

Langetermijnrisico's bij levende nierdonatie

In-/aanleiding

De Kennisgroep Orgaandonatie van de NVN doet o.a. literatuuronderzoek naar ontwikkelingen op het terrein van donatie en transplantatie. In dit artikel geeft zij een overzicht van wat er bekend is over de langetermijnrisico's bij levende nierdonatie¹.

Levende nierdonatie heeft voor de ontvanger van een nier een aantal [voordelen](#) ten opzichte van het ontvangen van nier van een postmortale donor. De transplantatie is beter te plannen, dan bij een postmortale donor wat het onder andere mogelijk maakt dat er pre-emptief, voordat dialyse nodig is, getransplanteerd kan worden. Naast gezondheidsvoordelen biedt dit ook sociaal-maatschappelijke voordelen. Dialyse heeft immers ook een enorme impact op de sociale omgeving zoals het gezin en (behoud van) werk. Bovendien blijkt dat nieren van levende donoren gemiddeld veel langer blijven functioneren dan postmortale nieren.

Maar aan die voordelen voor de patiënt zit ook een keerzijde, namelijk de risico's die er zijn voor de levende donor. Dat aan levende nierdonatie risico's voor de donor verbonden zijn spreekt voor zich. Allereerst is er het operatierisico. Dit wordt als klein getypeerd maar de gevolgen kunnen groot zijn. En vervolgens was het lang onduidelijk wat precies de gevolgen van het missen van één nier bij een verder gezonde persoon zouden zijn. Voor de korte termijn vallen die risico's in de praktijk mee zo blijkt uit onderzoek. En in vergelijking met de totale gemiddelde bevolking ook. Maar hoe valt de vergelijking uit met een optimaal gezonde groep personen, want tot die groep behoort de levende donor. Aan levende donoren worden immers hoge gezondheidseisen gesteld. En hoe zit dat voor de oudere donoren? De groep levende donoren wordt immers steeds verder opgerekt, ook qua leeftijd. Het literatuuronderzoek van de Kennisgroep Orgaandonatie van de NVN leverde het volgende op (zie voor verantwoording de gebruikte wetenschappelijke artikelen in de literatuurlijst):

1. Tot voor kort werden de mogelijke nadelige gevolgen van levende donatie vergeleken met de gezondheids- en sterftescores van de totale gemiddelde bevolking. Omdat de levende donor medisch is geselecteerd op geschiktheid, heeft de levende donor na donatie ten opzichte van de gemiddelde bevolking een relatief goede gezondheid^{1;2}. Zie ook de grafiek in de bijlage.
2. Om levende donor te kunnen zijn, wordt voor de donatie een medische screening uitgevoerd en alleen goed gezonde personen kunnen levende donor worden. De levende donoren zijn dus vóór de donatie bovengemiddeld gezond. Er is momenteel wel een ontwikkeling gaande waarbij donoren geaccepteerd worden die bijvoorbeeld hoge bloeddruk, overgewicht, of een relatief hoge leeftijd hebben.
3. Het risico om tijdens of kort na de operatie te overlijden is destijds geschat op 3 per 10.000 donaties van een nier³. Het is een risico waarvan donoren van te voren op de

¹ Met dank aan professor Luuk Hilbrands, nefroloog Radboud UMC en voorzitter Nederlandse Transplantatie Vereniging voor zijn commentaar op een eerdere versie van dit artikel.

hoogte gebracht moeten worden, maar dat algemeen wordt beschouwd als laag. Het risico op complicaties direct na de operatie wordt geschat op 1,3 - 3,8%. Deze complicaties bestaan vooral uit hartinfarct, bloeding of infectie. Ernstige aandoeningen treden bij minder dan 1% van de uitnamen van een nier op⁴. De laatste tijd zijn er ontwikkelingen die dat risico wat veranderd zouden kunnen hebben: enerzijds zijn er verbeteringen in de operatietechnieken (laproscopische uitname van de nier) en anderzijds komen er donoren met een hoger risico in aanmerking voor levende donatie zoals oudere donoren, donoren met overgewicht en donoren met hoge bloeddruk. Studies naar de risico's van nieuwe operatietechnieken en tot voorheen niet geschikte donoren wijzen er echter niet op dat er extra risico's zijn⁵⁻⁷. Over de risico's voor donoren met een hoge bloeddruk is nog niet genoeg bekend, maar de indruk bestaat dat donatie in individuele gevallen mogelijk is.

