

Statusartikel

Morgen- versus aftendosering af antihypertensiva

Louise Ladebo¹, Erlend Riksheim Thomassen¹, Mikkel Bryne¹, Ann Dorthe Olsen Zwisler^{2, 3, 4}, Bo Christensen^{5, 6}, Michael Hecht Olsen^{7, 8} & Jesper Hallas¹

1) Klinisk Farmakologi, Farmaci og Miljømedicin, Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet, 2) Kardiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 3) REHPA, Dansk Videncenter for Rehabilitering og Palliativ Sygepleje, Odense Universitetshospital, Nyborg, 4) Institut for Klinisk Forskning, Syddansk Universitet, 5) Forskningsenheden for Almen Medicin, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet, 6) Forskningsenheden for Almen Praksis, Aarhus Universitet, 7) Intern Medicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Holbæk Sygehus, 8) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V11230700. doi: 10.61409/V11230700

HOVEDBUDSKABER

- Der er modstridende resultater angående effekten af morgen- vs. sengetidsdosering af blodtryksmedicin.
- De studier, som favoriserer sengetidsdosering, er præget af ikkeplausible mekanistiske aspekter og af stor risiko for bias. Der er ikke skadelige virkninger ved at tage sin blodtryksmedicin ved sengetid, men næppe heller nogen markant gevinst.
- Blodtryksmedicin kan tages morgen eller aften alt afhængigt af, hvad der er mest bekvemt for patienten.

Forhøjet blodtryk udgør et betydeligt sundhedsmæssigt problem pga. sin association med øget risiko for kardiovaskulær sygdom og død. I Danmark har 25-30% af den voksne befolkning forhøjet blodtryk [1]. Løbende overvågning og målrettet behandling er vigtig for at sikre den bedste blodtrykskontrol og dermed mindske risikoen for udvikling af kardiovaskulær sygdom.

Blodtryksmedicin tages stort set altid om morgenen. Dette skyldes, at størstedelen af de studier, der har undersøgt effekten af blodtryksnænkende medicin, har benyttet morgendosering. Store blodtryksstudier har dog vist, at nat-systolisk blodtryk er en vigtig risikofaktor for kardiovaskulær sygdom, hvorfor det kunne give mening at dosere sin blodtryksmedicin til natten [2, 3]. I 2010 [4], 2011 [5] og 2020 [6] fandt *Hermida et al*, at det i forskellige patientgrupper med hypertension var langt mere gavnligt at tage blodtryksmedicin ved sengetid frem for om morgenen. F.eks. var der en risikoreduktion for trombose i hjertet, i hjernen eller dødsfald forårsaget af tromboser på 72% [5]. I 2020 fandt *Hermida et al* en risikoreduktion for død forårsaget af tromboser på 56% og en risikoreduktion for tromboser på 49% [6].

Førende blodtrykseksperter har været skeptiske over for disse overvældende positive resultater [7-9], hvorfor resultaterne ikke har vundet indpas i gængs behandlingspraksis. Denne afvisning har stillet disse blodtrykseksperter i en risikabel position: Hvis *Hermida et al's* resultater var retvisende, ville man have kunnet undgå utallige dødsfald eller invaliderende hypertensionskomplikationer ved en intervention, som er simpel og uden omkostninger.

I denne artikel ser vi kritisk på de fire randomiserede kliniske studier (Tabel 1), der har sammenlignet effekten af morgen- versus sengetidsdosering af blodtryksmedicin. Mere specifikt ser vi på den mekanistiske plausibilitet

af den postulerede effekt og risikoen for bias med det primære formål at afgøre, om evidensen understøtter sengetidsdosering eller den traditionelle morgendosering.

TABEL 1 Studieoversigt.

