

# Minstens één antihypertensivum 's avonds innemen?

**Duiding:** G. Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

**Referentie:** Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270-6.

## Klinische vraag

Wat is bij patiënten met hypertensie en type 2-diabetes het effect van minstens één antihypertensivum 's avonds in te nemen in de plaats van 's morgens, op bloeddrukcontrole en vermindering van cardiovasculair risico?

## Achtergrond

Onderzoek kon een klinisch relevant verschil aantonen in sterkte van bloeddrukdaaling en preventie van ongewenste effecten tussen een ochtendlijke en avondlijke inname voor verschillende klassen van antihypertensiva<sup>1</sup>. Andere studies zagen een verband tussen een hogere bloeddruk 's nachts en een toename van cardiovasculaire gebeurtenissen<sup>2</sup>. Of een avondlijke inname van antihypertensiva tot een betere nachtelijke bloeddrukcontrole én tot minder cardiovasculaire gebeurtenissen aanleiding geeft, wordt onderzocht in de MAPEC-studie<sup>3</sup>, waarvan de resultaten voor diabetespatiënten in een aparte publicatie gerapporteerd zijn.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 448 patiënten (255 mannen en 193 vrouwen) van gemiddeld 62,5 (SD10,8) jaar oud met hypertensie (gemiddelde BD 133/74 mmHg tijdens 48-uurs ambulante bloeddrukmeting) en type 2-diabetes (gemiddelde HbA1c 6,8-6,9%); de studie is uitgevoerd in Spanje met patiënten die door de huisarts zijn doorgestuurd naar een ambulant tweedelijnscentrum voor vasculaire pathologie
- exclusiecriteria: zwangerschap, werken in ploegen, geneesmiddelen- of alcoholmisbruik, type 1-diabetes, secundaire hypertensie, cardiovasculaire pathologie (onstabiele angor, hartfalen, levensbedreigende ritmestoornissen, nefropathie, retinopathie graad III-IV).

### Onderzoeksoepzet

- unicenter open-label RCT met blinde uitkomstevaluatie
- patiënten verdeeld in twee groepen:
  - ~ ochtendgroep (n=232): nam alle antihypertensiva bij het ontwaken
  - ~ avondgroep (n=216): nam minstens één antihypertensivum bij het slapengaan
- follow-up van bloeddruk minstens eenmaal per jaar of frequenter (na drie maanden bij verandering van therapie) met ambulante 48 uurs-bloeddrukmeting (BD gemeten om de 20 minuten overdag en om de 30 minuten 's nachts) en voorafgegaan door zes conventionele bloeddrukmetingen
- follow-up van cardiovasculaire gebeurtenissen via jaarlijkse opvolging van de medische dossiers.

### Uitkomstmeting

- samengestelde primaire uitkomstmaten: totale cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (myocardinfarct, angor, coronaire revascularisatie, hartfalen, acute ischemie onderste ledematen, retinale arteriële trombose, ischemisch en hemorragisch CVA, TIA); ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, CVA)
- secundaire uitkomstmaten: afzonderlijke elementen van de primaire uitkomstmaten, gebruikte antihypertensiva, evolutie van de bloeddruk
- intention-to-treat analyse.

### Resultaten

- mediane follow-up: 5,4 (range 0,5 tot 8,4) jaar
- primaire uitkomstmaten:
  - ~ totale cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit: 68 gebeurtenissen in de ochtendgroep versus 23 in de avondgroep (HR 0,33; 95% BI 0,21 tot 0,54; p<0,001)
  - ~ ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen: 22 gebeurtenissen in de ochtendgroep versus 6 in de avondgroep (HR 0,25; 95% BI 0,10 tot 0,61; p=0,003)
- secundaire uitkomstmaten: significant minder cardiovasculaire mortaliteit (p=0,038), cardiovasculaire (p=0,008) en cerebrovasculaire (p=0,010) morbiditeit en hartfalen (p=0,020) in de avondgroep; geen verschil in totale mortaliteit
- gemiddelde en nachtelijke bloeddruk bij meer patiënten onder controle in de avondgroep dan in de ochtendgroep (resp. 62,5 vs 50,9% en 70,8 vs 54,7%); geen verschil in bloeddruk overdag.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat wanneer diabetespatiënten minstens één antihypertensivum 's avonds innemen in de plaats van alle antihypertensiva 's morgens, de bloeddrukcontrole verbetert en de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit significant verlagen.

**Financiering van de studie:** verschillende Spaanse overheidsinstellingen en de universiteit van Vigo, Spanje.

**Belangenconflicten van de auteurs:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben die voor dit artikel relevant zijn.

### Methodologische beschouwingen

Deze studie is over het algemeen goed opgezet. De basiskarakteristieken en de gebruikte medicatie (klassen van antihypertensiva, aantal antihypertensiva per patiënt, gebruik van statines en aspirine) waren vergelijkbaar tussen beide groepen. Daaruit kunnen we afleiden dat de randomisatie correct verliep. Gezien de aard van de interventie (inname 's morgens versus 's avonds) kozen de onderzoekers voor een open label-studie. Een dubbele dummy onderzoek had theoretisch gekund, maar is moeilijker te organiseren. De uitkomstevaluatie verliep wel geblindeerd, maar het is jammer dat de onderzoekers niet hebben nagekeken in welke mate de effectbeoordelaars via de patiënten op de hoogte waren van het posologieschema. Echter, mocht er voorkennis geweest zijn, verwachten we dat ze de resultaten weinig beïnvloed heeft, gezien de bloeddrukmeting automatisch verliep.

