



Nut van zout- (natrium-) restrictie bij hartfalen?

Referentie

Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, et al. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2022;399:1391-1400. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00369-5

Duiding

Paul De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Geen belangenconflict met het onderwerp.

Klinische vraag

Leidt bij patiënten met chronisch hartfalen een vermindering van de natriumconsumptie via de voeding naar minder dan 1 500 mg/d (of <100 nmol/d) in vergelijking met een normale zoutinname tot een daling van totale sterfte of een bezoek aan de spoedevallendienst of hospitalisatie wegens een cardiovasculaire gebeurtenis?

Achtergrond

Of zoutrestrictie in de voeding op bevolkingsniveau aanbevolen is ter preventie van cardiovasculaire ziekte blijft omstreken sinds de publicatie van een systematische review en meta-analyse van de Cochrane Collaboration van 2011 (1,2). Een andere systematische review en meta-analyse van 2012, eveneens besproken in Minerva, toonde aan dat zoutrestrictie bij patiënten met hartfalen aanleiding geeft tot een statistisch significante stijging van totale sterfte, plotse dood en dood door hartfalen (3,4). Als besluit suggereerden we om in afwachting van verder onderzoek aan patiënten met hartfalen een normale zoutconsumptie te adviseren. MAAR, achteraf bleken er problemen te bestaan met de integriteit van de data van deze systematische review en verwijderde men het artikel (5)! Een in 2020 gepubliceerde systematische review en meta-analyse van de Cochrane Collaboration over het effect van zoutrestrictie op de bloeddruk zag veranderingen in de serumspiegels van enkele homeostatische en orthosympatische hormonen, maar de studieopzet voorzag niet in een klinische koppeling met hartfalen (6,7). We kunnen daarom stellen dat zoutrestrictie wel degelijk het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS-systeem) beïnvloedt maar de eventuele klinische gevolgen hiervan bij patiënten met hartfalen blijft onduidelijk. Daarom is er grote nood aan goed opgezette RCT's om de 'historische' hypothese te staven die aanneemt dat men bij patiënten met hartfalen de klinische uitkomst kan verbeteren door met zoutrestrictie de vochtretentie aan te pakken (8).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van ambulante deelnemers in 26 centra, zowel in de eerste lijn als in (gespecialiseerde) ziekenhuisdiensten, verspreid over 6 landen (Australië, Canada, Chili, Columbia, Mexico en Nieuw Zeeland)
- inclusiecriteria: patiënten van minstens 18 jaar oud met chronisch hartfalen NYHA-klasse II tot III, optimaal onder controle met volgens lokale richtlijnen aanbevolen medicatie
- exclusiecriteria: natriuminname <1 500mg per dag, natriumserumconcentratie <130 mmol/l, eGFR <20 ml/min/1,73m², dialysepatiënten, hospitalisatie wegens cardiovasculaire oorzaak in de voorbije maand

- uiteindelijk includeerde men 806 patiënten met een mediane leeftijd van 67 (IQR 58 tot 74) jaar, 33% vrouwen, waarvan 68% sinds minstens 1 jaar leed aan hartfalen en 33% in het jaar voor randomisatie in het ziekenhuis was opgenomen wegens exacerbatie van hartfalen; de mediane ejectiefraction bedroeg 36% (IQR 27 tot 49); bij 325 deelnemers met gekende B-type-natriuretisch peptide (BNP)-concentratie binnen de 90 dagen voor inclusie, bedroeg de mediane BNP-concentratie 197 pg/ml (IQR 83 tot 492) en de mediane N-terminal pro-BNP-concentratie 801 pg/ml (IQR 335 tot 1552); 81% van de deelnemers nam een ACE-inhibitor een sartaan of sacubitril/valsartan, 87% een bèta-blokker en 57% een aldosteronantagonist.

