

# Brugen af beta2-agonister – en god eller dårlig idé?

## SAMMENDRAG

I henhold til GINA guidelines indgår beta2-agonister som en af hjørnestenene inden for astmabehandlingen. Hyppig anvendelse af beta2-agonister kan imidlertid give toleranceudvikling, og for mange atleter og motionister kan daglig brug af hurtigtvirkende beta2-agonist være u hensigtsmæssig.

Adskillige studier har undersøgt effekten af akut inhalation af terapeutiske doser af beta2-agonister på præstationsevnen, uden dog at finde nogen nævneværdige effekter på hverken udholdenhed, sprintevne, eller muskelstyrke. Enkelte studier har dog vist at inhalation af salbutamol i terapeutiske doser, kan forbedre sprintevnen og muskeludholdenheden. Flere studier har desuden påvist at supraterapeutiske og høje terapeutiske inhalerede doser af beta2-agonist kan øge muskelstyrke og sprintevne markant. Dog kan det spekuleres at akut inhalation af høje doser af beta2-agonister, også kan være hæmmende for præstationsevnen da beta2-agonisterne påvirker stofskiftet og dermed nedsætte udholdenhedsevnen.

Beta2-agonisten er for mange idrætsudøvere en nødvendighed, men med tanke på de sundhedsrisici der er forbundet med fast anvendelse samt dopingproblematikken, er det vigtigt at begrænse forbruget. Anvendelse af leukotrien-receptorantagonister og non-farmakologiske tilgange som opvarmning bør i større grad anbefales til forebyggelse af symptomer.

KASPER EIBYE<sup>1,2</sup>, SØREN JESSEN<sup>1,2</sup>, MORTEN HOSTRUP<sup>1,2</sup>, VIBEKE BACKER<sup>1</sup>

Astma er en af de mest prævalente kroniske sygdomme på verdensplan, som typisk diagnosticeres i børne- og ungdomsårene. I Skandinavien ligger prævalensen på omkring 10% og har været stigende de sidste 30 år (1). Mange astmatikere lever med luftvejssymptomer og behov for medicin hele livet. Astma kan dog også debutere sent i voksenlivet, i nogle tilfælde som re-debut, hvor der har været symptomfrihed i teenageårene.

Astma er defineret ud fra patientens sygehistorie med luftvejssymptomer såsom hvæsende og pibende vejrtrækning, samt åndenød og hoste. Symptomerne er typisk varierende over tid og kan forekomme i hvile, samt i forbindelse med fysisk aktivitet. Astma skal diagnosticeres objektivt ved påvisning af varierende lungefunktion: peak-flow døgnavariation, forbedring af lungefunktionen efter beta2-agonister eller tegn på bronkial hyperreaktivitet.

Astmatisk luftveje er ofte overfølsomme over for fysisk anstrengelse, allergener, ændringer i vejrforhold og virale infektioner i luftvejene, som kan give opblussende symptomer. Patofysiologisk er astma kendetegnet ved bronkokonstriktion, fortykkelse af

glatmuskulaturen i luftvejene og øget dannelse af slim.

Symptomerne ved astma kan forebygges med medicinsk behandling. Medicintype og dosis vælges i henhold til GINA guidelines, herunder brugen af glukokortikoid, leukotrienreceptorantagonister, antikolinergika og beta2-agonister. På trods af medicinsk behandling kan astmatikere imidlertid fortsat opleve exacerbationer og i Danmark indlægges ca. 1500



<sup>1</sup> Lungemedicinsk Forskningsenhed, Bispebjerg Universitetshospital,

<sup>2</sup> Institut for Idræt og Ernæring, Sektion for Integreret Fysiologi, Københavns Universitet

#### KONTAKTADRESSE:

Kasper Eibye  
Lungemedicinsk Forskningsenhed,  
Bispebjerg Hospital,  
Bispebjerg Bakke 23,  
DK-2400 København NV  
kasper.hvid.eibye@regionh.dk

# inden for idræt

patienter årligt til behandling af akut exacerbation, hvor supplerende medicinsk behandling kan være livreddende.

## Astma og fysisk anstrengelse

Da fysisk anstrengelse er blandt de faktorer som kan føre til forværring af astmasymptomer, kan deltagelse i træning og idræt være en udfordring for mange astmapatienter. Op mod

2/3 af astmatikere oplever forbigående bronkokonstriktion under og efter fysisk anstrengelse (2, 3) Dette betegnes i litteraturen oftest som exercise-induced asthma (EIA) eller exercise-induced bronchoconstriction (EIB) (4). Nogle atleter har klassisk eosinofil astma, mens en større gruppe af atleter, især udholdenhedsatleter, har høj prævalens af neutrofil astma. Det er derfor foreslået, at astma hos eliteatleter er af neutrofil

fænotype. Den præcise patofysiologi bag dette forskes der fortsat i, men øget ventilation under anstrengelse og udtørring af luftvejene er foreslået som udløsende faktorer for exercise-induced asthma (5).