4. Een zwangerschap na donatie van een nier is goed mogelijk. Er is wel extra risico op hoge bloeddruk en zwangerschapsvergiftiging, maar in een recente studie blijkt dat niet tot verlies van het kind te leiden⁸.

De vraag is echter welke extra risico's er 10 tot 40 jaren later ontstaan voor de levende nierdonor. Daarvoor is een vergelijking met de gemiddelde bevolking niet geschikt, maar is een vergelijking met personen die even gezond zijn als de levende donor vóór de operatie gewenst.

5. Sinds kort worden daarom de medische gegevens van de levende donoren ook vergeleken met een qua gezondheid zoveel als mogelijk vergelijkbare groep van personen. Daaruit blijkt dat levende donoren toch wel, maar relatief geringe, extra risico's lopen qua algemene sterfte en in het bijzonder op hoge bloeddruk, eiwit in de urine, en nierfalen. In het huidige onderzoek worden donoren vergeleken met gezonde personen die aan andere studies hadden meegedaan.
6. De uitname van één nier heeft meestal tot gevolg dat de resterende nier extra productief wordt en dus de uitname deels compenseert. De resterende nier wordt daardoor wel extra belast, en zal in grootte en functionele capaciteit toenemen⁹.
7. De huidige opvatting is dat levende donoren, die één nier afstaan, enig extra risico lopen op latere medische problemen als deze doelgroep wordt vergeleken met een qua goede gezondheidssituatie zelfde groep personen¹⁰⁻¹³.
8. In een artikel in de JAMA (Journal of the American Medical Association) maken Muzaale en medewerkers een schatting van het risico op nierfalen gedurende het hele leven. Bij levende nierdonoren wordt geschat dat bij 90 op de 10.000 donoren later nierfalen kan optreden, terwijl bij een vergelijkbare, even gezonde groep dat 14 keer per 10.000 mensen kan plaats vinden. Let wel, het aantal van 90 is dus een schatting!
9. Bij vergelijking met de gehele bevolking, met een gemiddelde gezondheid, is die kans op nierfalen 326 keer op 10.000 personen. Daarmee vergeleken scoort de levende nierdonor nog steeds heel goed. Zoals al eerder opgemerkt, komt dit door de goede gezondheid van de levende donor voor donatie.
10. Naast het artikel in JAMA is er een Noorse studie¹⁰ die vergelijkbare maar net weer andere cijfers laat zien (zie grafiek in bijlage). De Noorse studie betrof alleen donoren die familiair gerelateerd waren aan de nierpatiënt. Beide artikelen hebben tot diverse reacties geleid. De schatting van het risico op nierfalen bij levende donatie wordt of te hoog of te

laag gevonden^{14-19 20;21}. De eindconclusie is dat er een verhoogd risico op nierfalen is voor de levende donor, maar dat het risico beperkt is.

11. De belangrijkste risico's van een nierdonatie op langere termijn zijn wat minder dramatisch dan nierfalen en beperken zich tot een verhoogd risico op hoge bloeddruk^{10;22} en eiwit in de urine. Het eiwit in de urine treedt meestal kort na donatie op en wordt na verloop van tijd niet erger. Het risico op hart -en vaatziekten lijkt niet toe te nemen^{10;23}.
12. De levende nierdonor is meestal goed op de hoogte van zijn mogelijke extra medische risico's, en blijkt het risico tijdens de operatie acceptabel te vinden²⁴. De donor heeft dat over voor zijn ernstig zieke familielid c.q. vriend c.q. onbekende. Dit is een afweging tussen een direct risico bij de zieke nierpatiënt en een beperkt risico voor de levende donor²⁵.

