver underbehandlet med betablokkere, og at der formentlig er en overlevelsesegevinst ved brugen af disse.

SUMMARY

Daniel Bech Rasmussen, Peter Lange & Magnus Thorsten Jensen:

Patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart disease can benefit from beta-blocker treatment
Ugeskr Læger 2015;177:V02150184

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and coronary heart disease share smoking as the most important common risk factor and there is a high prevalence of cardiovascular disease among COPD patients. Although cardioselective beta-blockers are safe in treatment of COPD, they are often withheld in these patients. In observational studies, beta-blocker treatment is associated with significantly reduced mortality and reduced risk of exacerbations of COPD. This effect may be caused by the beneficial effect of beta-blockers on heart failure, tachycardia and upregulation of beta-receptors in the airways.

KORRESPONDANCE: Daniel Bech Rasmussen, Medicinsk Afdeling, Holbæk Sygehus, Smedelundsgade 60, 4300 Holbæk.
E-mail: daniel.rasmussen@live.dk

ANTAGET: 3. juni 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. september 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. WHO. The top 10 causes of death. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/ (22. dec 2014).
2. WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/ (22. dec 2014).
3. Løkke A, Fabricius PG, Vestbo J et al. Forekomst af kronisk obstruktiv lungesygdom i København. *Ugeskr Læger* 2007;169:3956-60.
4. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128:2068-75.
5. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010;65:956-62.
6. Mannino DM, Thorn D, Swensen A et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9.
7. Freixa X, Portillo K, Paré C et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J* 2013;41:784-91.
8. Rutten FH, Cramer M-JM, Lammers J-WJ et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006;8:706-11.
9. Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:8-11.
10. Jensen MT, Marott JL, Lange P et al. Resting heart rate is a predictor of mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013;42:341-9.
11. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:30-41.
12. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010;362:217-27.
13. Buch P, Friberg J, Scharling H et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003;21:1012-6.
14. Dansk Cardiologisk Selskab. NBV 2014 - 5. Kronisk venstresidigt hjertesvigt. <http://nbv.cardio.dk/chf/> (19. jan 2014).
15. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
16. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M et al. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study. *Int J Cardiol* 2013;170:182-8.
17. De Blois J, Simard S, Atar D et al. COPD predicts mortality in HF: the Norwegian Heart Failure Registry. *J Card Fail* 2010;16:225-9.
18. Eged M, Shaw S, Mohammad B et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2005;98:493-7.
19. Stefan MS, Bannuru RR, Lessard D et al. The impact of COPD on management and outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a 10-year retrospective observational study. *Chest* 2012;141:1441-8.
20. Quint JK, Herrett E, Bhaskaran K et al. Effect of β -blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *BMJ* 2013;347:f6650.
21. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD003566.
22. Ni Y, Shi G, Wan H. Use of cardioselective β -blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, blinded trials. *J Int Med Res* 2012;40:2051-65.
23. Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d2549.
24. Rutten FH, Zuihthoff NPA, Hak E et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170:880-7.
25. Au DH, Bryson CL, Fan VS et al. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2004;117:925-31.
26. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE et al. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2008;63:301-5.
27. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A et al. Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax* 2012;67:977-84.
28. Ekström MP, Hermansson AB, Ström KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:715-20.
29. Du Q, Sun Y, Ding N et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9:e113048.
30. Lin R, Peng H, Nguyen LP et al. Changes in beta 2-adrenoceptor and other signaling proteins produced by chronic administration of α -beta-blockers in a murine asthma model. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:115-24.