Astma behøver imidlertid ikke at være en begrænsende faktor ved sport på højt niveau. Via information om træning og medicinsk behandling kan langt de fleste opnå god astmakontrol. Ved OL i 2008 anvendte 15–20 % af

Ved OL i 2008 anvendte 15–20% af udøverne inden for de individuelle discipliner i cykling og svømning tilladt brug af beta2-agonister til behandling af astma. FOTO: ISTOCK



udøverne inden for cykling og svømning beta2-agonister til behandling af astma. I disse sportsgrene gik 1/3 af de vundne medaljer, i de individuelle discipliner, til atleter med kendt astma og tilladt brug af beta2-agonister (6) the International Olympic Committee's Independent Asthma Panel required testing to justify the use of inhaled beta-2 agonists (IBAs). Dette viser, at astma ikke behøver at være en begrænsning ved eliteidræt, men har samtidigt bidraget til diskussionen om doping og præstationsfremmende effekter af beta2-agonister.

## Astma behandling (GINA)

Velkontrolleret astma defineres, i henhold til internationale guidelines (GINA), som få eller ingen astmasymptomer, herunder ingen eller lidt begrænsning i fysisk aktivitet.

Astmakontrol vurderes ud fra spørgsmål om symptomer og brugen af medicin. Ud fra dette opstartes og justeres patientens behandling svarende til 5 behandlingstrin. Målet er at opnå kontrol med symptomer og at sænke risikoen for exacerbation, skade på luftvejene og bivirkninger til medicineringen.

I henhold til GINA indgår beta2-agonister som en essentiel del af behandlingen. Ved laveste behandlingstrin, trin 1, kan behandling af astmasymptomer ofte klares alene ved brugen af hurtigvirkende beta2-agonister ved behov. Ved øvrige behandlingstrin, trin 2–5, er der behov for tillæg af fast glukokortikoid eller anden fast behandling til kontrol af symptomer. Ved alle behandlingstrin anbefales det, at patienten understyres med hurtigvirkende beta2-agonist til anfaldsbehandling. Beta2-agonister indgår således som en af hjørnestenene inden for astma-behandling for at opnå symptomkontrol, og for mange atleter og

motionister anvendes hurtigtvirkende beta2-agonist profylaktisk i forbindelse med fysisk anstrengelse (7).

Foruden medicin anbefales også opvarmning inden anstrengende fysisk arbejde til forebyggelse af astmasymptomer. Opvarmning er vist at have en beskyttende effekt imod bronkokonstriktion inden anstrengende fysisk arbejde, hvor der ses mindre fald i FEV<sub>1</sub> (8).

## For og imod beta2-agonist

De sidste 40–50 år har beta2-agonister været anvendt til behandling af astma og som gennemgået ovenfor, indgår det som en fast del af de internationale behandlingsguidelines. Men der kan være negative effekter forbundet med fast brug af beta2-agonister.

For eliteatleter, der typisk træner hver dag, kan den profylaktiske brug af beta2-agonist inden hver træning føre til et u hensigtsmæssigt fast dagligt forbrug. Hyppig anvendelse af beta2-agonister kan give toleranceudvikling, med nedsat effekt af det anvendte præparat. Dette gælder for alle typer af beta2-agonister og skyldes nedregulering af beta2-receptorerne. Generelt tyder det på, at toleranceudvikling sker hurtigt. I et studie med to ugers brug af beta2-agonisten formoterol hos astmatikere, undersøgte man den bronkodilaterende effekt af den hurtigtvirkende beta2-agonist salbutamol efter en metakolin provokationstest, før, under og efter de 2 ugers formoterol behandling. Lungefunktionsmålinger af forceret expiratorisk volumen i det første sekund (FEV<sub>1</sub>) viste, at salbutamols bronkodilaterende effekt var faldende allerede efter 1 døgn behandling med formoterol, hvilket indikerede toleranceudvikling. Efter en uges behandling var effekten af 400 mikrogram salbutamol på FEV<sub>1</sub> halveret efter en provokationstest. (9). Tilsvarende

nedsat effekt af salbutamol på FEV<sub>1</sub> efter metakolin-provokeret bronkokonstriktion er også vist efter 2 ugers anvendelse af salmeterol (10). Dette kan være af stor betydning ved akut behov for behandling, hvor effekten af vanligt anbefalede doser kan være utilstrækkelig. Sammen med tendensen til toleranceudvikling overfor beta2-agonister, har studier med fast dagligt brug af salbutamol vist, at dette kan føre til et større fald i FEV<sub>1</sub>, i forbindelse med fysisk arbejde, hos personer med anstrengelsesudløst astma. (11).

