

Statines innemen in de ochtend of avond?

Zübeyde Göçmen, Marco Schreijenberg

Een van de belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten is de hoogte van het cholesterolgehalte. Statines verkleinen het risico door de cholesterolwaarden te verlagen. Patiënten nemen statines meestal in de avond, maar dat is niet altijd mogelijk. Dan is het van belang om te weten of ochtendname andere effecten heeft dan avondname.

De NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement geeft geen eenduidig advies over de innametijd van statine. Ook het *Farmacotherapeutisch Kompas* doet daarover geen duidelijke uitspraak.¹ Omdat de cholesterol synthese voornamelijk 's nachts plaatsvindt, krijgen patiënten vaak het advies om een statine 's avonds in te nemen. Soms gebeurt dat ook om bijwerkingen overdag te vermijden.² Wanneer er 's avonds innameproblemen zijn, kunnen patiënten statines ook in de ochtend nemen.³ Welk effect heeft het moment van inname op de cholesterolwaarden? De PICO luidt: wat is het effect op de cholesterolwaarden bij patiënten met hypercholesterolemie die statines 's ochtend innemen, in vergelijking met patiënten die ze 's avonds innemen?

Aanleiding voor deze onderzoeksvraag waren patiënten in het verzorgingshuis die problemen hadden bij het innemen van avondmedicatie. Zo kwam het voor dat sommige patiënten vroeger naar bed gingen, waardoor de zorg de avondmedicatie niet op de juiste tijd kon aanbieden.

ZOEKSTRATEGIE

In maart 2021 voerden we in PubMed de volgende zoekopdracht uit: ("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors" [Mesh] OR statin[tiab]) AND (evening[tiab] AND administration[tiab]). Dit leverde 29 artikelen op. Na bestudering van de abstracts besloten we het artikel met het hoogste bewijsniveau te gebruiken: het systematische literatuuronderzoek en de meta-analyse van Awad et al. uit 2017.⁴

Awad et al. selecteerden 11 artikelen uit de periode tussen 1986 en 2016 om te zien of er een verschil was in het effect van ochtend- versus avondname op cholesterolwaarden.⁴ Na de zoekactie in PubMed, Scopus, Web of Science en Embase maakten 2 auteurs onafhankelijk van elkaar een selectie van de artikelen. Ze includeerden 11 onderzoeken, met in totaal 1034 deelnemers. De grootte van de onderzoeken varieerde van 12 tot 229 deelnemers, met een follow-upduur van 4 tot 12 weken. Omdat ze zowel gerandomiseerde (n = 9) als niet-gerandomiseerde onderzoeken (n = 2) konden includeren, voerden de auteurs de kwaliteitsbeoordeling uit met de Cochrane Collaboration tool om het risico op bias bij RCT's te beoordelen, en met de Newcastle-Ottawa-Scale voor observationeel onderzoek. De kwaliteit van een aantal van de geïnclu-



Bij problemen met avondname valt te overwegen om een langwerkende statine in de ochtend voor te schrijven.

Foto: Shutterstock

deerde onderzoeken (n = 4) beoordeelden ze hierbij als 'laag'. Toch poolden ze de resultaten, zonder hiervoor te corrigeren. Het is mogelijk dat dit invloed heeft gehad op de uitkomsten van de onderzoeken. Uit de analyse van de effecten kwamen geen aanwijzingen voor heterogeniteit naar voren.

RESULTATEN

Verskil in effect op het LDL-cholesterol

Bij statines met een korte halfwaardetijd was verlaging van het LDL-cholesterol (gemiddeld verschil 0,25 mmol/l; 95%-BI 0,086 tot 0,41) en van het totaal cholesterol (gemiddeld verschil 0,31 mmol/l; 95%-BI 0,14 tot 0,49) significant effectiever bij de avondname dan bij de ochtendname. Voor de geïncludeerde onderzoeken was er geen uitgangswaarde voor het totaal cholesterol bekend.

Secundaire uitkomstmaat: therapietrouw

Drie van de 11 onderzoeken rapporteerden therapietrouw. Twee ervan lieten geen significant verschil zien tussen de 2 regimes, 1 onderzoek rapporteerde een betere therapietrouw voor de ochtendname. Hierbij kwam het advies om een langwerkende statine te geven op een tijdstip dat het beste schikt, wat de therapietrouw bevorderde.