Onderzoeksopzet

Internationale multicenter open-label (geblindeerde effectmeting) RCT

- met twee studiearmen:
- interventiegroep (n=397): natriumrestrictie in de voeding met als streefdoel een inname van <1 500 mg/dag; deelnemers kregen een reeks dagmenu's, aangepast aan hun energiebehoefte, hun culturele gewoonten en hun habituele zoutinname, normocalorisch met 15-20% eiwitten, 50-55% koolhydraten en 7% verzadigde vetten; de interventie werd gedragsmatig ondersteund door getrainde diëtisten, artsen en verpleegkundigen
- controlegroep (n=409): 'normaal' dieet met algemeen advies over natriumrestrictie
- studieduur: 12 maanden met follow-upbezoeken na 6 en 12 maanden; bijkomend na 3 en 9 maanden in de interventiegroep om therapietrouw na te gaan
- de natriuminname werd berekend op basis van een voedingsagenda gedurende 3 dagen (met minstens 1 weekenddag) dat aan de hand van een computerprogramma door getraind personeel geanalyseerd werd.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van hospitalisatie en spoedconsultatie in het ziekenhuis wegens een cardiovasculaire gebeurtenis en totale sterfte na 12 maanden
- secundaire uitkomstmaten: tijdsduur tot het optreden van elke individuele component in het primaire eindpunt binnen een periode van 12 maanden, levenskwaliteit (volgens de KCCQ vragenlijst), verandering in de 6 minuten-wandeltest en verandering in NYHA klasse na 12 maanden
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- na 12 maanden verminderde de natriuminname van 2 286 (IQR 1 653 tot 3 005) mg/dag tot 1 658 (IQR 1 301 tot 2 189) mg/dag (-28%) in de interventiegroep en van 2 119 (IQR 1 673 tot 2 804) mg/dag tot 2073 (IQR 1 541 tot 2 900) mg/dag in de controlegroep (-4%); mediaan 415 mg/dag (p<0,0001) minder natriuminname in de interventiegroep
- na 12 maanden trad het primaire eindpunt op bij 60 (15%) deelnemers in de interventiegroep en bij 70 (17%) in de controlegroep (HR 0,89 met 95% BI van 0,61 tot 1,26; p=0,53)
- ook voor de individuele componenten van de primaire uitkomstmaat konden geen statistisch significante verschillen tussen beide groepen vastgesteld worden
- statistisch significante geringe verbetering van levenskwaliteit in de interventie-versus de controlegroep
- geen statistisch significant verschil in 6 minuten-staptest tussen beide groepen
- in de interventiegroep was er een statistisch grotere kans om met één NYHA-klasse te verbeteren in vergelijking met de controlegroep (OR 0,59 met 95% BI van 0,40 tot 0,86; p=0,0061).

Besluit van de auteurs

Bij ambulante patiënten met hartfalen leidt een verminderde natriuminname niet tot een reductie van klinische gebeurtenissen.

Financiering van de studie

Deze studie werd ondersteund door diverse subsidies van NHS NIHR.

Belangenvermenging van de auteurs

Alle auteurs meldden dat ze financiering ontvingen van de National Health Service (NHS) National Institute of Health Research School for Primary Care Research om onafhankelijk onderzoek uit te voeren. Geen andere belangen gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat hier om een methodologisch correct uitgevoerde multicenter RCT. De randomisatie in variabele blokken gebeurde centraal door een onafhankelijke onderzoeker. **Concealment of allocation** was verzekerd. Zoals voor de meeste voedingsstudies was het onmogelijk om patiënten en behandelaars te blinderen voor de interventie. De onderzoekers die de eindpunten ‘spoedgevallenbezoek’ en ‘hospitalisatie’ toewezen en de eindpunten ‘levenskwaliteit’, ‘NYHA-klasse’ en ‘6 minuten wandeltest’ moesten scoren waren wel geblindeerd. Het feit dat de patiënten niet geblindeerd waren, kan voor de te scoren uitkomstmaten wel tot een potentiële bron van bias geleid hebben. De studie-uitval was beperkt: twee in de interventiegroep (1%) en twee (<1%) in de controlegroep. Voor 98% van de proefpersonen was de primaire uitkomst na 12 maanden bekend. De analyses werden volgens intention to treat uitgevoerd. Men voerde sensitiviteitsanalyses uit om de invloed van initiële zoutinname, inname van op het renine-angiotensine-systeem inwerkende middelen en geografische spreiding na te gaan, maar die veranderden de eindresultaten niet.

