



Geen argumenten voor vochtrestrictie bij patiënten met chronisch hartfalen

Referentie

Herrmann JJ, Brunner-La Rocca HP, Baltussen LE, et al. Liberal fluid intake versus fluid restriction in chronic heart failure: a randomized clinical trial. Nat Med 2025;31:2062-8.
DOI: 10.1038/s41591-025-03628-4

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet
et Laboratoire de Médecine Factuelle,
ULB Geen belangenvermenging met
het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van vrije vochtinname in vergelijking met vochtrestrictie op de levenskwaliteit van patiënten met chronisch hartfalen?

Achtergrond

De rol van hygiëne- en dieetmaatregelen in de behandeling van chronisch hartfalen wordt momenteel herbekeken. Het effect van zoutloos dieet werd al eerder in vraag gesteld. Zo wees Minerva in 2013 erop dat op basis van verschillende studies het debat over het al dan niet beperken van zoutinname bij chronisch hartfalen steeds meer evolueerde in de richting van een normale zoutconsumptie (1,2). In 2022 toonde een methodologisch degelijk uitgevoerde gerandomiseerde studie met een follow-up van één jaar geen vermindering in globale mortaliteit, noch in aantal ziekenhuis- of spoedopnames wegens hartfalen, bij ambulante patiënten met hartfalen die een zoutbeperkt dieet volgden in vergelijking met een normaal dieet (3,4). Toch moeten we opmerken dat de vooropgestelde steekproefgrootte niet werd bereikt en dat het verschil in zoutinname tussen de interventie- en controlegroepen beperkt bleef. Daardoor had de studie onvoldoende power om definitieve besluiten te kunnen trekken. Bij personen met arteriële hypertensie daarentegen leidt zoutrestrictie op korte termijn tot een belangrijke daling van de systolische en diastolische bloeddruk (5,6). Ook bij normotensieve personen ziet men een lichte daling van de systolische druk bij zoutrestrictie. Wat vochtrestrictie betreft kon een systematische review met netwerkmeta-analyse geen sluitende conclusies formuleren wegens een gebrek aan studies (7). Recent publiceerde men de resultaten van een in Nederland uitgevoerde gerandomiseerde studie over dit onderwerp, de FRESH-UP-studie (8).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria
 - diagnose van chronisch hartfalen NYHA-klasse II/III volgens de huidige aanbevelingen, gesteld meer dan 6 maanden voor randomisatie
 - volwassen Nederlandse personen met een leeftijd ≥ 18 jaar
- exclusiecriteria
 - reversibele oorzaken van hartfalen (schildklierpathologie, ernstige anemie, vitaminetekorten)
 - ziekenhuisopname voor hartfalen in de 3 maanden voor randomisatie
 - chronisch hartfalen NYHA-klasse I of IV
 - hyponatriëmie (natrium < 130 mmol/l)
 - geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m²

- wijzigingen in de medische behandeling van hartfalen in de 14 dagen voor randomisatie
- geplande hartchirurgie in de 3 maanden volgend op de randomisatie
- recente coronaire ingreep of plaatsing van een pacemaker in de 3 maanden voor randomisatie
- comorbiditeit waarvoor een andere behandelende arts vochtrestrictie heeft aanbevolen (bijvoorbeeld nefroloog)
- levensverwachting van minder dan 6 maanden
- oordeel van de behandelende arts dat deelname aan de studie niet in het belang is van de patiënt
- patiënt niet in staat om geïnformeerde toestemming te geven
- in totaal randomiseerde men 504 patiënten met een gemiddelde leeftijd van $69,2 \pm 10,7$ jaar; 67,3% mannen; 87,1% met NYHA-klasse II-hartfalen en 51,6% met hartfalen met verminderde ejectiefraction.

Onderzoeksopzet

- multicenter open-label 1:1 gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee armen, gestratificeerd per locatie, met blokken van variabele grootte:
 - vochtrestrictie tot 1 500 ml/24 uur (volgens de huidige standaard voor klinische praktijk in Nederland) gedurende een periode van 3 maanden (n=250)
 - vrije vochtinname.(n=254).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: kwaliteit van leven 3 maanden na randomisatie, beoordeeld aan de hand van de door patiënten ingevulde *Overall Summary Score* (OSS) op de **Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)**
- secundaire uitkomstmaten:
 - dorst, beoordeeld aan de hand van de **Thirst Distress Scale** voor patiënten met **Hartfalen (TDS-HF)**
 - kwaliteit van leven 3 maanden na randomisatie, beoordeeld aan de hand van de *Clinical Summary Score* (CSS) en de *Total Symptom Score* (TSS) van de KCCQ
 - zelfgerapporteerde vochtinname op week 6
 - zelfgerapporteerde intensiteit van dorst (VAS)
 - veiligheid, beoordeeld aan de hand van het aantal gevallen dat een samengestelde klinische eindpunt bereikt, bestaande uit mortaliteit, ziekenhuisopname door alle oorzaken en nood aan intraveneuze toediening van lisdiuretica tijdens de klinische follow-up van 6 maanden.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: KCCQ-OSS-score na 3 maanden bedroeg 74,0 in de groep met vrije vochtinname versus 72,2 in de groep met vochtrestrictie (gemiddeld verschil na correctie van de baselinescores van 2,17 met 95% BI van -0,06 tot 4,39; $p=0,06$)
- secundaire uitkomstmaten:
 - dorst: significant lager bij vrije vochtinname (TDS-HF: 16,9 versus 18,6; gemiddeld verschil, na correctie van de baselinescores van -2,29 met 95% BI van -1,09 tot -3,49; $p<0,001$)
 - na 3 maanden waren de KCCQ-CSS-score en de KCCQ-TSS-score significant hoger bij patiënten in de controlegroep vergeleken met de groep die vochtrestrictie kreeg; gemiddelde verschillen, na correctie van de baselinescores bedroegen 2,39 met 95% BI van 0,20 tot 4,57; $p=0,03$ en 3,30 met 95% BI van 0,53 tot 6,07; $p=0,02$
 - de mediane hoeveelheid vochtinname was significant hoger in de groep met vrije vochtinname (1,764 ml (IQR 1,488-2,156) versus 1,480 ml (IQR 1,357-1,561); verschil van 284 ml; $p<0,001$)

