Folia Pharmacotherapeutica april 2020

Antihypertensiva innemen voor het slapengaan in plaats van 's ochtends?

Nieuwe studiegegevens suggereren dat de inname van antihypertensiva bij het slapengaan in plaats van 's ochtends de incidentie van cardiovasculaire events kan verminderen. De meeste gegevens voor een gunstige invloed van het verschuiven van de geneesmiddeleninname naar de avond op het cardiovasculaire risico zijn er voor de antihypertensiva die inwerken op het renine-angiotensinesysteem. Deze interventie is eenvoudig en kosteloos en lijkt niet gepaard te gaan met een toename van ongewenste effecten.
Hoewel deze bevindingen best nog bevestigd worden in een nieuw grootschalig onafhankelijk dubbelblind onderzoek, kan het nu al een optie zijn om het moment van inname van bepaalde antihypertensiva te verplaatsen van de ochtend naar bedtijd. Deze wijziging van het medicatieschema moet in overleg met de patiënt gebeuren en het belangrijkste aandachtspunt hierbij moet de therapietrouw zijn.

Wil je je kennis over dit onderwerp versterken? Beantwoord de quizvragen in onze e-learning FoliaQuiz – Hypertensie. Deze e-learning is gratis. Accreditering wordt voorzien voor artsen, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers.

De bloeddruk kent bij de mens een circadiaans ritme met een belangrijke stijging van de bloeddruk bij ontwaken (met reeds een beginnende lichte stijging tijdens de late slaap), twee pieken overdag (een ochtendpiek en een piek in de late namiddag of vroege avond) en een afname (10-20% daling van de systolische bloeddruk) gedurende de slaap ("nachtelijke dip"). Er is toenemende evidentie dat een hogere nachtelijke bloeddruk (gedefinieerd als een hogere gemiddelde nachtelijke bloeddruk en/of de afname of afwezigheid van de nachtelijke dip in bloeddruk) een sterke prognostische factor is voor het cardiovasculaire risico.
Verschillende kleine, vaak kortdurende, gerandomiseerde, maar niet steeds dubbelblinde studies, toonden reeds een betere nachtelijke bloeddrukcontrole (met frequenter herstel van de nachtelijke dip), wanneer antihypertensieve medicatie voor het slapengaan in plaats van 's ochtends wordt ingenomen[1,2]. Dit had geen weerslag op de bloeddrukcontrole overdag. Indirecte vergelijkingen tussen grote hypertensiestudies waarin de medicatie 's ochtends dan wel 's avonds werd toegediend leken ook een gunstig effect op harde cardiovasculaire eindpunten bij avondlijke inname te suggereren[1,2]. Tot nu toe was er slechts één vrij kleine monocentrische gerandomiseerde studie die dit bevestigt[3].

De "Hygia Chronotherapy Trial"

Eind 2019 werden de resultaten gepubliceerd van een grote multicentrische gerandomiseerde studie in de eerste lijn die bij 19.084 patiënten met hypertensie (gediagnosticeerd of bevestigd door een 48 uurs ambulante bloeddrukmeting) ochtendlijke inname van antihypertensiva vergeleek met inname voor het slapengaan[4]. In de ochtendgroep namen de patiënten al hun antihypertensieve medicatie meteen na het ontwaken, in de bedtijdgroep vlak voor het slapengaan. Na een mediane follow up van 6,3 jaar vertoonden de patiënten in de bedtijdgroep een significant lagere gemiddelde bloeddruk over 48u, gemiddelde nachtelijke bloeddruk (met vaker herstel van de nachtelijke dip) en spreekkamerbloeddruk. Voor al deze eindpunten waren de verschillen beperkt tot enkele mmHg.
Belangrijker is echter dat de incidentie van het primaire eindpunt (een gecombineerd eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, coronaire revascularisatie, hartfalen of CVA) significant lager was in de bedtijdgroep ten opzichte van de ochtendgroep (6,5% versus 11,9%; HR 0,55; 95%BI: 0,50 tot 0,61; NNT over de mediane studieduur van 6,3 jaar: 19). Ook voor de afzonderlijke componenten van het primaire eindpunt was de incidentie significant lager in de bedtijdgroep dan in de ochtendgroep. De patiënten in de avondgroep namen dagelijks gemiddeld een significant lager aantal antihypertensieve geneesmiddelen dan deze in de ochtendgroep (1,71 vs. 1,80, $p < 0,001$). Er was geen verschil in de

incidentie van ongewenste effecten in het algemeen en de incidentie van nachtelijke hypotensie in het bijzonder tussen beide groepen.