De onderzoekers berekenden een steekproefgrootte van 992 deelnemers om met een power van 80% een reductie van 30% in de incidentie van het primaire eindpunt met de interventie aan te tonen in de veronderstelling dat zich voor 25% van de deelnemers in de controlegroep het primaire eindpunt zou voordoen. Na een tussentijdse evaluatie volgend op de inclusie van de 500^e deelnemer die het volledige interventiejaar had doorlopen concludeerde men dat er geen veranderingen in de eindresultaten te verwachten waren. Deze vaststelling, samen met de inschatting van de moeilijke ‘operationele haalbaarheid van de studie’ en het effect van de covid-19-pandemie, deed de auteurs beslissen om in 2020 de rekrutering vroegtijdig stop te zetten. De Kaplan-Meier-curves tonen inderdaad een constant maar niet significant voordeel voor de interventiegroep op vlak van het samengestelde primaire eindpunt vanaf dag 180 en ook de totale sterfte blijft vanaf dag 60 constant maar niet statistisch significant in het voordeel van de controlegroep. Het is echter onmogelijk te zeggen hoe deze curves verder gaan evolueren. Uiteindelijk includeerde men slechts 895 deelnemers en werd de vooropgestelde steekproefgrootte niet bereikt. Vandaar dat er onzekerheid blijft bestaan over de effectieve voor- en nadelen van de interventie, a fortiori op langere termijn.

Misschien was het wel nuttig geweest om de zoutconsumptie te documenteren met een 24-uurs urinecollectie. De onderzoekers hebben dit niet gedaan om pragmatische redenen en omdat dit volgens hen misleidende gegevens kan geven voor patiënten die diuretica gebruiken. Dit laatste stellen we echter in vraag. Hoe dan ook kan het grondig uitgevoerde dagboekonderzoek, waaruit naast zoutconsumptie ook de calorie- en vochtinname is berekend, als valabel alternatief voor de mate van zout- (natrium)-consumptie gelden.

Beoordeling van de resultaten

De onderzoekers konden na 12 maanden geen vermindering in cardiovasculair gerelateerde spoedgevallenbezoeken en hospitalisaties met natriumrestrictie aantonen. Niettegenstaande dat de natriuminname in de interventiegroep statistisch significant kleiner was dan in de controlegroep bestaat er in deze groep zeker ook een niet onbelangrijke actieve zoutrestrictie. Daarnaast werd het voorop gestelde streefdoel van een zoutreductie tot <1 500 mg/d in de interventiegroep, hetgeen zeer ambitieus is en in de klinische praktijk moeilijk haalbaar, uiteindelijk niet gehaald (gemiddeld 1 658 g/d). Het is niet duidelijk in welke mate deze vaststellingen de resultaten beïnvloed hebben.

Na 12 maanden zag men wel een statistisch significante gemiddelde verbetering van de NYHA-klasse in de interventiegroep. Het is echter niet uitgesloten dat dit het gevolg is van bias wegens het

té positief inschatten van klinische symptomen door patiënten in het open-labeldesign van deze studie.

