

Studie avfärdar fördelar med blodtryckssänkande till natten

HYGIA- OCH TIME-STUDIERN VISAR VIKTEN AV ATT REPLIKERA ÖVERRASKANDE STUDIEFYND INNAN DE TOLKAS SOM SANNING

Behandling av högt blodtryck är en av de mest effektiva interventionerna för att minska risken för stroke och hjärt-kärlsjukdom [1]. Trots detta är det bara en liten andel personer med högt blodtryck som når målet <140/90 mm Hg globalt, och i Sverige är andelen mindre än i de flesta jämförbara länder [2].

Under de senaste åren har flera studier visat att blodtryck nattetid bättre predicerar hjärt-kärlhändelser än blodtryck dagtid [3]. Både stroke och hjärtinfarkt är vanligare under morgontimmarna, vilket har kopplats till den blodtrycksstegring man ser i samband med uppvaknande. Dessa observationer har lett till hypotesen att intag av blodtryckssänkande läkemedel på kvällen skulle leda till en större minskning av kardiovaskulär risk [4].

2019 publicerades den mycket uppmärksammade Hygia-studien, som påstods ha randomiserat 19 000 patienter till intag av blodtrycksläkemedel på kvällen kontra morgonen [5]. Effekten av att ta läkemedlet på kvällen var dramatisk, med en halvering av antalet kardiovaskulära händelser och en nästan lika stor effekt på



Mattias Brunström, med dr,

ST-läkare, Hjärtcentrum, Norrlands universitetssjukhus; institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet
● mattias.brunstrom@umu.se



Per Svensson, lektor, överläkare, VO kardiologi, Södersjukhuset; institutionen för klinisk forskning och utbildning, Södersjukhuset, Karolinska institutet, Stockholm

ST-läkare, Hjärtcentrum, Norrlands universitetssjukhus; institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet
● mattias.brunstrom@umu.se

icke-kardiovaskulär mortalitet. Rimligheten i resultatet, liksom metoderna som beskrevs, ifrågasattes av många och det pågår en intern utredning vid universitetet i Vigo för att verifiera källdata [6, 7].

Kort efter att studien hade publicerats manade vi i en kommentar i Läkartidningen till att invänta pågående studier innan klinisk praxis ändras [7]. Den första och största av dessa presenterades vid Europeiska kardiologföreningens möte i Barcelona i augusti 2022 och har sedan dess publicerats i Lancet. Time-studien (Treatment in morning versus evening) randomiserade 21 000 patienter med hypertoni till intag av blodtryckssänkande läkemedel på kvällen kontra

morgonen [8]. Rekrytering, datainsamling och samtycke skedde via ett internetbaserat system, och randomisering meddelades via e-post. Medelåldern var 65 år, 43 procent var kvinnor och 13 procent hade tidigare hjärt-kärlhändelser. Studien var händelsedrivna och medeluppföljningstiden var 5,2 år. Hjärt-kärlhändelser följdes upp via register, varpå data inhämtades från patientjournaler och bedömdes av en blindad oberoende kommitté. Patienterna rapporterade själva blodtryck och biverkningar via internet.

Det primära utfallet, som var ett sammansatt mått av stroke, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död, inträffade hos 362 av 10 503 personer i kvällsgruppen och 390 av 10 601 personer i morgongruppen (hazardkvot 0,95; 95 procents konfidensintervall 0,85–1,10). Likaså var samtliga sekundära hjärt-kärlutfall, inklusive total död och hjärtsvikt, helt neutrala. Studien visar alltså med all önskvärd tydlighet att tidpunkten för när man tar sina blodtrycksmediciner inte spelar någon roll för risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdom, och konfidensintervallen utesluter med god marginal de fynd som rapporterades i Hygia-studien.

En farhåga med att rekommendera in-

tag av blodtrycksmediciner till kvällen har varit att det ska leda till hypotension, fall och frakturer nattetid [4]. Det har även funnits en oro för att det skulle kunna leda till att patienter med glaukom försämrats i sin sjukdom, då lågt blodtryck nattetid har kopplats samman med detta i tidigare studier [4]. Faktum är att risken för fall var något lägre i kvällsgruppen än i morgongruppen (21,1 procent vs 22,2 procent; P = 0,048) medan risken för frakturer och glaukom var lika i båda grupperna [8]. Överlag hade kvällsgruppen något mindre biverkningar, men dessa resultat ska tol-

»De häpnadsväckande fynd som presenterades i Hygia-studien har nu falsifierats ...«

kas med stor försiktighet då såväl bortfall från biverkningsrapportering som bristande följsamhet till randomiserad tidpunkt var vanligare i kvällsgruppen. Det är rimligt att tänka sig att steget var mindre för deltagare lottade till kvällsdosering att byta tillbaka till morgondosering än för dem lottade till morgondosering att byta till kvällsdosering, eftersom praxis före studien varit att ta sina läkemedel på morgonen.

