

Minstens één antihypertensivum net voor het slapengaan innemen?

Referentie

Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019;ehz754. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz754

Duiding

Lorenz Van der Linden, ziekenhuisapotheek, UZ Leuven

Klinische vraag

Wat is de impact op cardiovasculaire uitkomsten door de dagdosis van minstens één antihypertensivum net voor het slapengaan in plaats van alle antihypertensiva net na het ontwaken in te nemen?

Achtergrond

De bloeddruk volgt een circadiaans ritme waarbij de nachtelijke bloeddruk meestal een dip vertoont (1). De nachtelijke bloeddruk kan adequaat bepaald worden met ambulante bloeddrukmonitoring (2) en vertoont een sterkere correlatie met cardiovasculaire uitkomsten dan de bloeddruk gemeten tijdens de dag (1). Het toedienen van een antihypertensivum net voor het slapengaan zou bijgevolg de nachtelijke bloeddruk en hieraan verbonden het cardiovasculaire risico kunnen verlagen (3). Een meta-analyse over de avondlijke toediening van antihypertensiva vond echter geen effect op harde cardiovasculaire eindpunten (4). Een daaropvolgende RCT kon wel een statistisch significante daling van nachtelijke bloeddruk, prevalentie van non-dipping* en incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen aantonen (5,6). Deze resultaten moesten nog bevestigd worden in een grootschaliger onderzoek.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- een onderzoeksnetwerk bestaande uit 40 centra (met 292 onderzoekers) in de eerste lijn in Noord-Spanje rekruteerde personen die in aanmerking kwamen voor ambulante bloeddrukmeting wegens een verhoogde bloeddruk in het kabinet van de huisarts, gebruik van antihypertensiva of (onafhankelijk van de bloeddruk) de aanwezigheid van een verhoogde nuchtere glycemie, een metabool syndroom, type 2-diabetes mellitus, chronische nierziekte, voorgeschiedenis van gecompliceerde zwangerschap, vermoeden/diagnose van slaapstoornissen en een leeftijd ≥ 60 jaar
- inclusiecriteria: vast dagritme van overdag actief zijn en 's nachts slapen, diagnose van hypertensie bevestigd door een van de volgende meetwaarden bij 48 u-ambulante bloeddrukmonitoring: gemiddelde wakkere systolische bloeddruk ≥ 135 mmHg, gemiddelde wakkere diastolische bloeddruk ≥ 85 mmHg, gemiddelde nachtelijke systolische bloeddruk ≥ 120 mmHg, gemiddelde nachtelijke diastolische bloeddruk ≥ 70 mmHg
- exclusiecriteria: zwangerschap, voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik, nacht- of wisselende shiften op het werk, verworven immuundeficiëntie, secundaire hypertensie, cardiovasculaire en hieraan geassocieerde aandoeningen (zoals instabiele angina pectoris, hartfalen, levensbedreigende aritmie, voorkamerfibrillatie, nierfalen, retinopathie in graad III-IV), geen ambulante bloeddrukmonitoring kunnen verdragen, niet kunnen communiceren en niet aan alle studievereisten kunnen voldoen
- uiteindelijke inclusie van 19 084 personen (10 614 mannen en 8 470 vrouwen) van gemiddeld 60,5 (SD 13,7) jaar met een gemiddelde bloeddruk van 149,4 \pm 20,1 mmHg systolisch en 86,1 \pm 12,1 mmHg diastolisch in het kabinet van de huisarts en een gemiddelde bloeddruk van 131,6 \pm 13,8 mmHg systolisch en 77,4 \pm 10,4 mmHg diastolisch bij 48 u-ambulante bloeddrukmeting; de duur van de hypertensie bedroeg gemiddeld 8,7 \pm 8,3 jaar; 49,3% was non-

dipper*; 23,9% had type 2-diabetes, 15,2% rookte, 29,4% had een chronische nierziekte en 10,4% had een cardiovasculaire gebeurtenis doorgemaakt.

Onderzoeksopzet

multicenter gerandomiseerde gecontroleerde **open-label** studie

- met geblindeerde effectbeoordelaars en met 2 parallelle onderzoekarmen:
 - interventiegroep: inname van de dagdosis van ≥ 1 antihypertensivum (ACE-inhibitor, sartaan, Ca-antagonist, bètablokker of diureticum) net voor het slapengaan (n=9 552)
 - controlegroep: inname van alle antihypertensiva net na het ontwaken (n=9 532)
- elke deelnemer werd minstens eenmaal per jaar klinisch opgevolgd met 3 opeenvolgende bloeddrukmetingen in het kabinet van de huisarts en hierbij aansluitend een 48 u-ambulante bloeddrukmeting; daarnaast volgde men ook de therapietrouw en de ongewenste effecten op.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld uit myocardinfarct, coronaire revascularisatie, hartfalen, ischemische beroerte, hemorragische beroerte en cardiovasculaire sterfte
- secundaire uitkomstmaten: beroerte, coronaire gebeurtenissen (cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en coronaire revascularisatie), cardiale gebeurtenissen (coronaire gebeurtenissen en hartfalen)
- intention-to-treat-analyse
- berekening van hazard ratio's (HR) met het **Cox proportional hazards model** gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, type 2-diabetes, chronische nierziekte, roken, HDL-cholesterol, voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenis, gemiddelde nachtelijke systolische bloeddruk en nachtelijke dip in systolische bloeddruk.

