

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Neues aus der Hypertensiologie vom ESC 2022: Die „Treatment In Morning versus Evening“- (TIME-) Studie und die Bedeutung der Chronotherapie

Weber T

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2022; 26

(2), 38-39

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner
leichter
leiser*



**BOSCH
+SOHN**

boso

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen
erhalten Sie unter boso.at

boso TM-2450 | Medizinprodukt
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

Neues aus der Hypertensiologie vom ESC 2022

Die „Treatment In Morning versus Evening“- (TIME-) Studie und die Bedeutung der Chronotherapie*

T. Weber

■ Hintergrund

In Beobachtungsstudien zeigte sich klar, dass nächtliche Hypertonie (> 120/70 mmHg) und Non-Dipping (< 10–0 % nächtlicher Blutdruck-Abfall) in der 24-Stunden-Blutdruckmessung, weiters auch überhöhter Anstieg des morgendlichen Blutdrucks wichtige prognostische Faktoren sind, sogar zusätzlich zum und unabhängig vom Office-Blutdruck und 24-Stunden-Blutdruck. Daraus ergibt sich die Forderung einer effektiven 24-Stunden-Blutdruckkontrolle beim Vorliegen von Bluthochdruck. In früheren Studien und auch in der Praxis wird dafür häufig eine abendliche Dosierung der antihypertensiven Medikamente („Chronotherapie“) vorgeschlagen, was ja auch durchaus erfolversprechend scheint. Interessanterweise wurde in der großen Mehrzahl der Therapiestudien bei Hypertonie, die aufgrund des verbesserten Outcomes die Evidenz für die antihypertensive Therapie darstellen, eine morgendliche Gabe der Antihypertensiva gewählt. Daher könnte eine abendliche Dosierung der Antihypertensiva vielleicht eine einfache Maßnahme zur verbesserten klinischen Effektivität der Medikation darstellen. Auf der anderen Seite gibt es heute ausreichend Antihypertensiva mit einer Wirkdauer länger als 24 Stunden, besonders nach Einstellen des „Steady State“, und allzu starke nächtliche Blutdruckabfälle könnten auch potentiell gefährlich sein. In einem empfehlenswerten systematischen Review-Artikel hat eine internationale Expertengruppe aus verschiedenen Fachgesellschaften unter der Leitung von George Stergiou rezent (im Vorfeld des Erscheinens der TIME-Studie) die gegenwärtige Evidenz zusammengefasst: „Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement“ [Stergiou G et al., J Hypertens 2022; 40: 1847–58].

Der physiologische 24-Stunden-Rhythmus steht unter Kontrolle endogener (Master-Clock im Hypothalamus, hormonelle Faktoren, Salz- und Wasserausscheidung etc.) und exogener (Tag/Nacht, körperliche Aktivität, Schlaf, Kaffee, Alkohol etc.) Faktoren, dazu kommen noch Krankheiten (z. B. obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom), die eine modifizierende Rolle spielen. In Meta-Analysen zeigte sich, dass eine abendliche im Vergleich zu einer morgendlichen Gabe eines Antihypertensivums eine gering stärkere 24-Stunden-Blutdrucksenkung zur Folge hatte. Dieses Ergebnis kam aber nur durch Studien zustande, die in einem einzigen Hypertoniezentrum in Nordspanien durchgeführt wurden, Studien in anderen Zentren zeigten keinen Unterschied in der Blutdrucksenkung [Schillaci, Curr Pharm Des 2015; 21:756–72]. Aus diesem Zentrum wurden 2

Outcome-Studien veröffentlicht: MAPEC (2156 Teilnehmer) [Hermida et al., Chronobiol Int 2010; 27:1629–51] und HYGIA (19.084 Teilnehmer) [Hermida et al., Eur Heart J 2020; 41: 4565–76]. In beiden wurde die morgendliche versus abendliche („bedtime“) Einnahme der Antihypertensiva randomisiert, wobei allerdings etwa die Hälfte der Teilnehmer mit der abendlichen Dosierung auch am Morgen Antihypertensiva einnahm. In der (größeren) HYGIA-Studie wurde eine bis zu 50 %ige Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse und der Gesamtsterblichkeit berichtet, der Blutdruckunterschied zwischen den beiden Studienarmen betrug aber lediglich 1,6/1,2 mmHg (Abnahme des 48-Stunden-Mittelwertes).

Die Ergebnisse der Studien erschienen vielen Experten nicht plausibel, wurden aber in der Laienpresse rasch aufgegriffen. Es ergab sich die klare Notwendigkeit einer unabhängigen Studie, um die Resultate zu bestätigen oder zu widerlegen. Diese wurde als TIME-Studie in Großbritannien durchgeführt, die Ergebnisse wurden von Professor Thomas MacDonald, University of Dundee, am ESC 2022 vorgestellt.

■ Die TIME-Studie

Fragestellung

Ist die abendliche Dosierung von antihypertensiven Medikamenten, verordnet in der täglichen Praxis, der morgendlichen Dosierung hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte überlegen?

Primärer Endpunkt

Zeit bis zum Auftreten einer Hospitalisierung wegen Myokardinfarkt, einer Hospitalisierung wegen Schlaganfall oder bis zum kardiovaskulären Tod.

