

Inname van bloeddrukmedicatie 's morgens of 's avonds?

Referentie

Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al; TIME Study Group. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet* 2022;400:1417-25. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01786-X

Duiding

Paul De Cort, em.
Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Bestaat er een klinisch voordeel om patiënten met hypertensie de antihypertensiva 's avonds in plaats van 's morgens te laten innemen?

Achtergrond

De klinische studies, uitgevoerd op het einde van de 20^e eeuw, die de cardiovasculaire voordelen van een behandeling voor hypertensie aantoonde, baseerden zich op een ochtendlijke inname van antihypertensiva (1). Het feit dat een thiazidediureticum, toen al een eerste keuze behandeling, gepaard gaat met een verhoogd risico van nycturie vormde een extra argument voor deze posologie. Later ontdekte men met de ambulante 24-u bloeddrukmonitoring het typische circadiaan profiel van de bekomen bloeddrukcurve en de afwezigheid hiervan bij sommige hypertensieve patiënten. De afwezigheid van de nachtelijke daling of zelfs een verhoging van deze curve ten opzichte van overdag resulteert in een slechtere klinische prognose (2,3). Vandaar dat men de meerwaarde van een avondinname van bloeddrukmedicatie verder onderzocht. Minerva besprak hierover een studie bij patiënten met goed gecontroleerde type 2-diabetes en hypertensie zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis (4,5). Men zag minder cardiovasculaire gebeurtenissen wanneer minstens één antihypertensivum 's avonds werd ingenomen. We duidden tevens een grotere studie van dezelfde Spaanse onderzoeksgroep bij patiënten waarbij hypertensie met een ambulante bloeddrukmonitoring was vastgesteld (6,7). Daaruit bleek dat het toedienen van minstens één antihypertensivum net voor het slapengaan het risico van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen met de helft reduceert ten opzichte van het innemen van alle antihypertensiva meteen na het ontwaken. De hier geciteerde studies vertonen echter belangrijke methodologische beperkingen en er bestaat zelfs twijfel of de laatste studie wel een echte RCT is. Een nieuw en langverwacht onderzoek over dit onderwerp, de TIME studie, moest hierover meer zekerheid bieden (8).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering via screening van de patiëntenlijsten van de NHS (National Health Service) voor eerstelijnszorg van het Verenigd Koninkrijk, gevolgd door aanschrijving van potentieel geschikte patiënten voor deelname
- inclusiecriteria: woonachtig in het Verenigd Koninkrijk, minstens 18 jaar oud, met hypertensie en inname van minstens 1 antihypertensivum per dag, geregistreerd bij een huisarts in Verenigd Koninkrijk, beschikken over een e-mail adres
- exclusiecriteria: nachtwerk, inname van antihypertensiva met meer dan 1 dosis per dag
- van de 24 610 gescreende personen werden er uiteindelijk 21 104 geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 65,1 (SD 9,3) jaar; 57,5% mannen en 42,5% vrouwen; 90% blank; gemiddelde bloeddruk 135/79 mmHg; gemiddelde BMI van 28,4 kg/m²; 12,9% met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte.

Onderzoeksopzet

Prospectieve pragmatische gedecentraliseerde gerandomiseerde gecontroleerde open-label superioriteitsstudie met parallelle groepen en met geblindeerde effectbeoordelaars