Reference	Population	Forsøgs- personer, n	Studiedesign	BP-måling	Primært endepunkt	Resultater, median (95% KI)
Hermida et al, Spanien, 2010 [4]	Ubehandlede eller behandlingsresistente voksne med hypertension	2.156	RCT	48-t.s måling hjemme	KV-hændelser inkl. KV-død	Justeret RR: 0,33 (0,19-0,55) RR: 0,39 (0,29-0,51)
Hermida et al, Spanien, 2011 [5]	Voksne med hypertension og kronisk nyresygdom	611	RCT	48-t.s måling hjemme	KV-hændelser inkl. KV-død	Justeret HR: 0,31 (0,21-0,46)
Hermida et al, Spanien, 2020 [6]	Voksne som tager ≥ 1 BP-præparat	19.083	RCT	48-t.s måling hjemme	KV-hændelser inkl. KV-død	Justeret HR: 0,55 (0,50-0,61)
Mackenzie et al, England, 2022 [15]	Voksne som tager ≥ 1 BP-præparat	21.104	RCT	Hjemme både morgen og aften hos 47-48%	KV-hændelser inkl. KV-død	Justeret HR: 0,95 (0,83-1,10)

BP = blodtryk; HR = hazard ratio; KI = konfidensinterval; KV = kardiovaskulær; RR = relativ risiko.

Hermida et al's studier

Det første studie fra 2010 af *Hermida et al* inkluderede 2.156 ubehandlede eller behandlingsresistente patienter med hypertension. Patienterne blev randomiseret til enten at tage al deres blodtryksmedicin om morgenen eller mindst ét præparat ved sengetid. Efter en medianopfølgningstid på 5,6 år fandt man, at patienter, som havde taget medicin ved sengetid, havde en relativ risiko for kardiovaskulære hændelser på 0,39 (95% konfidensinterval (KI): 0,29-0,51) og en justeret relativ risiko for større hjerte-kar-hændelser (kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, iskæmisk slagtilfælde og hæmoragisk slagtilfælde) på 0,33 (95% KI: 0,19-0,55) sammenlignet med patienter, som tog al deres medicin om morgenen [4].

I et andet studie fra 2011 inkluderedes 661 patienter med hypertension og kronisk nyresygdom, som blev randomiseret ligesom i det første studie. Efter en medianopfølgningstid på 5,4 år kunne man konkludere, at risikoen for kardiovaskulære hændelser var reduceret med 69% (justeret hazard ratio (HR) = 0,31 (95% KI: 0,21-0,46); $p < 0,001$) ved sengetidsdosering af blodtryksmedicin. Derudover fandt man en risikoreduktion for tromboser i hjertet, i hjernen eller dødsfald forårsaget af tromboser på 72% (justeret HR = 0,28 (95% KI: 0,13-0,61); $p < 0,001$) [5].

Det tredje studie fra 2020 var et stort multicenterstudie med i alt 19.084 patienter med hypertension. Patienterne blev randomiseret til enten at tage al deres blodtryksmedicin om morgenen eller ved sengetid. Studiet blev afsluttet efter en medianopfølgningstid på 6,3 år, og man konkluderede, at sengetidsdosering i sammenligning med morgendosering reducerede risikoen for: 1) iskæmiske tromboser med 49% (justeret HR = 0,51 (95% KI: 0,41-0,63); $p < 0,001$), 2) død forårsaget af tromboser med 56% (justeret HR = 0,44 (95% KI: 0,34-0,56); $p < 0,001$), 3) myokardieinfarkt med 36% (justeret HR = 0,66 (95% KI: 0,52-0,84); $p < 0,001$) og 4) hjertesvigt med 42% (justeret HR = 0,58 (95% KI: 0,49-0,70); $p < 0,001$) [6].

I alle tre studier blev blodtrykket målt hjemme over 48 timer mindst én gang årligt. Derudover gennemgik forskerne manuelt alle patientjournaler for kardiovaskulære hændelser og øvrige vigtige endepunkter én gang årligt, eller når der forelå mistanke om et kardiovaskulært outcome.