Design und Ablauf der Studie

Randomisierte Open-label-Studie mit verblindeter Evaluation des Endpunktes (PROBE), durchgeführt als dezentralisierte Studie. Screening, Einverständniserklärung, Randomisierung und Follow-up wurden durch ein Online-Studienportal und mittels E-mail durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte nach der Einverständniserklärung im Verhältnis 1:1 zur morgendlichen (6–10 Uhr morgens) oder abendlichen (8 Uhr abends bis Mitternacht) Einnahme der in der Routine verschriebenen Antihypertensiva. Aufgrund erwarteter Probleme mit der Anzahl erreichter Endpunkte wurde die Zahl der eingeschlossenen Patienten im Jahr 2016 verdoppelt (geplant aufgrund der Fallzahlberechnung > 20.000 Patienten).

Einschlusskriterien: Erwachsene mit diagnostizierter und behandelter Hypertonie, Einnahme zumindest eines antihy-

*Dieser Beitrag wird auch im Universum Innere Medizin des Medmedia Verlags veröffentlicht.

pertensiven Medikamentes, Einverständniserklärung, gültige E-Mail-Adresse.

Ausschlusskriterien: u.a. Einnahme von antihypertensiven Medikamenten 2-mal täglich oder öfter; Schichtarbeit inklusive Nachtschichtarbeit.

Basischarakteristika: Insgesamt wurden 21.104 Patienten eingeschlossen, mehr als 10.000 in jeder Gruppe. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre, 57 % waren männlich, der Body-Mass-Index betrug 28,4 kg/m², mehr als 13 % waren Diabetiker, 13 % hatten ein früheres kardiovaskuläres Ereignis. Der initiale Blutdruck (Selbstmessung) betrug 135/79 mmHg.

Studienverlauf: Das Follow-up betrug im Median 5,2 Jahre. 3 % in der Morgen-Gruppe und 5 % in der Abendgruppe brachen die Studie ab. Non-Adhärenz zu irgendeinem Zeitpunkt gaben 22,5 % in der Morgengruppe und 39 % in der Abendgruppe an.

Blutdruckverlauf: In der Morgengruppe war der Blutdruck (Selbstmessung) am Morgen um wenige mmHg höher, in der Abendgruppe war der Blutdruck am Abend um wenige mmHg höher.

Ergebnis

Der primäre Endpunkt trat in der Abendgruppe bei 3,4 % der Teilnehmer auf, in der Morgengruppe bei 3,7 % der Teilnehmer (HR 0,95; p = 0,53). Auch alle sekundären Endpunkte (nicht-tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, Gesamtsterblichkeit, Hospitalisierung oder Tod wegen Herzinsuffizienz) traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. In der Subgruppenanalyse fand sich in keiner Untergruppe (Männer/Frauen, Alter < oder > 66 Jahre, BMI < oder > 27,7 kg/m², früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall, Diabetes j/n) ein Unterschied hinsichtlich des Auftretens des primären Endpunktes.

Nebenwirkungen: Stürze traten in der Abendgruppe (21,1 %) seltener auf als in der Morgengruppe (22,2 %), der Unterschied war mit p = 0,05 statistisch signifikant. Knochenbrüche ohne Hospitalisierung (6 % in jeder Gruppe) und Knochenbrüche mit Hospitalisierung (0,8 % in jeder Gruppe) traten gleich häufig auf.

Stärken der Studie: pragmatische Studie, dezentralisiert, großes Sample, langes Follow-up, wenige Studienabbrecher, Endpunkterfassung mittels valider nationaler Datenbanken, verblindet überprüfte Endpunkte.

Schlussfolgerungen

Die abendliche im Vergleich zur morgendlichen Einnahme der antihypertensiven Medikamente führte zu keiner Verringerung kardiovaskulärer Endpunkte (Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod). Auf der anderen Seite war die abendliche Einnahme der Medikamente auch nicht schädlich. Hinsichtlich des Einnahmezeitpunktes antihypertensiver Medikamente können sich Ärzte und Patienten somit für den Morgen oder den Abend entscheiden.

Offene Fragen und Limitationen:

1. Die Ergebnisse sind nur auf Patienten anwendbar, die täglich nur einmal Antihypertensiva einnehmen. Dies ist aber aufgrund der besseren Adhärenz ohnehin zu empfehlen.

2. Ob spezielle Subgruppen (z. B. Non-Dipper, Patienten mit resistenter Hypertonie, Patienten mit vorwiegend nächtlicher Hypertonie etc.) möglicherweise nicht doch von der abendlichen Einnahme der Antihypertensiva profitieren, kann anhand der TIME-Studie nicht beurteilt werden.

■ Persönliche Schlussfolgerungen

+ Studien, die allzu gute Ergebnisse bringen (z. B. HYGIA mit Ereignisreduktionen um 50 %) müssen immer durch eine zweite unabhängige Studie überprüft werden.

+ Pragmatische Studien, die deutlich kostengünstiger als klassische zentrumsbasierte Studien sind, können durchaus wichtige Ergebnisse bringen. Allerdings ist dafür eine verlässliche nationale Erfassung von Hospitalisierungen, kardiovaskulären Ereignissen, Todesfällen etc. erforderlich. Dies ist z. B. in den skandinavischen Ländern oder auch in Großbritannien in vorbildlicher Weise verwirklicht.

+ In der täglichen Routine macht der Einnahmezeitpunkt morgens oder abends hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte keinen Unterschied. Es bleibt aber „erlaubt“, den Dosierungszeitpunkt z. B. nach dem Ergebnis des 24-Stunden-Blutdruckmonitorings oder nach dem Auftreten von Nebenwirkungen zu wählen.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Thomas Weber, FESC

Kardiologische Abteilung

Klinikum Wels-Grieskirchen

A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42

E-Mail: thomas.weber3@liwest.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)