KLINISCHE RELEVANTIE

In verschillende geïncludeerde onderzoeken werd het inclusie-criterium gehanteerd van een LDL-cholesterol tussen de 2,59 en 5,70 mmol/L. Dit zou betekenen dat het verschil van 0,25

mmol/L ten opzichte van baseline procentueel tussen de 4,4 en 9,7% ligt. De interpretatie van de klinische relevantie van dit effect is echter complex. In de literatuur is voor statines op populatieniveau geen kleinste waardevolle effect te vinden, maar dit zou afhankelijk van het risico op hart- en vaatziekten per persoon kunnen verschillen.⁵ Bovendien gaat het gevonden verschil in effect in dit geval niet gepaard met additionele nadelen (er is geen verandering in de dosis, het aantal ingenomen tabletten of bijwerkingen). Naast een licht maar statistisch significant effect op LDL-cholesterol (0,065 mmol/l; $p = 0,02$) was de werkzaamheid van statines met een lange halfwaardetijd voor beide regimes gelijk. Procentueel gezien ligt dit effect tussen de 1,1 en 2,5% verandering ten opzichte van baseline. Ongeacht bovengenoemde overwegingen is dit effect zeer waarschijnlijk klinisch irrelevant.

CONCLUSIE

Avondinname van kortwerkende statines leidt tot een statistisch significante verlaging van het LDL-cholesterol en totaal cholesterol ten opzichte van ochtendinname. Dit verschil is waarschijnlijk niet klinisch relevant en gaat ook niet ten koste van extra nadelen voor de patiënt.⁴ Voor langwerkende statines werd geen klinisch relevant verschil gevonden tussen inname 's ochtends of 's avonds. Hierbij mogen we niet vergeten dat de auteurs van de review in de meta-analyse ook onderzoeken van lage kwaliteit includeerden, wat de uitkomsten kan hebben beïnvloed. Ze hebben dit niet verder onderzocht met een sensitiviteitsanalyse.⁴

Op basis van de gevonden literatuur luidt het advies om de keuze voor het tijdstip van toediening van langwerkende statines (atorvastatine, rosuvastatine, fluvastatine (met gereguleerde afgifte)) te baseren op wat de therapietrouw het best ondersteunt en kortwerkende statines (lovastatine, simvastatine, fluvastatine) 's avonds voor te schrijven.^{4,6} Er zijn namelijk al veel factoren die de therapietrouw van statines kunnen beïnvloeden, zoals bijwerkingen (onder andere myopathie, leverfunctiestoornissen), complexe medicatieregimes, interacties tussen geneesmiddelen, kosten en leeftijd.⁴

Wanneer een patiënt problemen ervaart met avondinname valt het te overwegen om een langwerkende statine in de ochtend voor te schrijven. Bij kwetsbare ouderen zou statinetherapie helemaal gestopt kunnen worden (bijvoorbeeld bij mensen met dementie en een beperkte verwachte levensverwachting). Het is namelijk niet waarschijnlijk dat een statine bij hen nog een cardiovasculair voordeel heeft.^{1,7} ■

LITERATUUR

1. NHG-werkgroep Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (derde herziening). Versie 2.0. Utrecht: NHG, 2019. <https://richtlijnen.nhg.org>.
2. Miettinen TA. Diurnal variation of cholesterol precursors squalene and methyl sterols in human plasma lipoproteins. *J Lipid Res* 1982;23:466.
3. Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol* 1996;36:604-9.
4. Awad K, Serban MC, Penson P, Mikhailidis DP, Toth PP, Jones SR, et al. Effects of morning vs evening statin administration on lipid profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol* 2017;11:972-85.e9.
5. Barrett B, Ricco J, Wallace M, Kiefer D, Rakel D. Communicating statin evidence to support shared decision-making. *BMC Fam Pract* 2016;17:41.
6. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers. FDA U.S. Food & Drug administration, <https://www.fda.gov>.
7. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabrata L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ* 2018;362:k3359.

Göçmen Z, Schreijenberg M. Statines innemen in de ochtend of avond? *Huisarts Wet* 2021;64:DOI:10.1007/s12445-021-1271-3.
Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Rotterdam: Z. Göçmen, aios, zgocmen12@hotmail.com; M. Schreijenberg, huisarts, themadocent wetenschap huisartsopleiding.
Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit is een critically appraised topic [CAT], waarbij de auteur een evidence-based antwoord wil krijgen op een praktijkvraag.