En intressant observation från Time-studien är att personer som blev randomiserade till morgondosering hade lägre uppföljningsblodtryck på kvällen och att de som blev randomiserade till kvällsdosering hade lägre blodtryck på morgonen [8]. Denna skillnad infann sig direkt efter randomisering, kvarstod under hela studien och indikerar att de blodtryckssänkande läkemedel som används i dag inte åstadkommer fullgod blodtryckssänkning över dygnets 24 timmar. Detta är föga förvånande då flera av de vanligaste läkemedlen har relativt kort halveringstid

HUVUDBUDSKAP

- Time-studien är en pragmatisk randomiserad interventionsstudie inkluderande 21 000 personer med hypertoni som fick ta sina läkemedel på morgonen eller kvällen.
- Det primära utfallet, ett sammansatt effektmått bestående av stroke, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död, var helt neutralt.
- Fynden motsäger den tidigare uppmärksammade Hygia-studien, som kritiserades på grund av metodologiska tveksamheter.
- Allmänvetenskapligt belyser Hygia- och Time-studierna behovet av att kritiskt granska vetenskapliga studier samt att oväntade fynd bör replikeras innan de tas för sanning.

TABELL 1. Långverkande blodtrycksläkemedel i respektive läkemedelsklass

Läkemedelsklass	Långverkande alternativ	Kommentar
ACE-hämmare	Fosinopril	Klinisk effekt upp till 30 timmar. Enalapril, som förekommer oftare, har en relativt kort halveringstid, men effektduration >24 timmar i högre doser (≥20 mg).
Angiotensinreceptorblockerare (ARB)	Kandesartan	Relativt kort halveringstid, men närmast irreversibel bindning till AT1-receptorn, vilket ger blodtryckssänkande effekt >36 timmar.
Kalciumantagonister (CCB)	Amlodipin	Halveringstid ≥50 timmar med en jämn blodtryckssänkande effekt över dygnet.
Diuretika	Klortalidon	Halveringstid >40 timmar. Bendroflumetiazid och hydroklorotiazid, som förekommer oftare, har kort halveringstid och effektduration <24 tim.
Betablockerare	Metoprolol depåberedning	Metoprolol i sig har kort halveringstid och otillräcklig effekt över dygnet. Depåberedning har dock en blodtryckssänkande effekt >24 timmar.

Anpassad från Brunström M. Ska jag börja ta mina blodtrycksmediciner till natten? *Vaskulär Medicin*. 2020;(3):25-28.

[9, 10]. Tabell 1 anger långverkande alternativ för de fem vanligaste grupperna av blodtryckssänkande läkemedel som kan övervägas för patienter med ofullständig blodtryckskontroll under dygnet. Att behandling med flera läkemedel samtidigt, vare sig de tas på morgonen eller kvällen, påverkar den normala dygnsvariationen kan även vara en orsak att sprida ut olika läkemedel mellan morgon och kväll. RAAS-blockad och kalciumantagonister är då företrädesvis lämpligare att ta till kvällen.

Det finns flera allmänvetenskapliga reflektioner man kan göra efter dessa två studier. Man bör fråga sig hur mycket man kan lita på resultat från enstaka studier med oväntade resultat, även om de vid första anblick har en god design och är publicerade efter referentgranskning i fina tidskrifter: *European Heart Journal* var vid tidpunkten för publicering av Hygia-studien den högst rankade tidskriften i världen inom det kardiovaskulära området. Oavsett om eventuell bias i Hygia-studien kan fångas upp vid en närmare granskning finns det starka drivkrafter bland forskare, redaktörer och förlag att publicera nya spännande positiva fynd. Denna jakt orsakar olika former av metabias i flera steg som är mycket svåra att värdera för läsaren. En viktig lärdom är att den bekräftande studien som testar reproducerbarhet av nya fynd är minst lika viktig, oftast kanske viktigare än den första studien, och i detta fall alltså negativ.

Ett potentiellt skydd mot bristfälliga studier är de rekommendationer som i dag finns för hur olika studietyper ska rapporteras. Syftet med dessa är att öka transparensen och underlätta kritisk granskning. Vid genomgång av Hygia-studien är det uppenbart att den inte alls följer

rekommendationerna för rapportering av randomiserade kliniska prövningar (Consort) [11]. Att detta förekommer i *European Heart Journal* är förvånande, något som tidskriften i efterhand ansträngt sig för att korrigera.