Fast brug af kort- og langtidsvirkende beta2-agonist er ligeledes vist at forlænge normaliseringen af FEV<sub>1</sub> efter provokation med metakolin (11).

Over de sidste 10–15 år har flere studier vist, at dagligt brug af langtidsvirkende beta2-agonist uden samtidig glukokortikoid, kan være forbundet med en øget risiko for intubation og død i forbindelse med exacerbationer. I dag frarådes brugen af langtidsvirkende beta2-agonist som monoterapi i behandlingen af astmatikere, og ifølge GINA bør langtidsvirkende beta2-agonist altid kombineres med inhaleret glukokortikoid. Imidlertid er det vist, at den øgede risiko ved langtidsvirkende beta2-agonister fortsat er tilstede selv ved brug af supplerende behandling med inhaleret glukokortikoid (12).

De ovennævnte bivirkninger menes hovedsageligt at være relateret til toleranceudvikling overfor beta2-agonister. I den faste behandling af anstrengelsesudløst astma kan leukotrien-receptorantagonister være et godt alternativ, da dette ikke har vist tegn på samme toleranceudvikling (13). For eliteatleter der typisk træner én eller flere gange dagligt, må man således være særlig opmærksom på anvendelsen af beta2-agonister, samt informere om risikoen for toleranceudvikling i forbindelse med fast brug.

For den almindelige motionist, der et par gange om ugen anvender forebyggende beta2-agonist i forbindelse med træning, vil risikoen for udvikling af tolerance være mindre. Beta2-agonisters effekt til at øge FEV<sub>1</sub> tyder på at være genvundet allerede efter 2–3 dages pause med medicinen.

**TABEL 1.** Maksimalt tilladt dagligt indtag samt uringrænseværdier for tilladte beta2-agonister på World Anti-Doping Agency's dopingliste.

PREPARAT	ADMINISTRATIONSVEJ	MAKSIMALT DAGLIGT INDTAG	URINGRÆNSEVÆRDI
Salbutamol	Inhalation	1600 µg/24 timer (800 µg/12 timer)	1000 ng/ml
Formoterol	Inhalation	54 µg/24 timer	40 ng/ml
Salmeterol	Inhalation	200 µg/24 timer	–

## Doping

Gennem årene har der løbende været diskussion omkring beta2-agonisters potentielle præstationsfremmende effekter. I henhold til dopinglisten 2017 er alle selektive og non-selektive beta2-agonister forbudte. Undtagelser til dette er præparaterne formoterol, salbutamol og salmeterol der kan anvendes som inhalationsbehandling inden for givne daglige maksimale doser (TABEL 1). Herimod er den i Skandinavien hyppigt anvendt beta2-agonist, terbutalin, på dopinglisten og kræver dispensation i form af en »therapeutic use exemption« (14).

Adskillige studier har undersøgt effekten af akut inhalation af terapeutiske doser af beta2-agonister på præstationsevnen, men oftest ses der ingen nævneværdige effekter på hverken udholdenhed, sprintevne, eller muskelstyrke. Få studier har dog vist, at inhalation af salbutamol, i terapeutiske doser, kan forbedre sprintevnen og muskeludholdenheden (15, 16). Flere studier har desuden påvist, at supraterapeutiske og høje terapeutiske inhalerede doser af beta2-agonist kan øge muskelstyrke og sprintevne markant (17–21), hvilket er i overensstemmelse med det der er observeret efter oral administration af salbutamol (22–28). Således er det potentielt muligt at opnå en præstationsforbedring i eksplosive sportsgrene ved at inhalere beta2-agonist i meget høje doser. Det er ligeledes muligt at indtage præstationsfremmende doser af beta2-agonister uden at overskride dopinglistens grænseværdier. Den langtidsvirkende beta2-agonist, formoterol, har vist sig at kunne forbedre sprintevnen i tilladte inhalerede doser (18), og endvidere er kombineret indtag af forskellige beta2-agonister tilladt, hvilket også kan forbedre sprintevnen (17). Dog kan det spekuleres, at akut inhalation af beta2-agonister i høje doser, også kan være hæmmende for præstationsevnen. Beta2-agonister påvirker stofskiftet til i højere grad at anvende kroppens muskelglykogen (19), og således er det sandsynligt, at udholdenhedsevnen ved længerevarende arbejde så som maraton og lange cykelløb nedsættes.