De auteurs geven geen informatie over het vereiste aantal patiënten om met voldoende power een verschil in uitkomst te kunnen aantonen. Het aantal gebeurtenissen blijft immers beperkt en bovendien vallen steeds meer patiënten af naarmate de studie vordert. Na zes jaar blijven nog slechts 153 van de 448 oorspronkelijk geïncludeerde patiënten over. We moeten hier wel bij vermelden dat de resultaten berekend zijn volgens intention to treat en dat het aantal patiënten in beide groepen ook na zes jaar vergelijkbaar bleef (77 en 76). Een andere beperking is het niet rapporteren van therapietrouw. Spreiding over de ochtend en de avond zou theoretisch gezien de kans op therapie-ontrouw in de avondgroep vergroot kunnen hebben. Gezien de weliswaar betere resultaten in de avondgroep zal een verschil in compliantie waarschijnlijk een geringe rol gespeeld hebben.

### Interpretatie van de resultaten

Uit deze studie blijkt dat avondlijke inname van antihypertensiva de harde cardiovasculaire uitkomsten bij type 2-diabetespatiënten met hypertensie verbetert. Uit de resultaten blijkt bovendien dat een betere controle van de nachtelijke bloeddruk hierbij mogelijk een belangrijke rol speelt. Het feit dat de interventie betrekking had op verschillende antihypertensiva met verschillende posologie, werkingsduur en interactieprofiel maakt het echter moeilijk om de resultaten te interpreteren. Uit de resultaten van deze studie kunnen we immers niet afleiden welke klasse van antihypertensiva best naar de avond verschoven wordt. Omdat in deze studie slechts 25% van de patiënten één antihypertensivum innam, kunnen we niet afleiden of deze interventie ook nuttig is in geval van monotherapie. Het aantal patiënten met verhoogde bloeddruk 's nachts (non-dippers) bedroeg in deze studie 70%. De resultaten zijn daarom niet extrapolieerbaar naar hypertensiepatiënten zonder diabetes waarbij nachtelijke verhoogde bloeddruk minder prevalent is<sup>4</sup>.

### Andere studies

Chronofarmacologie is de wetenschap die zoekt naar het beste moment tijdens de dag om een bepaald geneesmiddel in te nemen, teneinde het effect ervan te optimaliseren. We kennen het voorbeeld van orale corticosteroiden die bij voorkeur 's morgens worden ingenomen. Sommige auteurs pleiten voor preparaten met trage vrijstelling 's nachts<sup>5</sup>. Methotrexaat éénmaal daags 's avonds ingenomen bij reumatoïde artritis heeft een toegevoegde therapeutische waarde ten opzichte van een meer geconcentreerde wekelijkse inname<sup>6</sup>. Patiënten met hypothyroïdie hebben meer kans op normalisatie van hun schildklierhormoon met een avondlijke inname van thyroxine dan wanneer ze hun dosis 's ochtends innemen<sup>7</sup>. In recent farmacologisch onderzoek wordt

momenteel gezocht naar nieuwe technieken om de vrijgave van geneesmiddelen beter in overeenstemming te brengen met het circadiane ritme van biologische parameters<sup>8-10</sup>.

### Besluit Minerva

Deze studie bij patiënten met goed gecontroleerde type 2-diabetes en hypertensie zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis, toont aan dat inname van minstens één antihypertensivum 's avonds het aantal ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen verlaagt. De studie laat echter niet toe om te bepalen welk antihypertensivum voor deze interventie in aanmerking komt.

### Voor de praktijk

Noch in de Belgische aanbeveling over hypertensie<sup>11</sup>, noch in de aanbeveling over diabetes<sup>12</sup> wordt iets vermeld over het tijdstip waarop antihypertensiva best ingenomen worden. Ook in de bijsluiters van de meeste antihypertensiva vinden we hierover meestal geen informatie terug. De uitkomsten van deze studie tonen aan dat het nuttig kan zijn om bij patiënten met type 2-diabetes die meerdere antihypertensiva gebruiken, minstens één hiervan 's avonds voor het slapengaan in te nemen. Welk antihypertensivum hiervoor in aanmerking komt, wordt door deze studie niet duidelijk gemaakt. Omwille van praktische redenen zal dat zeker niet het diureticum zijn.

### Referenties

- Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, et al. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit* 2010;15:173-80.
- Boggia J, Li Y, Thijs L, et al; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219-29.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010;27:1629-51.
- Eguchi K, Pickering TC, Hoshida S, et al. Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2008;21:443-50.
- Alten R, Döring C, Cutolo M, et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis function in patients with rheumatoid arthritis treated with nighttime-release prednisone. *J Rheumatol* 2010;37:2025-31.
- To H, Yoshimatsu H, Tomonari H, et al. Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. *Chronobiol Int* 2011;28:267-274.
- Bolk N, Visser TJ, Nijman J, et al. Effects of evening vs. morning levofloxacin intake. A randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1996-2003.
- De Ceest BC, Mehuys E, Laekeman G, et al. Pulsed drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2006;3:459-462.
- Mandal AS, Biswas N, Karim KM, et al. Drug delivery system based on chronobiology – A review. *J Control Release* 2010;147:314-25.
- Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2011;57:249-56.
- De Cort P, Christiaens T, Philips H, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering Hypertensie (herziening). *Huisarts Nu* 2009;9:340-61.
- Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. WVVH-VDV Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent: WVVH/VDV, 2005.