Om man som läsare känner sig tveksam till resultat man ställs inför vill vi påminna om de verktyg som finns för att systematiskt värdera bias i enskilda studier. För randomiserade interventionsstudier (RCT) använder bland andra Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) granskningsmallen ROB 2 (Risk of bias tool 2), utvecklad av Bristol University i samarbete med Cochrane Collaboration [12]. Den finns i flera versioner beroende på om individuell randomisering eller klusterrandomisering gjorts, och en svensk version finns att ladda ned på SBU:s webbplats [13]. Risk för bias bedöms i 5 domäner: randomisering, avvikelser från intervention, bortfall, mätning av utfall samt rapportering, och dessa graderas till låg, måttlig eller hög risk. SBU har även lagt till domänen jäv. En hög gradering på ett område eller måttlig på flera ger den sammanvägda bedömningen hög risk för bias. Hygia-studien har problem i domänen randomisering då randomiseringsproceduren inte rapporteras tydligt, vilket däremot görs i Time-studien. Båda studierna var icke-blindade, vilket gör dem känsliga för skillnader i avvikelser från protokollet mellan studiearmarna. I Hygia-studien skiljer sig till exempel sänkning av LDL-kolesterol mellan grupperna, vilket kan förväntas påverka kardiovaskulära utfall. I Time-studien hade kvällsgruppen lägre följsamhet till studieprotokollet än morgongruppen. Vid det internationella hypertoni-sällskapet ISH:s möte i Kyoto 12–16 oktober 2022 rapporterades dock per protokoll-analyser från Time-studien

som visar samstämmiga neutrala resultat. I Hygia-studien förekommer inget bortfall under mer än 5 års uppföljning i primärvård, vilket är orimligt och en varningsklocka i en så stor klinisk studie. Bortfall rapporteras föredömligt och rimligt i Time-studien. Utfall ska ha mätts blindat i båda studierna, men rapporteras märkligt i en webbkommentar till huvudartikeln för Hygia-studien. Vad gäller jäv rapporteras inga intressekonflikter alls från Hygia-gruppen, trots att tre av huvudförfattarna har ett patent på utrustning för ambulatorisk blodtrycksmätning, vilket spelar en central roll i studien. Sammantaget finns det vid jämförelse av de två studierna en hög risk för bias i Hygia-studien, men inte i Time-studien.

Det kliniska budskapet är att fokus vid behandling av högt blodtryck bör ligga på att åstadkomma 24 timmars blodtryckskontroll [14]. För de allra flesta patienter är detta möjligt med tillgängliga och billiga läkemedel. De häpnadsväckande fynd som presenterades i Hygia-studien har nu falsifierats, och vi kan konstatera att tidpunkt för läkemedelsintag inte verkar spela någon roll för risken att drabbas av kardiovaskulära händelser. I beslut om tidpunkt för läkemedelsintag bör därför patientens önskemål och eventuella biverkningar vara vägledande. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mattias Brunström var medförfattare till ett positionsdokument om 24-timmars blodtryckskontroll som publicerades av det internationella hypertoni-sällskapet ISH strax före Time-studien.

Citera som: *Läkartidningen*. 2023;120:22131

SUMMARY

Critical appraisal trumps timing of antihypertensive medications

Treatment In Morning versus Evening (TIME) was a pragmatic randomized controlled trial, including more than 21 000 people with medically treated hypertension. Participants were randomized to morning or evening intake of their antihypertensive medications and followed for an average of 5.2 years. Results were completely neutral, as opposed to the heavily criticized Hygia trial published in 2019. These findings are of clinical importance because they show that it does not matter if patients take their antihypertensive medications in the morning or evening. They are also of general scientific interest because they highlight the importance of post publication peer review and the need for replication of surprising scientific findings.

REFERENSER

1. Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):28-36.
2. NCD-Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957-80.
3. ABC-H Investigators; Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(12):2332-40.
4. Burnier M, Kreutz R, Narkiewicz K, et al. Circadian variations in blood pressure and their implications for the administration of antihypertensive drugs: is dosing in the evening better than in the morning? *J Hypertens.* 2020;38(8):1396-406.
5. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al; Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J.* 2020;41(48):4565-76.
6. 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):555-8.
7. Brunström M, Svensson P. Blodtryckssänkande till natten - komplement men inte praxis. Metodologiska problem i Hygia-studien gör att fler resultat bör inväntas innan ordinationen ändras. *Läkartidningen.* 2019;116:FXFE.
8. 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-end-point clinical trial. *Lancet.* 2022;400(10361):1417-25.
9. Messerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(5):590-600.
10. Ruben MD, Smith DF, FitzGerald GA, et al. Dosing time matters. *Science.* 2019;365(6453):547-9.
11. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c869.
12. Higgins J, Savovic J, Page M, et al. Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al (editors). *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions.* 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2019. p. 205-28.
13. Statens beredning för medicinsk och social utvärderings granskningsmallar. <https://www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/#granskningsmall>
14. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement: International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2022;40(10):1847-58.