Enkele bemerkingen

- De verschillen tussen beide groepen op harde cardiovasculaire eindpunten zijn verrassend groot. Ze zijn ook veel groter dan men zou verwachten op basis van de verschillen in bloeddruk tussen beide groepen[5]. Dit kan erop wijzen dat niet louter de bloeddrukdaling van belang is voor het verminderen van de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen, maar dat bijvoorbeeld ook een herstel van het normale circadiaanse ritme van de bloeddruk (met nachtelijke dip) een rol speelt. Het feit dat enkel de onderzoekers die de cardiovasculaire eindpunten beoordeelden geblindeerd waren, maar niet de patiënten en de behandelende artsen (die de eindpunten rapporteerden), kan de uitkomst vertekend hebben[5,6]. Ook het feit dat er geen vast behandelprotocol was en de keuze van geneesmiddelen en de beslissing over aanpassing van de behandeling door de niet-geblindeerde behandelende arts werd genomen, kan de uitkomst beïnvloed hebben. Er waren significante verschillen tussen beide groepen in de keuze van antihypertensiva, maar deze waren niet van die grootteorde dat ze het verschil in incidentie van het primaire eindpunt kunnen verklaren[5].
- De afwezigheid van een uniform behandelingsalgoritme en de beperkte rapportering over het gebruik van de verschillende (combinaties van) geneesmiddelenklassen, maken het onmogelijk te beoordelen of het geobserveerde gunstige effect van een inname voor het slapengaan geldt voor alle geneesmiddelenklassen. Iets minder dan 80% van de patiënten in beide groepen nam minstens een ACE-inhibitor of een sartaan (in monotherapie of in combinatie met een ander antihypertensivum). Deze studie levert dus vooral evidentie voor een gunstig effect van de middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem.
- In deze studie namen de patiënten al hun antihypertensieve medicatie ofwel 's ochtends ofwel voor het slapengaan. Een interessante vraag is of, bij patiënten onder combinatiebehandeling, de spreiding van de inname over de dag (met inname van het ene geneesmiddel 's ochtends en het andere 's avonds of voor het slapengaan) ook geen gunstige resultaten zou kunnen opleveren. Deze vraag werd in deze studie niet onderzocht.
- De studie werd uitgevoerd in 40 centra voor eerstelijnsgezondheidszorg in het noorden van Spanje. De populatie bestond overwegend uit mannen en vrouwen van Europese origine, met een gemiddelde leeftijd van 60,5 jaar en een hoge prevalentie van obesitas (43,0 %), diabetes type 2 (23,9 %) en nierinsufficiëntie (29,4%). De resultaten kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar andere populaties[6].
- Het tijdstip van inname was strikt omschreven in deze studie: 's ochtends diende de medicatie ingenomen te worden meteen na het ontwaken; 's avonds diende de medicatie ingenomen te worden vlak voor het slapengaan (laatste handeling voor het doven van de lichten). Over het effect van inname van de antihypertensiva vroeger op de avond (voor of bij het avondeten, een meer courant tijdstip van avondlijke inname), is dus niets gekend. Het is ook onduidelijk wat het effect van een verschuiving van het innametijdstip op de therapietrouw zal zijn. De zelf-gerapporteerde therapietrouw in deze studie was onwaarschijnlijk hoog (minder dan 3% non-compliance in beide groepen).
- De studie werd uitgevoerd door dezelfde onderzoeksgroep die ook de meeste onderzoeken over de chronobiologie en de chronotherapie (het aanpassen van een behandeling aan het ritme van biologische processen in het menselijk lichaam) van hypertensie uitvoerde. Weinig andere onderzoeksgroepen hebben zich tot op heden in dit onderwerp verdiept. Daarnaast is deze onderzoeksgroep ook een overtuigde pleitbezorger voor het gebruik van ambulante bloeddrukmeting voor de diagnose en opvolging van hypertensie. Het gebruik van ambulante bloeddrukmeting voor de diagnostiek en zeker voor de opvolging van hypertensie is geen gangbare praktijk in de eerste lijn en kan geleid hebben tot andere therapeutische beslissingen dan opvolging aan de hand van spreekkamerbloeddrukmetingen of thuisbloeddrukmetingen.