Mekanistisk plausibilitet

Ovennævnte effektstørrelser er uden sidestykke i kardiovaskulære interventionsstudier, og ud fra mekanistiske overvejelser er de ganske overraskende:

- De målte kardiovaskulære outcomes er alle udpræget multifaktorielle. Risikoen for en arteriel trombose afhænger af individets genetiske konstitution, lipidniveau, glukoseniveau, blodtryk, tobaks- og alkoholvaner, BMI, fysiske aktivitetsniveau, brug af lægemidler og andet [10]. Det er overraskende, at man ved at påvirke kun én af disse faktorer kan opnå så stor en relativ risiko-reduktion, når de andre faktorer står upåvirkede.

- Studierne sammenligner ikke blodtryksmedicin mod placebo, men blodtryksmedicin mod den samme blodtryksmedicin i samme dosis med ændret doseringstidspunkt. Til trods for dette er effekten langt større end i placebokontrollerede undersøgelser. I en metaanalyse sammenlignede *Thomopoulos et al* effekten af antihypertensiva mod placebo eller ingen behandling og kunne rapportere en relativ risiko på 0,84 (95% KI: 0,78-0,90) for kardiovaskulær død, dvs. 16% reduktion af risikoen [11].

- Som nævnt fik patienterne foretaget døgnmålinger af blodtryk. Disse viste kun marginale ændringer i løbet af døgnet ved skift til sengetidsdosering. Disse små ændringer i blodtrykket ville ikke i sig selv kunne forklare den dramatiske effekt på kardiovaskulære endepunkter, og det virker usandsynligt, at effekten skulle være medieret gennem noget andet end blodtrykket, f.eks. markante ændringer i den metaboliske profil. Sådanne metaboliske ændringer er da heller ikke påvist.

- De fleste blodtrykspræparater har lange halveringstider eller er formuleret som depottabletter for at sikre en 24-timers dækning og for at muliggøre dosering én gang i døgnet. F.eks. har amlodipin en halveringstid på 35-50 timer [12], hvilket gør dets koncentrationsprofil ret stabil over 24 timer (teoretisk bund:top-forhold er for 35 og 50 timer hhv. 62% og 72%, observeret: 50-100% [13]). En forskydning af tidspunktet for administrationen ville derfor have beskedent effekt på koncentrationsprofilen over et døgn. Dertil kommer, at i to af studierne blev ikke al blodtryksmedicin givet ved sengetid i interventionsarmen.

Risiko for bias

Hermida et al's rapportering er utilstrækkelig på flere områder, hvilket flere studier tidligere har påpeget [7-9], og som vi kort opsummerer i dette afsnit. Ser man på baseline-karakteristika i det største studie, er der flere essentielle parametre, som er forskellige imellem morgen- og sengetidsdoseringsgruppen. F.eks. BMI, typen af blodtryksmedicin og den relative ændring i det systoliske blodtryk mellem dag og nat [4]. I et af de andre studier var diastolisk blodtryk, alder og taljeomkreds forskellige [4]. Man forventer, at 5% af baseline-karakteristika er statistisk forskellige ved en vellykket randomisering. For et af studierne var dette 8,3% [4]. I flere tilfælde følger *Hermida et al* ikke den foreskrevne protokol. F.eks. ændres studiepopulationen uden begrundelse fra 5.000 patienter til over 19.000 i det største studie – til trods for, at en powerberegning angiver, at 10.000 patienter skulle være nok. For et af studierne foreligger der ingen protokol [5], og studiet er ikke registreret på ClinicalTrials.gov. Endelig foretages der flere ubegrundede justeringer af de primære endepunkter.

Fastholdelsesprocenten var usædvanlig høj i alle tre studier. Således udgik 607 ud af 19.084 forsøgsparticipanter (3,1%) i løbet af seks år pga. ufuldstændige hjemmeblodtryksmålinger i det største studie. I de øvrige studier udgik hhv. 45 forsøgsparticipanter (2,05%) og ingen (0%) [4, 5].

Forskerne anvendte tilsyneladende ikke et uafhængigt dataovervågningspanel til løbende monitorering af resultaterne. Dermed har studierne – taget for pålydende – medført, at patienter, som blev randomiseret til sædvanlig behandling, har været i øget risiko for kardiovaskulære komplikationer og død forårsaget af tromboser, længe efter at forskerne har kunnet konkludere, at aftendosering var bedst.