Gevolgen oudere levende en postmortale donoren

Een volgende vraag is of de voorgaande bevindingen ook voor oudere levende nierdonoren gelden. Door de ouderdom kan immers hun totale gezondheid of die van de transplanteerbare nier minder zijn geworden. Dit roept ook vragen op over de bruikbaarheid van oudere postmortale donoren. Hierover is bij het literatuuronderzoek het volgende signaleerd:

1. Door verruiming van de acceptatiecriteria kunnen meer ouderen postmortale donor zijn, vooral voor andere ouderen. Het [Eurotransplant Senioren Programma](#), ook wel bekend als 'oud voor oud' is daar een voorbeeld van.
2. Bij levende donoren is er geen duidelijk verband gevonden tussen een hogere leeftijd en een kortere transplantaatoverleving bij de ontvanger^{26;27} met uitzondering van jonge ontvangers (tussen de 18 en 39 jaar)²⁸. Bij deze jonge groep ontvangers kan een nier van een oudere levende donor wel een nadeel zijn omdat de nier langer moet meegaan dan dat de donor normaal gesproken leeft.
3. Er bestaan bij de oudere levende donor - in vergelijking met jongere levende donoren - geen verschillen in nierfunctie na de operatie. De conclusie is dat levende nierdonatie veilig is voor oudere donoren²⁹.
4. Door de vergrijzing zal er een toename van nierfalen optreden, maar ook is er een toename van potentiële, vooral postmortale, nierdonoren.
5. Er zijn volgens de NTS-cijfers 2013 in verhouding relatief weinig oudere (≥ 65 jr) postmortale nierdonoren (19%) ten opzichte van de oudere (≥ 65 jr) ontvangers (30%).
6. Voor oudere (≥ 65 jr) levende donoren bestaat er ten opzichte van jongere levende donoren een relatief geringer risico op later nierfalen, dit omdat hun resterende levensverwachting korter is.

Het voorgaande leidt tot de volgende aandachtspunten na donatie:

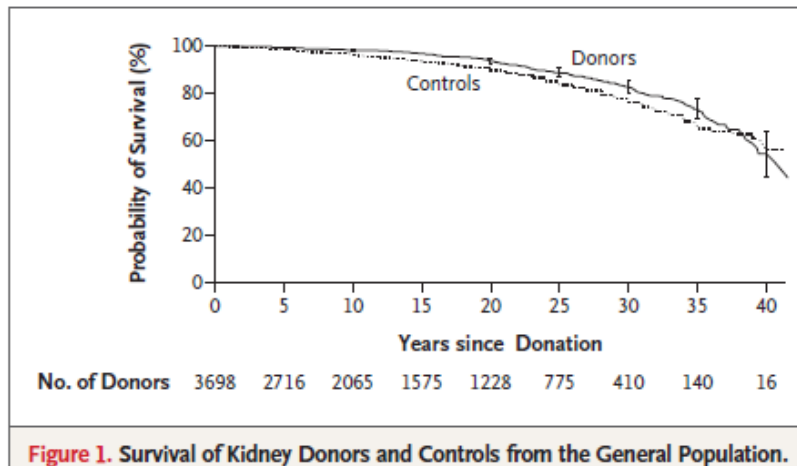
- a) Een voortdurende jaarlijkse medische controle voor levende donoren vooral op de langere termijn. Met name als de levende donatie binnen de familie heeft plaatsgevonden, want er zijn indicaties dat het latere nierfalen bij de levende donor deels een erfelijke kwestie kan zijn. De medische controle zal dan vooral gericht moeten zijn op factoren die het risico op nierfalen vergroten en die te behandelen zijn, zoals hoge bloeddruk. Behandeling met ACE-remmers en angiotensine receptorblokkers zijn eerste keus³⁰. *(De NTS brengt de noodzaak van levenslange medische controle onder de aandacht van betrokken zorgverleners en donoren).*