Resultaten

- de mediane follow-up bedroeg 6,3 jaar (IQR 4,1 tot 8,3)
- behalve voor de gemiddelde wakkere systolische en diastolische bloeddruk waren alle bloeddrukwaarden 1 tot 4 mmHg lager in de interventie- versus de controlegroep ($p < 0,001$); ook het percentage non-dippers* was lager in de interventie- versus de controlegroep (50,3% versus 37,5%; $p < 0,001$)
- de primaire uitkomstmaat kwam statistisch significant minder vaak voor in de interventie- versus de controlegroep (hazard ratio (HR) 0,55 (met 95% BI van 0,50 tot 0,61, $p < 0,001$))
- ook de incidentie van de secundaire uitkomstmaten was statistisch significant lager in de interventie- versus de controlegroep: HR 0,51 (95% BI van 0,41 tot 0,63, $p < 0,001$) voor beroerte, HR 0,56 (95% BI van 0,49 tot 0,64, $p < 0,001$) voor coronaire gebeurtenissen, HR 0,57 (95% BI van 0,51-0,63, $p < 0,001$) voor cardiale gebeurtenissen
- er was geen verschil in ongewenste effecten tussen de interventie- en de controlegroep (resp. 6,0% versus 6,7%; $p = 0,061$).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het routinematig innemen van minstens één antihypertensivum net voor het slapengaan in vergelijking met een inname van alle antihypertensiva net na het ontwaken tot een verbetering van de bloeddrukcontrole (significant grotere en langere daling van de nachtelijke bloeddruk) leidt en, belangrijker, tot een duidelijke afname van ernstige cardiovasculaire uitkomsten.

Financiering van de studie

Het Hygia-project is een onafhankelijk onderzoek, ondersteund door een gecombineerde financiering van o.a. regionale overheden en Europa. De auteurs stelden dat er hierbij geen impact was op het uitvoeren, analyseren en rapporteren van HCT.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

In deze RCT is het niet duidelijk hoe de rekrutering en de randomisatie werd uitgevoerd. Deze informatie was tevens afwezig in het vooraf gepubliceerde onderzoeksprotocol (3). Bovendien kunnen we ‘niet aan alle studievereisten kunnen voldoen’ als een zeer subjectief exclusie criterium beschouwen. Samen met de onduidelijkheid over de rekrutering kan dit tot een belangrijke **selectiebias** geleid hebben. Het is belangrijk om in dit verband te benadrukken dat men nagenoeg geen ouderen in de studie includeerde. Noch de patiënten, noch de artsen waren geblindeerd. De impact hiervan kan niet onderschat worden. Het is immers mogelijk dat patiënten in de interventiegroep meer aangepaste antihypertensiva voorgeschreven kregen en dat men bij hen meer aandacht besteedde aan andere vormen van cardiovasculaire preventie (zoals gewichtsreductie, rookstop). Dat is inderdaad mogelijk want na de follow-up bleek de eGFR hoger ($79,3 \pm 23,5$ versus $75,7 \pm 26,9$ ml/min/1,73m², $p < 0,001$) en de LDL-cholesterol lager ($118,2 \pm 36,5$ versus $120,7 \pm 36,6$ mg/dl, $p = 0,002$) te zijn in de interventiegroep. Misschien waren patiënten van de interventiegroep ook gemotiveerder om hun medicatie stipt in te nemen, alhoewel er geen statistisch significant verschil in therapietrouw tussen beide groepen kon worden aangetoond. De onderzoekers voerden een powerberekening uit maar het is niet duidelijk in hoeverre ‘morbiditeit/mortaliteit’ overeenstemt met het primaire samengestelde eindpunt. De verschillen in uitkomsten tussen beide onderzoeksgroepen werden berekend met een Cox proportional hazards model en uitgedrukt in gecorrigeerde hazard ratio's. De confounders werden echter niet a priori gedefinieerd of op basis van biologische plausibele mechanismen maar post hoc bepaald op basis van onevenwichten in basiskarakteristieken (7). De auteurs doen veel verschillende metingen maar corrigeren niet voor **multiple testing**. Het is verwonderlijk dat voor dergelijke grote RCT het effect op cardiovasculaire of totale sterfte in een samengesteld eindpunt opgenomen zijn (8). Dit zijn nochtans belangrijke parameters om in interim analyses op te volgen. Nu achteraf blijkt dat het effect op totale sterfte en cardiovasculaire sterfte zeer groot is (HR 0,55 met 95% BI van 0,48 tot 0,63 en HR 0,44 met 95% BI van 0,34 tot 0,56 na een mediane follow-up van 6,3 jaar), had men de studie wegens ethische redenen mogelijk eerder moeten stoppen (9).