- geen significant verschil, met betrekking tot mortaliteit, ziekenhuisopnames voor hartfalen of wijzigingen in de medicamenteuze behandeling (bijvoorbeeld starten of verhogen van de dosis lisdiuretica).

Besluit van de auteurs

Deze resultaten suggereren dat vrije vochtinname geen nadelig effect heeft en roepen op om de noodzaak van vochtbeperking bij patiënten met stabiel, symptomatisch chronisch hartfalen in vraag te stellen.

Financiering van het onderzoek

Gefinancierd door het Nederlands Hart Instituut (logistieke ondersteuning), de Nederlandse Hartstichting en het Academisch Alliantie Fonds van het Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen en het Maastricht Universitair Medisch Centrum.

Belangenconflicten van de auteurs

Sommige auteurs meldden meerdere belangenconflicten met de farmaceutische industrie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het in Nature Medicine gepubliceerde artikel volgt niet de gebruikelijke IMRAD-structuur. Er ontbreekt een methodesectie en de lezer wordt verwezen naar het online supplement, waar de inclusiecriteria en het studieprotocol zijn opgenomen. Om de benodigde steekproefgrootte te berekenen, gingen de auteurs uit van een verwacht verschil van 2,5 punten tussen de KCCQ-OSS-scores na een follow-up van 3 maanden. Om dit verschil te kunnen detecteren met een significantieniveau van 0,05 en een power van 80% had men 454 patiënten nodig. Rekening houdend met een uitvalpercentage van 10%, planden de onderzoekers de inclusie van 506 patiënten. Deze steekproefgrootte bood tevens voldoende power om een verschil van 1,5 punt in dorstgevoel na 3 maanden tussen beide groepen te detecteren. Met de gerandomiseerde 504 patiënten (254 in de vrije vochtinname-arm en 250 in de vochtrestrictie-arm) werd de vooropgestelde power bereikt. De KCCQ-vragenlijst werd na 3 maanden ingevuld door 242 patiënten (95,3%) in de vrije vochtinname-groep en 233 patiënten (93,2%) in de vochtrestrictie-groep. De kenmerken van de patiënten bij baseline waren gelijk verdeeld tussen de twee onderzoeksgroepen, met uitzondering van het gebruik van een angiotensine-neprilysinereceptorblokker ($p=0,030$), van renine-angiotensine-aldosteronblokkers ($p=0,012$) en voorgeschiedenis van voorkamerfibrillatie of -flutter ($p=0,041$). Om de bias die inherent is aan open-labelstudies te beperken, gebeurden de analyses van de klinische en veiligheidsuitkomsten dubbelblind. De dorst- en innamescores werden door de deelnemers zelf gerapporteerd, wat een mogelijke bron van bias vormt. Bij de analyse van de primaire uitkomstmaat imputeerde men geen ontbrekende gegevens, maar er werd wel een sensitiviteitsanalyse met meervoudige imputatie uitgevoerd die vergelijkbare resultaten opleverde. Daarnaast bevestigde een per-protocolanalyse de resultaten van de intention-to-treatanalyse. Deze per-protocolanalyse was gebaseerd op een strikte naleving van het protocol in de vochtrestrictiegroep, namelijk gedurende minimaal vijf van zeven opeenvolgende dagen een dagelijkse vochtinname van ≤ 1500 ml rapporteren in de zesde week van de follow-up. Men ging ervan uit dat alle patiënten in de groep met vrije vochtinname het protocol volgden.