Med tanke på de risici der er forbundet med fast anvendelse af beta2-agonister, er det vigtigt at begrænse forbruget af beta2-agonister så meget som muligt – dette både af hensyn til atleternes helbred og for at sikre en fair konkurrence. FOTO: COLOURBOX

Fast brug af beta2-agonister er et område med stor forskningsinteresse, men på trods af flere studier med fast oralt brug af beta2-agonist, foreligger der kun få studier som har belyst effekten på præstationsevnen efter fast inhalation af beta2-agonist. Et studie så for nyligt, at fire ugers oralt indtag af terbutalin resulterede i et tab af fedtmasse på  $\sim 1\frac{1}{2}$  kg og en stigning i muskelmasse med  $\sim 2$  kg (29). Denne stigning i muskelmasse resulterede i markant øget styrke af lårmuskulaturen og sprintevne i en cykeltest. Kun ét publiceret studie har undersøgt effekten af 4 ugers fast inhalation af salbutamol (1600 µg dagligt) i kombination med styrke- og udholdenhedstræning (30). Her var ingen effekter på maksimal iltoptagelseshastighed eller muskelstyrke.

Generelt set, er brugen af beta2-agonist som doping mulig, hvis præparatet indtages kort inden konkurrencestart, men effekten er afhængig af dosis og den udførte sportsgren. Effekten af fast indtag af inhaleret beta2-agonister er endnu ikke velundersøgt.

## Konklusion

Overordnet vil astmabehandling af såvel motionister som elite atleter altid stille imod en symptomfri tilværelse, hvor der ikke opleves begrænsning i muligheden for at dyrke idræt grundet astmasymptomer. Svarende til dette er brugen af

beta2-agonister vigtig og skal sikre, at man har anfaldsmedicin til rådighed. Brugen af fast beta2-agonist giver dog ophav til en øget risiko for fatale astmaanfald og nedsat effekt af medicinen. Et alternativ til fast behandling med beta2-agonist forud for idræt, er opvarmning. Dette er vist at have en beskyttende effekt imod anstrengelsesudløst bronkokonstriktion ved hårdt fysisk arbejde.

### *Så er brugen af beta2-agonist inden for idræt en god eller dårlig ide?*

Beta2-agonisten er for mange en nødvendighed, hvad enten det drejer sig om motions- eller eliteidræt. Med tanke på de risici der er forbundet med fast anvendelse af medicinen samt hele dopingproblematikken, er det vigtigt at begrænse forbruget af beta2-agonister så meget som muligt – dette både af hensyn til atleternes helbred og for at sikre en fair konkurrence.

For at mindske brugen af beta2-agonister kan man, i behandlingen af astma hos idrætsudøvere, stille mod brugen af leukotrien-receptorantagonister til forebyggelse. Desuden må non-farmakologiske tilgange som opvarmning til forebyggelse af symptomer anbefales. Som guidelines foreskriver bør alle astmatikere dog fortsat være udstyret med en hurtigvirkende beta2-agonist til akut brug.

Fremtidig forskning bør og vil have fokus på sikring af bivirkningsprofil i



God opvarmning er vist at have en beskyttende effekt imod anstrengelses udløst bronkokonstriktion ved hårdt fysisk arbejde. FOTO: ISTOCK

forbindelse ved brugen af beta2-agonister inden for idræt, fortsætte med at afklare præstationsfremmende effekter af inhaleret beta2-agonist og bidrage med analysemetoder til at skelne mellem terapeutisk anvendte doser, og doser anvendt med henblik på doping.