Besluit

Het verschuiven van de inname van antihypertensiva van de ochtend naar de avond (vlak voor slapengaan) is eenvoudig en kosteloos en ging in deze studie niet gepaard met een toename van ongewenste effecten. In de dagelijkse praktijk zal het effect ervan wellicht niet zo groot zijn als in deze studiepopulatie, maar het lijkt er op dat deze eenvoudige ingreep gepaard gaat met een duidelijk gunstig effect op cardiovasculaire eindpunten. Het is nog niet duidelijk of dit geldt voor alle klassen van antihypertensiva en of er in geval van combinatietherapie argumenten zijn voor spreiding van de inname over de dag. Een grote onafhankelijke gerandomiseerde dubbelblinde studie (waarbij ook de patiënten door middel van een dubbel dummy-design geblindeerd zijn voor de behandeling) lijkt sowieso aangewezen om de resultaten te bevestigen en deze vragen te beantwoorden.
In de huidige hypertensierichtlijnen worden geen aanbevelingen gedaan over het tijdstip van inname van antihypertensiva. Toch kan het nu al een optie zijn om het moment van inname van anthypertensiva te verplaatsen van de ochtend naar bedtijd, zeker voor middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem (ACE-inhibitoren en sartanen). Belangrijkste aandachtspunt hierbij is de therapietrouw, die voor antihypertensiva nu al vaak te wensen over laat. Het risico bestaat dat deze nog verder zal verminderen bij een avondlijke inname, zeker wanneer dit leidt tot een complexer medicatieschema met een bijkomend innamemoment voor het slapengaan[5].
Zo'n therapiewijziging moet doorgevoerd worden in samenspraak met de patiënt. De boodschap voor de patiënt kan zijn: "Het belangrijkste is dat je je bloeddrukmedicatie dagelijks inneemt op een vast tijdstip, waarop de kans het kleinst is dat je ze vergeet. Is dit voor jou 's avonds voor het slapengaan of maakt het voor jou niet uit? Neem ze dan 's avonds voor het slapengaan; er zijn aanwijzingen dat de medicatie dan het beste werkt."[7]

Specifieke bronnen

1 Smolensky MH, Hermida RC, Portalupppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. Sleep Med Rev. 2017;33:4-16. doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.003

2 Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for hypertension. Curr Hypertens Rep. 2018;20:97. doi: 10.1007/s11906-018-0897-4

3 Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. Chronobiol Int. 2010;27:1629-51. doi: 10.3109/07420528.2010.510230

4 Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, Otero A, Moya A. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. Eur Heart J. 2019 Oct 22 (Epub ahead of print). doi: 10.1093/eurheartj/ehz754

5 Olde Engberink RHG, van den Born BJH. 's Ochtends of 's avonds? Wat is het beste moment om antihypertensiva in te nemen? Ned Tijdschr Geneeskd. 2020; 164:D4637.

6 Heneghan C, O'Sullivan J, Mahtani KR. Should blood pressure medications be taken at bedtime? BMJ Evid Based Med. 2020 Jan 28 (Epub ahead of print). doi: 10.1136/bmjebm-2019-111311

7 Red Whale. When should I take my blood pressure pills? Red Whale Free Updates 19 Nov 2019. https://www.gp-update.co.uk/SM4/Mutable/Uploads/pdf_file/PEARL-on-Evening-dosing-of-BP-meds_1.pdf

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.