

BJA

CLINICAL INVESTIGATION

Continuing chronic beta-blockade in the acute phase of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality rates up to 90 days

C. Fuchs^{1,*†}, S. Wauschkuhn^{1,†}, C. Scheer¹, M. Vollmer², K. Meissner¹,
 S.-O. Kuhn¹, K. Hahnenkamp¹, A. Morelli³, M. Gründling¹ and S. Rehberg¹

¹Department of Anaesthesiology, University Hospital of Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Strasse, 17475 Greifswald, Germany, ²Institute of Bioinformatics, University Hospital of Greifswald, Greifswald, Germany and ³Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrological, Anesthesiological and Geriatric Sciences, University of Rome, La Sapienza, Rome, Italy

*Corresponding author. E-mail: christian.fuchs@uni-greifswald.de [†]These authors contributed equally.

Abstract

Background. There is growing evidence that beta-blockade may reduce mortality in selected patients with sepsis. However, it is unclear if a pre-existing, chronic oral beta-blocker therapy should be continued or discontinued during the acute phase of severe sepsis and septic shock. **Methods.** The present secondary analysis of a prospective observational single centre trial compared patient and treatment characteristics, length of stay and mortality rates between adult patients with severe sepsis or septic shock, in whom chronic beta-

blocker therapy was continued or discontinued, respectively. The acute phase was defined as the period ranging from two days before to three days after disease onset. Multivariable Cox regression analysis was performed to compare survival outcomes in patients with pre-existing chronic beta-blockade.

Results. A total of 296 patients with severe sepsis or septic shock and pre-existing, chronic oral beta-blocker therapy were included. Chronic beta-blocker medication was discontinued during the acute phase of sepsis in 129 patients and continued in 167 patients. Continuation of beta-blocker therapy was significantly associated with decreased hospital (P1/40.03), 28-day (P1/40.04) and 90-day mortality rates (40.7% vs 52.7%; P1/40.046) in contrast to beta-blocker cessation. The differences in survival functions were validated by a Log-rank test (P1/40.01). Multivariable analysis identified the continuation of chronic beta-blocker therapy as an independent predictor of improved survival rates (HR 1/4 0.67, 95%-CI (0.48, 0.95), P1/40.03).

Conclusions. Continuing pre-existing chronic beta-blockade might be associated with decreased mortality rates up to 90 days in septic patients.

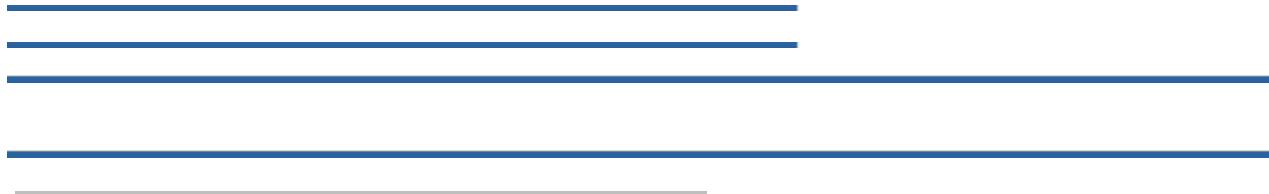
Key words: adrenergic beta-antagonists; critical care outcomes; mortality; sepsis

Editorial decision: May 17, 2017; Accepted: June 21, 2017

© The Author 2017. Published by Oxford University Press on behalf of the British Journal of Anaesthesia. All rights reserved.
For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

British Journal of Anaesthesia, 0 (0): 1–10 (2017) doi: 10.1093/bja/aex231

Clinical Investigation



Dans ce numéro du BJA, Fuchs et al. (1) nous proposent une étude observationnelle dans laquelle a été évalué l'effet de la poursuite ou de l'interruption de la prise chronique de beta-bloquants lorsque ceux-ci faisaient partie du traitement quotidien des patients admis en réanimation à la phase initiale d'un sepsis sévère ou d'un choc septique.

L'utilisation de beta-bloquants peut pourtant paraître contre-intuitif, tant la défaillance hémodynamique est au premier plan dans notre conception du sepsis. Cependant, cette étude fait écho avec celles publiées par Morelli et al. où un traitement par Esmolol avait été introduit à la phase initiale du choc septique. L'utilisation de beta bloquants étaient alors associés à une meilleure survie (2), mais aussi à l'amélioration des performances cardiaques (3). D'autres

études ont observé une protection relative chez les patients prenant des beta-bloquants de façon chronique (4,5).

Dans cet esprit, Fuchs et al. nous livrent ici les résultats de l'analyse d'une base de données monocentrique collectée entre 2010 et 2013. Cette étude rétrospective nous propose des résultats bruts, sans ajustement, où le groupe « poursuite des beta-bloquants » a été associé avec un nombre de décès à 90 jours moins important, en comparaison avec le groupe « interruption » (40,7 VS 52,7 %; p = 0,046). Une régression par modèle de Cox, démontre aussi un caractère protecteur de la poursuite des beta-bloquants (HR = 0,59 [0,4 - 0,87 ; p = 0,01]). Bien que les auteurs restent néanmoins prudents quant à la validité interne de leurs résultats, l'étude étant rétrospective et les caractéristiques des groupes pouvant suggérer des facteurs confondants potentiels, cette étude s'inscrit dans une tendance actuelle.

En effet, depuis les nouvelles définitions du sepsis (6), jusqu'à l'utilisation des beta-bloquants, en passant par la réflexion physiopathologique sur l'effet potentiellement délétère des catécholamines endogènes (7,8), un changement de paradigme émerge dans notre conceptualisation du sepsis, et fera peut-être changer nos pratiques au quotidien. Affaire à suivre...

Références :

1. Fuchs C, Wauschkuhn S, Scheer C, Vollmer M, Meissner K, Kuhn S-O, et al. Continuing chronic beta-blockade in the acute phase of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality rates up to 90 days. *BJA Br J Anaesth.* 1 oct 2017;119(4):616-25.
2. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of Heart Rate Control With Esmolol on Hemodynamic and Clinical Outcomes in Patients With Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 23 oct 2013;310(16):1683.
3. Morelli A, Singer M, Ranieri VM, D'Egidio A, Mascia L, Orecchioni A, et al. Heart rate reduction with esmolol is associated with improved arterial elastance in patients with septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* oct 2016;42(10):1528-34.
4. Macchia A, Romero M, Comignani PD, Mariani J, D'Ettorre A, Prini N, et al. Previous prescription of β-blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis*: *Crit Care Med.* oct 2012;40(10):2768-72.

5. Contenti J, Occelli C, Corraze H, Lemoël F, Levraud J. Long-Term β -Blocker Therapy Decreases Blood Lactate Concentration in Severely Septic Patients*: Crit Care Med. déc 2015;43(12):2616–22.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 févr 2016;315(8):801.
7. Singer M. Catecholamine treatment for shock—equally good or bad? The Lancet. 2007;370(9588):636–637.
8. Boerma EC, Singer M. Beta-blockers in sepsis: time to reconsider current constraints? BJA Br J Anaesth. 1 oct 2017;119(4):560–1.