Tre medforfattere i det største studie var med til at udvikle det system, der blev brugt til hjemmeblodtryksmålingerne, som var et af de primære målepunkter i studiet. Dette er ikke angivet som en interessekonflikt. Endelig har det studieansvarlige universitet patent på dette system, uden at dette er angivet som interessekonflikt [14].

Selvom det sjældent er blevet sagt eksplicit, er muligheden for videnskabelig svindel blevet overvejet. En uafhængig, statistisk analyse ville muligvis kunne kvalificere denne mistanke, men er, så vidt vi ved, ikke blevet foretaget af det studieansvarlige universitet til trods for stor efterspørgsel [7, 8]. Det største af studierne var et multicenterstudie med mange medforfattere. Det taler for, at der faktisk har fundet en patientinklusion sted.

Havde nogle af medforfatterne været vidende om, at der ikke havde været inkluderet patienter fra deres center, ville det formentlig have været alment kendt nu.

MacKenzie et al's studie

I 2022 blev *Hermida et al's* fund udfordret, da et nyt studie af *MacKenzie et al* blev publiceret [15]. Studiet inkluderede fra Storbritannien 21.104 personer med hypertension. Forsøgsdeltagere blev randomiseret via en hjemmeside til enten at tage al deres blodtryksmedicin om morgenen eller ved sengetid. Næsten al dataindsamling og kommunikation med forsøgsdeltagerne var webbaseret. Blodtrykket blev målt hjemme, både morgen og aften hver tredje måned hos ca. 50% af forsøgspersonerne. Øvrige endepunkter blev vurderet via sundhedsregistre hvert år og ved studiets afslutning, og eventuelle endepunkter blev valideret af en uafhængig endepunktskomité. Det primære endepunkt var et sammensat mål af vaskulær død, ikkefatalt myokardieinfarkt eller ikkefatalt slagtilfælde.

Efter en medianopfølgningstid på 5,2 år fandt man ingen forskelle i kardiovaskulære hændelser mellem de to grupper. Den ujusterede HR var 0,95 (95% KI: 0,83-1,10). Der var heller ingen forskel i risikoen for kardiovaskulære indlæggelser eller død blandt grupperne. Færre i sengetidsdoseringsgruppen rapporterede om faldtendens, svimmelhed, mavegener og muskelsmerter sammenlignet med morgendoseringsgruppen. Dog var der ingen forskel i antallet af frakturer blandt de to grupper. Flere i sengetidsdoseringsgruppen var dog generet af gentagne toiletbesøg om natten, formentlig pga. vanddrivende lægemidler. Omkring 30% af forsøgsdeltagerne overholdt ikke altid doseringstidspunktet, hvoraf størstedelen (39% vs. 22,5%; $p < 0,0001$) var blandt sengetidsdoseringsgruppen. Baseret på disse fund kunne man konkludere, at der ikke var nogen skadelige virkninger ved at tage sin blodtryksmedicin ved sengetid, men næppe heller nogen markant gevinst. Blodtryksmedicin kan således tages, som det nu er mest belejligt for patienten.

MacKenzie et al's studie er præget af stor transparens, idet randomiseringen er velbeskrevet, analyserne er forudbestemt [16], og afvigelser fra protokollen er velbegrundede [15]. F.eks. var studiet oprindeligt planlagt til at inkludere 10.269 patienter, men pga. faldende hændelsesrater for akut myokardieinfarkt i Europa [17] og USA [18] samt lavere kardiovaskulære hændelsesrater i lignende studier [19, 20] øgede man antallet til over 20.000 for at sikre pålidelige resultater. Sidst men ikke mindst, blev studiet underlagt et uafhængigt datamonitoreringsudvalg, som løbende vurderede sikkerheden.

Hvad så nu?