Interpretatie van resultaten

Er is momenteel voldoende rationale om de bloeddruk te bepalen met ambulante bloeddrukmonitoring (zo mogelijk) (10). De nachtelijke bloeddruk is immers een betere predictor voor cardiovasculaire gebeurtenissen (1,2). In deze grote RCT ($n = 19\ 084$) was de impact op nagenoeg alle bloeddrukmetingen statistisch significant in het voordeel van de interventiegroep maar het verschil tussen interventie en controle was uiteindelijk niet zo groot. Het effect op het primaire eindpunt daarentegen was indrukwekkend groot met een bijna halvering van het cardiovasculaire risico. Dergelijke effectgroottes verwachten we eerder bij sterke reducties van de bloeddruk of bij placebo-gecontroleerde RCT's (11,12). Indien we ons bijvoorbeeld zouden baseren op de resultaten van een meta-regressieanalyse die aantoonde dat elke 10 mmHg reductie van de systolische bloeddruk geassocieerd was met een daling van 20% in majeure cardiovasculaire gebeurtenissen (RR 0,80 (95% BI van 0,77 tot 0,83)) (13), hadden we in deze studie met een reductie van ongeveer 3,2 mmHg ($140,0 \pm 20,6$ versus $143,2 \pm 20,9$ mmHg, $p < 0,001$) in systolische bloeddruk in het kabinet van de huisarts eerder een risicoreductie van ongeveer 6-7% en niet van 45% verwacht (14). De auteurs verklaren dit opmerkelijke resultaat met het feit dat de interventie specifiek de prognostisch belangrijke nachtelijke bloeddruk beïnvloed heeft. Het verdient ook aandacht dat er meer diuretica en bètablokkers werden gebruikt in de controlegroep versus meer Ca-antagonisten in de interventiegroep. Dit therapieverschil kan een rol (hoe beperkt ook) gespeeld hebben in het uiteindelijke resultaat [13]. Merk ook op dat meer dan de helft en ongeveer een kwart van alle deelnemers respectievelijk een sartan en een ACE-inhibitor gebruikte. Door gebrek aan een uniform behandelingsalgoritme weten we echter niet of nu net deze geneesmiddelen naar de avond

verschoven werden. Dat is nochtans belangrijk want het RAAS-systeem is 's nachts meer actief, waardoor een verhoogde blootstelling van RAAS-inhibitoren 's nachts nuttig zou kunnen zijn (15). Naast deze farmacodynamische stelling is het ook plausibel dat inname net voor slapengaan zorgt voor een betere farmacokinetiek, i.e. betere gastro-intestinale absorptie (16).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De huidige richtlijn over hypertensie doet geen uitspraak over het tijdstip van inname van antihypertensiva (17). Het ontbreekt de hoger besproken studie aan voldoende interne en externe validiteit om hierover een duidelijke aanbeveling voor de praktijk te formuleren. Het verdient aanbeveling om de resultaten van o.a. de nog lopende TIME-studie op te volgen (18). We kunnen ons wel aansluiten bij de suggestie van BCFI om in sommige gevallen en in samenspraak met de patiënt(!), het moment van inname van antihypertensiva te verplaatsen van de ochtend naar bedtijd, zeker voor middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitoren en sartanen) (19).

Besluit van Minerva

Op basis van deze open-label RCT kunnen we besluiten dat een toediening van minstens één antihypertensivum net voor het slapengaan het risico van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen reduceert ten opzichte van het innemen van alle antihypertensiva meteen na het ontwaken bij patiënten waarbij hypertensie met een ambulante bloeddrukmonitoring werd vastgesteld. Naast het feit dat het hier om een niet-geblindeerde interventie gaat, kampt deze studie nog met andere belangrijke methodologische problemen zoals onduidelijke rekrutering en randomisatie, onduidelijk behandelprotocol, correctie van de resultaten op basis van post-hoc-verschillen in basiskarakteristiek, geen correctie voor multiple testing. De uitzonderlijk sterke reducties van cardiovasculaire gebeurtenissen moeten daarom in vraag gesteld worden.

*waarbij de nachtelijke systolische bloeddruk niet met $\geq 10\%$ daalt of dipt.

Referenties zie website