#### REFERENSER

- Linneberg A. Forekomst af allergisk luftvejs sygdom i Danmark. *Ugeskr Læger* 2004; 166:1305-7.
- Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 40-7.
- Tan R a, Spector SL. Exercise-induced asthma: diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 226-35-7, 297.
- Price OJ, Hull JH, Backer V, Hostrup M, Ansley L. The impact of exercise-induced bronchoconstriction on athletic performance: A systematic review. *Sport Med* 2014; 44: 1749-61.
- Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 225-35.
- McKenzie DC, Fitch KD. The asthmatic athlete: inhaled Beta-2 agonists, sport performance, and doping. *Clin J Sport Med* 2011; 21: 46-50.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. *Glob Initiat Asthma* 2017.
- Carpentiere G, Castello F, Marino S. Airway responsiveness to histamine in patients refractory to repeated exercise. *Chest* 1988; 93: 933-6.
- Haney S, Hancox RJ. Rapid onset of tolerance to beta-agonist bronchodilation. *Respir Med* 2005; 99: 566-71.
- van der Woude HJ, Winter TH, Aalbers R. Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting beta2 agonists. *Thorax* 2001; 56: 5 29-35.
- Hancox RJ, Subbarao P, Kamada D, Watson RM, Hargreave FE, Inman MD.  $\beta_2$ -agonist tolerance and exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1164-1169.
- Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. Long-acting Beta-Agonists with and without Inhaled Corticosteroids and Catastrophic Asthma Events. *Am J Med* 2010; 123: 97-104.
- Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, Grossman J, Kemp JP, Ghannam AF, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction: A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 97-104.
- WADA. THE PROHIBITED LIST 2017 2017. <https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/the-prohibited-list>.
- Decorte N, Bachasson D, Guinot M, Flore P, Levy P, Verges S, et al. Effect of salbutamol on neuromuscular function in endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45: 1925-32.
- Signorile JF, Banovac K, Gomez M, Flipse D, Caruso JF, Lowensteyn I. Increased muscle strength in paralyzed patients after spinal cord injury: effect of beta-2 adrenergic agonist. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 55-8.
- Kalsen A, Hostrup M, Bangsbo J, Backer V. Combined inhalation of beta2-agonists improves swim ergometer sprint performance but not high-intensity swim performance. *Scand J Med Sci Sport* 2014; 24: 814-22.
- Kalsen A, Hostrup M, Backer V, Bangsbo J. Effect of formoterol, a long-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonist, on muscle strength and power output, metabolism, and fatigue during maximal sprinting in men. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 2016; 310: R1312-21.
- Kalsen A, Hostrup M, Soderlund K, Karlsson S, Backer V, Bangsbo J. Inhaled beta2-Agonist increases power output and glycolysis during sprinting in men. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48: 39-48.
- Hostrup M, Kalsen A, Ørtenblad N, Juel C, Mørch K, Rzeppa S, et al.  $\beta_2$ -Adrenergic stimulation enhances Ca<sup>2+</sup> release and contractile properties of skeletal muscles, and counteracts exercise-induced reductions in Na<sup>+</sup> + -K<sup>+</sup> -ATPase V max in trained men. *J Physiol* 2014; 592: 5445-59.
- Hostrup M, Kalsen A, Bangsbo J, Hemmersbach P, Karlsson S, Backer V. High-dose inhaled terbutaline increases muscle strength and enhances maximal sprint performance in trained men. *Eur J Appl Physiol* 2014; 114: 2499-508.
- van Baak M, Mayer L, Kempinski R, Hartgens F. Effect of salbutamol on muscle strength and endurance performance in nonasthmatic men. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 30: 1300-6.
- Collomp K, Le Panse B, Portier H, Lecoq A-M, Jaffre C, Beaupied H, et al. Effects of Acute Salbutamol Intake During a Wingate Test. *Int J Sports Med* 2005; 26: 513-7.
- Le Panse B, Collomp K, Portier H, Lecoq A-M, Jaffre C, Beaupied H, et al. Effects of Short-Term Salbutamol Ingestion During a Wingate Test. *Int J Sports Med* 2005; 26: 518-23.
- Le Panse B, Arlettaz A, Portier H, Lecoq A-M, De Ceaurriz J, Collomp K. Effects of acute salbutamol intake during supramaximal exercise in women. *Br J Sports Med* 2007; 41: 430-4.
- Sanchez AMJ, Collomp K, Carra J, Borrani F, Coste O, Préfaut C, et al. Effect of acute and short-term oral salbutamol treatments on maximal power output in non-asthmatic athletes. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112: 3251-8.
- Decorte N, Lamalle L, Carlier PG, Giacomini E, Guinot M, Levy P, et al. Impact of salbutamol on muscle metabolism assessed by <sup>31</sup>P NMR spectroscopy. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25:e267-73.
- Hostrup M, Kalsen A, Auchenberg M, Bangsbo J, Backer V. Effects of acute and 2-week administration of oral salbutamol on exercise performance and muscle strength in athletes. *Scand J Med Sci Sports* 2016; 26:8-16.
- Hostrup M, Kalsen A, Onslev J, Jessen S, Haase C, Habib S, et al. Mechanisms underlying enhancements in muscle force and power output during maximal cycle ergometer exercise induced by chronic  $\beta_2$ -adrenergic stimulation in men. *J Appl Physiol* 2015; 119: 475-86.
- Dickinson J, Molphy J, Chester N, Loosemore M, Whyte G. The Ergogenic Effect of Long-term Use of High Dose Salbutamol. *Clin J Sport Med* 2014; 24: 474-481 8p.