Når man betragter de mekanistiske aspekter, risikoen for bias samt de modstridende resultater i *Hermida et al's* og *MacKenzie et al's* studier, er der ikke nogen umiddelbar grund til at følge *Hermida et al's* anbefalinger. Vores råd er, at man vælger det administrationstidspunkt, som er mest bekvemt for patienten, for at sikre den bedst mulige kompliance. Generelt er engangsdosering at foretrække, men ældre patienter kan ofte opleve svimmelhed og ubehag et par timer efter medicinindtag, hvilket som regel kan afhjælpes ved at fordele medicinen over morgen og aften.

Korrespondance Louise Ladebo. E-mail: ladebo@sdu.dk

Antaget 8. maj 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 10. juni 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med

artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V11230700.

doi 10.61409/V11230700

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

Should antihypertensives be administered at bedtime?

Ongoing monitoring and targeted treatment are important to ensure the best blood-pressure control and thus prevent cardiovascular risks. In this review, we evaluate the findings of four clinical studies investigating the effects of morning versus bedtime dosing of antihypertensives. In three out of four studies, overwhelming results were found favouring bedtime dosing. The same studies have been criticized for mechanistic implausible results and multiple study biases. No harmful effects were reported in relation to bedtime dosing. Thus, antihypertensives can be taken as it is most convenient for the patient.

REFERENCER

1. Kronborg CN, Hallas J, Jacobsen IA. Prevalence, awareness, and control of arterial hypertension in Denmark. *J Am Soc Hypertens*. 2009;3(1):19-24.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2008.08.001>
2. Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999;282(6):539-46. <https://doi.org/10.1001/jama.282.6.539>
3. Boggia J, Li Y, Thijs L et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370(9594):1219-29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61538-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61538-4)
4. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010;27(8):1629-51. <https://doi.org/10.3109/07420528.2010.510230>
5. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(12):2313-21. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011040361>
6. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. 2020;41(48):4565-4576. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>
7. Brunström M, Kjeldsen SE, Kreutz R et al. Missing verification of source data in hypertension research: the HYGIA PROJECT in perspective. *Hypertension*. 2021;78(2):555-558. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17356>
8. Lüscher TF, Fox K, Hamm C et al. Scientific integrity: what a journal can and cannot do. *Eur Heart J*. 2020;41(48):4552-4555. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa963>
9. Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M et al. Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project. *Blood Press*. 2020;29(3):135-136. <https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1747696>
10. Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of measurable variable cardiovascular disease' risk factors. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(3):153-163. <https://doi.org/10.2174/1573403X146666180222102312>
11. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2285-95. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000378>
12. Abernethy DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Cardiology*. 1992;80(suppl 1):31-6. <https://doi.org/10.1159/000175050>
13. Palatini P, Malacco E, Di SS et al. Trough:peak ratio and smoothness index in the evaluation of 24-h blood pressure control in hypertension: a comparative study between valsartan/hydrochlorothiazide combination and amlodipine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;57(11):765-70. <https://doi.org/10.1007/s00228-001-0393-6>
14. System for clinical research and clinical management of cardiovascular risk using ambulatory blood pressure monitoring and

- actigraphy. In: JUSTIA Patents, 2010. <https://patents.justia.com/patent/8428965> (12 Oct 2023)
15. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR et al. 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(10361):1417-1425. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01786-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01786-X)
 16. Rorie DA, Rogers A, Mackenzie IS et al. Methods of a large prospective, randomised, open-label, blinded end-point study comparing morning versus evening dosing in hypertensive patients: the Treatment In Morning versus Evening (TIME) study. *BMJ Open*. 2016;6(2):e010313. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010313>
 17. Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G et al. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart Br Card Soc*. 2015;101(17):1413-21. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307310>
 18. Gerber Y, Weston SA, Jiang R, Roger VL. The changing epidemiology of myocardial infarction in Olmsted County, Minnesota, 1995-2012. *Am J Med*. 2015;128(2):144-51. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.09.012>
 19. MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J*. 2017;38(23):1843-1850. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw387>
 20. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396(10264):1745-1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32234-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32234-0)