- twee interventiegroepen:
 - inname van alle antihypertensiva 's avonds tussen 20 uur en middernacht (n=10 503), met uitzondering van diuretica die in de vroege avond (18 uur) mochten ingenomen worden bij persistente nycturie
 - inname van alle antihypertensiva 's morgens tussen 6 uur en 10 uur (n=10 601)
- aan deelnemers die thuis een bloeddrukmeter bezaten werd na randomisatie gevraagd om 's morgens en 's avonds de bloeddruk te meten en om hun meetresultaten driemaandelijks via een online portaal naar het onderzoekcentrum door te sturen
- de deelnemers werden gevraagd om vanaf een maand na de randomisatie driemaandelijks een online vragenlijst in te vullen waarin men peilde in hoeverre de antihypertensiva op het toegewezen tijdstip zijn ingenomen en of er zich cardiovasculaire gebeurtenissen of ongewenste effecten hebben voorgedaan
- hospitalisaties en overlijdens werden opgevraagd via NHS Digital.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld cardiovasculair eindpunt als de som van sterfte of hospitalisatie door vasculaire oorzaak, hospitalisatie voor niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte
- secundaire uitkomstmaat: hospitalisatie voor niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie voor niet-fatale beroerte, sterfte door vasculaire oorzaak, globale mortaliteit, hospitalisatie of sterfte wegens hartfalen, therapietrouw aan het toegewezen medicatieschema, ongewenste effecten, hospitalisatie voor glaucoom
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- de mediane follow-up bedroeg 5,2 jaar (IQR 4,9-5,7)
- er was een studie-uitval van 529 (5%) patiënten in de avondgroep en 318 (3%) patiënten in de ochtendgroep
- voor de primaire uitkomstmaat was er geen statistisch significant verschil tussen beide groepen
- voor de secundaire uitkomstmaten van cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte was er geen statistisch significant verschil tussen beide groepen
- tussen beide groepen was er wel een statistisch significant verschil in gerapporteerde therapietrouw aan het toegewezen medicatieschema: onvoldoende therapietrouw voor 39% van de avondgroep versus 22,5% van de ochtendgroep ($p < 0,0001$); ook het innametijdstip voor diuretica werd meer aangepast in de avondgroep (5,2%) dan in de ochtendgroep (0,7%) ($p < 0,0001$)
- er werden minder valincidenten gemeld in de avond- versus de ochtendgroep (21,1% versus 22,2%; $p = 0,048$) zonder verschil in geregistreerde fracturen
- tussen beide groepen was er geen verschil in hospitalisatie voor glaucoom
- minder patiënten in de avond-versus de ochtendgroep rapporteerden één of meerder ongewenste effecten (69,2% versus 70,5%; $p = 0,041$); ijlhoofdigheid, maagklachten, diarree en spierzwakte kwamen minder voor in de avondgroep terwijl pollakisurie en nycturie meer voorkwamen in de avondgroep
- de gemiddelde ochtendbloeddruk was 1,8 mmHg systolisch ($p < 0,0001$) en 0,4 mmHg diastolisch ($p = 0,023$) lager in de avondgroep terwijl de gemiddelde avondbloeddruk 1,1 mmHg systolisch ($p < 0,0001$) en 0,9 mmHg diastolisch ($p = 0,0001$) lager was in de ochtendgroep.

Besluit van de auteurs

De avondinname van antihypertensiva was niet verschillend van de ochtendinname op vlak van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen. Men kan patiënten aanbevelen om hun gebruikelijke antihypertensieve medicatie in te nemen op het meest geschikte tijdstip teneinde het optreden ongewenste effecten te beperken.

Financiering van de studie

Universiteit van Dundee (Schotland) en Universiteit van Glasgow (Verenigd Koninkrijk) voor de data-analyse.

Belangenvermenging van de auteurs

Alle auteurs zijn hypertensie-experten en worden geconsulteerd door meerdere farmaceutische firma's.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze grootschalige pragmatische interventiestudie kent een objectieve rekrutering via een ad random aanschrijven van gekende behandelde hypertensiepatiënten, voornamelijk vanuit de patiëntenlijsten van de NHS (National Health Service) voor eerstelijnszorg van het Verenigd Koninkrijk. Maar toch bestaat er een risico van selectiebasis omdat de meer gezondheidsbewuste personen mogelijk vlotter ingingen op de uitnodiging voor deelname. Dit wordt geïllustreerd met het feit dat er minder rokers (4%) zijn dan in de algemene populatie en dat het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen lager uitvalt dan voorspeld uit recent bevolkingsonderzoek (9). Daarenboven beschikken opvallend veel proefpersonen over een thuisbloeddrukmeter en sturen ze ook hun metingen plichtsgetrouw door (82% in de avondgroep en 80% in de morgengroep). Er wordt vermeld dat er andere rekruteringskanalen dan de NHS-databank gebruikt zijn maar gegevens hierover ontbreken. De vragenlijsten over cardiovasculaire uitkomstmaten en ongewenste effecten werden door de onderzoekers zelf ingevuld, wat de kans van rapporteringsbias vergroot.