Beoordeling van de resultaten

De FRESH-UP is de grootste gerandomiseerde klinische studie tot nu toe waarin het effect van aanbevelingen voor vochtinname (vrij versus beperkt) bij patiënten met chronisch hartfalen werd onderzocht. De resultaten, gebaseerd op door de patiënt gerapporteerde uitkomsten, tonen geen voordeel van vochtrestrictie bij chronisch hartfalen. Na drie maanden werd geen significant verschil vastgesteld in de KCCQ-OSS-score, terwijl het dorstgevoel significant lager was in de groep met

vrije vochtinname. We moeten wel opmerken dat, hoewel het gemiddelde verschil in de KCCQ-OSS-score niet significant was, ongeveer een derde van de patiënten in de groep met vrije vochtinname een klinisch significante verbetering vertoonde (≥ 5 punten), vergeleken met een kwart van de patiënten in de groep met vochtrestrictie. Deze niet-significante ($p=0,19$) trend zou relevant kunnen zijn voor bepaalde profielen van patiënten. De studie betrof echter een relatief kleine populatie en de follow-up was te kort om klinische gebeurtenissen zoals sterfte of ziekenhuisopnames te kunnen analyseren. Wat de generaliseerbaarheid betreft, waren de meeste deelnemers aan de studie witte mannen van Europese afkomst. Dat is allerm minst een weerspiegeling van de diversiteit van de algemene populatie met hartfalen. De resultaten van deze studie zijn daarom mogelijk niet extrapoleerbaar naar vrouwen of naar patiënten met een andere etnische achtergrond.

De door patiënten in week 6 gerapporteerde gegevens over vochtinname zijn mogelijk niet representatief voor de gebruikelijke inname tijdens de volledige studieperiode en we kunnen een bias door sociale wenselijkheid of herinneringsbias (recall bias) niet uitsluiten. Het feit dat niet alle deelnemers de aanbevelingen even goed opvolgden, kan verklaren waarom er geen verschillen werden vastgesteld tussen de groepen. Andere gegevens over voeding (zoals zoutinname) werden niet verzameld.

Wat zeggen de klinische praktijkrichtlijnen?

De European Society of Cardiology (ESC) adviseert in haar aanbevelingen van 2021 om de inname van grote hoeveelheden vocht te vermijden (9). Bij patiënten met ernstig hartfalen en hyponatriëmie kan men vochtrestrictie tot 1,5-2 liter per dag overwegen om symptomen te verlichten en vochtretentie te verminderen. In hun klinische praktijkrichtlijnen, gepubliceerd in 2022, stellen de AHA, het ACC en de HFSA dat de effectiviteit van vochtrestrictie voor het verlichten van symptomen van congestie bij patiënten met gevorderd hartfalen en hyponatriëmie onzeker blijft (10). Tijdens de RIZIV-consensusconferentie van 2024 concludeerde het panel, op basis van de WOREL-richtlijn en de presentatie van de experts, dat vochtbeperking alleen voordelen biedt in een acute context waarbij de patiënt overvuld (hyponatriëmie) en gedehydrateerd is (11,12). Bij afwezigheid van hyponatriëmie heeft een doorgedreven vochtbeperking geen voordelen. Het advies is ‘drinken naar dorstgevoel’ (expertadvies/expert opinion, sterke aanbeveling).

Besluit van Minerva

De resultaten van deze multicenter open-label gerandomiseerde studie tonen aan dat onbeperkte vochtinname geen significant verschil maakte op vlak van de levenskwaliteit bij patiënten met chronisch hartfalen, in vergelijking met een restrictie tot 1 500 ml per dag. Met onbeperkte vochtinname was er minder dorstgevoel. Er werden geen veiligheidsproblemen vastgesteld bij vrije vochtinname, zoals blijkt uit de afwezigheid van significante verschillen in ongewenste effecten, waaronder sterfte, ziekenhuisopname voor hartfalen of veranderingen in de medicamenteuze behandeling. Deze resultaten roepen dan ook vragen op over de noodzaak om de inname van vocht te beperken bij patiënten met stabiel symptomatisch chronisch hartfalen.

Referenties

1. De Cort P. Zoutrestrictie in de voeding bij patiënten met chronisch systolisch hartfalen? Minerva Duiding 28/06/2013.
2. DiNicolantonio JJ, Pasquale PD, Taylor RS, Hackam DG. 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
3. De Cort P. Nut van zout- (natrium-) restrictie bij hartfalen? Minerva Duiding 18/05/2022.
4. Ezekowitz JA, Colín-Ramírez 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

5. De Cort P. Effect van zoutrestrictie op bloeddruk? Minerva Duiding 18/12/2021.
6. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride. Cochrane Database Syst Rev 2020, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD004022.pub5
7. Li Y, He W, Jiang J, et al. Non-pharmacological interventions in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil 2024;105:963-74. DOI: 10.1016/j.apmr.2023.07.004
8. Herrmann JJ, Brunner-La Rocca HP, Baltussen LE, et al. Liberal fluid intake versus fluid restriction in chronic heart failure: a randomized clinical trial. Nat Med 2025;31:2062-8. DOI: 10.1038/s41591-025-03628-4
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
10. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2022;79:e263-421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.011
11. RIZIV. Aanpak van hartfalen. Consensusvergadering van 28/11/2024. Conclusies - juryrapport - lange tekst. Beschikbaar op: <https://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/consensusvergaderingen-juryrapporten>
12. Smeets M, Van Cauwenbergh S, Mokrane S, et al. Richtlijn chronisch hartfalen herziening. Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn, 2024.