Hoewel de onzekerheid over het eventuele nut van zoutrestrictie bij de ambulante behandeling van patiënten met hartfalen ook door deze RCT niet is opgelost, lijkt het erop dat dit momenteel de meest waardevolle studie is binnen het onderzoeksdomein. De meest recente systematische review (2018) door een onderzoeksgroep uit Oxford kon het gemis aan degelijke studies duidelijk aantonen (9). Hun systematische literatuurzoektocht leverde 9 studies op, waarvan 7 (n=372) in de ambulante praktijk. De studiegroottes varieerden van 24 tot 97 deelnemers per studie met een spreiding van de gemiddelde leeftijd tussen 54 en 74 jaar. De follow-up bedroeg 15 dagen tot 6 maanden. Het ging om patiënten met stabiel hartfalen (NYHA-klasse II tot IV) die in de interventiegroepen streefden naar een zoutreductie van 1,5 tot 2,5 g/dag. De primaire eindpunten waren overlijden door een cardiovasculaire oorzaak, totale sterfte en ongewenste effecten (zoals CVA, myocardinfarct, hypen en hypernatriëmie). Maar de meeste studies hadden onvoldoende data over de primaire uitkomsten en daarenboven was er een belangrijke klinische en methodologische heterogeniteit. Een meta-analyse was dus niet mogelijk en men moest zich beperken tot een narratief rapport. Van de 7 studies met ambulante deelnemers (n=328) konden er 2 een statistisch significante verbetering van symptomen aantonen. Een Mexicaanse studie (n=65, follow-up van 6 maanden) vond een statistisch significante verbetering van oedeem (37% versus 7,4%; p=0,08) en vermoeidheid (59% versus 26%; p=0.012) en een statistisch significante daling van de NYHA-klasse (p=0.03). Een Zweedse studie (n=97, follow-up van 12 weken) zag bij 51% van de actief behandelde versus 16% van de controlegroep (p=0,001) een verbetering van de NYHA-klasse en de oedemen. De andere studies konden noch voordelen, noch nadelen van zoutrestrictie bij hartfalen aantonen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De richtlijnen voor chronisch hartfalen adviseren een ‘zoutreductie’ in de voeding als een van de niet-medicamenteuze maatregelen (GRADE 1C) (10).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde open-label RCT met een follow-up van één jaar, toonde geen daling van totale sterfte en aantal hospitalisaties of spoedgevallenbezoeken wegens hartfalen door middel van zout-(natrium-)restrictie in de voeding versus een normale voeding bij ambulante patiënten met chronisch hartfalen. Omdat de vooropgestelde steekproefgrootte niet bereikt werd en het berekend verschil in natriumconsumptie tussen interventie- en controlegroep beperkt was, mist de studie echter voldoende power om definitieve conclusies te trekken. Het is wachten op de resultaten van andere lopende RCT's om de richtlijnen eventueel te bevestigen of aan te passen.

Referenties

1. De Cort P. Voorkomt verminderde zoutconsumptie cardiovasculaire ziekte? *Minerva* 2012;11(1):4-5.
2. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2011;24:843-53. DOI: 10.1038/ajh.2011.115
3. De Cort P. Zoutrestrictie in de voeding bij patiënten met chronisch systolisch hartfalen? *Minerva Duiding* 28/06/2013.
4. DiNicolantonio JJ et al. Low sodium versus normal sodium diets in systolic heart failure: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2012. Published Online First 21 August 2012. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302337
5. DiNicolantonio JJ et al. Retraction. Low sodium versus normal sodium diets in systolic heart failure: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2013;99:820. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301156.29ret
6. De Cort P. Effect van zoutrestrictie op bloeddruk? *Minerva Duiding* 18/12/2021.
7. Graudal NA et al. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renine, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2020, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD004022.pub5

8. Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, et al. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2022;399:1391-1400. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00369-5
9. Mahtani KR, Heneghan C, Onakpoya I, et al. Reduces salt intake for heart failure: a systematic review. *JAMA Intern Med* 2018;178:1693-1700. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.4673
10. Chronisch hartfalen. Ebpracticenet. Domus Medica, bijgewerkt: 05/04/2013.