De aselecte verdeling over de 2 onderzoeksgroepen gebeurde met een computer algoritme en de proefpersonen werden via e-mail van hun allocatie op de hoogte gebracht. De studie is noodgedwongen open-label uitgevoerd. Patiënten en onderzoekers konden onmogelijk geblindeerd worden voor het innametijdstip van de bloeddrukmedicatie. De effectbeoordelaars waren wel geblindeerd wat de kans op detectiebias vermindert. Over de rol van de huisarts of apotheker wordt in het protocol niets gezegd. Misschien konden veel personen van de avondgroep hun gewoontegedrag (inname van medicatie 's morgens) niet loslaten omdat ze dit onvoldoende konden bespreken met hun huisarts of apotheker en dat is misschien de reden voor een slechtere therapietrouw in de avondgroep. De onderzoekers berekenden dat er minstens 631 deelnemers geïnccludeerd moesten worden om een verschil van 20% in de primaire uitkomstmaat tussen de avondinname en de ochtendinname met 80% power te kunnen aantonen. Maar, omdat in andere studies met gelijkaardige patiënten een lager aantal cardiovasculaire gebeurtenissen werd vastgesteld, verhoogde men de steekproefgrootte tot 20 000 (10). Het gaat dus om een zeer belangrijke uitbreiding van de steekproefgrootte en mathematische gegevens over deze aanpassing zijn niet voorhanden. De onderzoekers kozen voor een 'superioriteitsonderzoek' en voerden daarom terecht een intention-to-treatanalyse uit. Vanuit methodologisch standpunt kunnen we daarom alleen concluderen dat er 'geen bewijs van verschil' is maar 'een bewijs van geen verschil' kunnen we hiermee niet hard maken (11).

Bespreking van de resultaten

Voor wat betreft het effect op de primaire uitkomstmaat bleek er na 5,2 jaar follow-up geen verschil te bestaan tussen de inname van alle antihypertensiva 's avonds ten opzichte van een ochtendinname. De extrapolatie van deze studie uit het Verenigd Koninkrijk naar de Belgische eerstelijnsituatie is gehypothetiseerd door de bovengenoemde mogelijke selectiebias van deelnemers.

Men zag een iets hogere systolische en diastolische thuisbloeddruk 's ochtends in de avondgroep, maar omgekeerd ook een iets hogere systolische en diastolische thuisbloeddruk 's avonds in de ochtendgroep. Kunnen deze geringe en complementaire verschillen in bloeddruk de afwezigheid van een verschil in primaire uitkomstmaat tussen de avond- en ochtendname verklaren? Merk wel op dat de zelfmetingen mogelijks niet altijd gebeurden met een gevalideerd toestel en evenmin getoetst zijn aan een ambulante 24 uur-bloeddrukmonitoring. Evenmin konden er voor de primaire uitkomstmaat verschillen in vooraf gedefinieerde subgroep analyses aangetoond worden. Noch leeftijd, noch cardiovasculaire voorgeschiedenis, noch klasse van antihypertensiva leverden een verschillend resultaat op. Mogelijks schuilt hier wel een tekort aan power bij enkele klinische subgroepen. In sommige omstandigheden is het misschien toch klinisch relevant te weten of een bepaalde medicatiegroep bij voorkeur 's morgens of 's avonds wordt ingenomen. Verder onderzoek is daarom zeker nuttig in subgroepen, zoals patiënten met hartfalen, non-dippers of 'nachtelijke hypertensie', geïsoleerde systolische hypertensie,...

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Noch de aanbeveling van Domus Medica, noch de NHG-richtlijnen, noch Ebpracticenet doen uitspraken over het ideale tijdstip voor inname van antihypertensiva.

Besluit van Minerva

Deze prospectieve pragmatische gedecentraliseerde gerandomiseerde gecontroleerde open-label superioriteitsstudie met parallelle groepen en met geblindeerde effectbeoordelaars toont geen verschil aan tussen een ochtend- of avondname van antihypertensiva op vlak van een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire gebeurtenissen. Wegens de keuze voor een superioriteitsprotocol en een mogelijke selectiebias bij de rekrutering kunnen we niets definitief concluderen over het ideale tijdstip van inname van antihypertensiva.

Referenties: zie website