- b) Hoewel dieetadvies om nierfunctie te beschermen aan voortdurende verandering en discussies onderhevig is³¹, lijkt het op dit moment verstandig om aan de nierdonor te adviseren om de zoutbelasting (= natriumbelasting) te beperken en wellicht om de kaliuminname (= veel groente en fruit eten) hoog te houden³²⁻³⁴.
- c) Bekendheid geven aan de voorkeursbehandeling voor levende nierdonoren bij een eventuele latere benodigde postmortale orgaandonatie. *(Eurotransplant kent levende nierdonoren met eindstadium nierfalen 500 extra punten toe voor de wachtlijst postmortale orgaandonatie. Dat betekent dat men hoog op de wachtlijst komt.)*
- d) Vanwege, de overigens beperkte, risico's voor levende donoren en het tekort aan donororganen is de postmortale nierdonatie een volwaardig alternatief naast de levende nierdonatie. Het aantal postmortale donoren is helaas beperkt in vergelijking tot andere landen maar leidt nog altijd tot circa 47% van alle transplantaties. Inspanningen om het aantal postmortale donoren te vergroten, zoals invoering van het ADR-systeem, blijven nodig. *(Dit is een blijvend actiepunt van de NVN)*

Het voorgaande leidt tot de volgende extra aandachtspunten m.b.t. oudere nierdonoren:

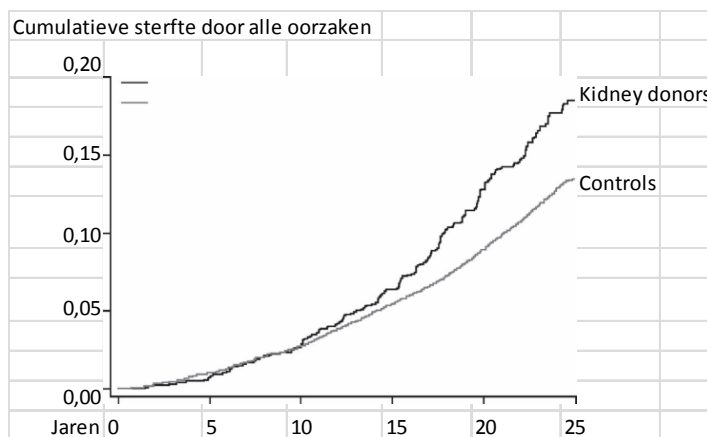
- a) Bij een tekort aan donornieren is het redelijk om bij oudere nierpatiënten een nier van een oudere donor te transplanteren. Met name met nieren van oudere levende donoren kunnen bij oudere ontvangers zeer acceptabele resultaten worden geboekt. Uit CBS-onderzoeken is gebleken dat de ouderen (70+) ondervertegenwoordigd zijn in het donorregister c.q. afwijzend staan t.o.v. orgaandonatie.¹
(De NVN dringt er bij de NTS en Eurotransplant op aan om hier in hun campagnes voor donorregistratie meer aandacht aan te besteden. Vergelijkbaar met de extra werving bij 18 jarigen kan ook bij het bereiken van de AOW-leeftijd extra informatie worden verstrekt over de mogelijkheden van zowel levende nierdonatie als over de aanmelding bij het donorregister zodat men wellicht na overlijden postmortale nierdonor kan worden. De NVN zal bij publicatie van dit artikel hier apart de aandacht op vestigen bij informatieverstrekking aan oudere levende potentiële nierdonoren.)

BIJLAGE 1



De bovenstaande figuur is gepubliceerd in 2009 in *the New England Journal of Medicine* met als auteurs Ibrahim et al.¹. Het is een weergave van het risico op overlijden dat levende nier-donoren lopen in vergelijking met de gewone bevolking. De conclusie is dat levende donoren gemiddeld langer leven dan niet-donoren. De verklaring daarvoor is dat donoren zo goed gescreend worden dat ze gemiddeld veel gezonder zijn de algemene bevolking.

In de onderstaande figuur, die gepubliceerd is in 2014 in *Kidney International* met als auteurs Mjoen et al., wordt de vergelijking van het risico op overlijden tussen levende donoren en een even gezonde groep van potentiële donoren gemaakt. Dan blijkt het risico op overlijden van levende donoren en een even gezonde mensen die niet gedoneerd hebben, toch wel wat groter. Let wel: de schaal in de bovenstaande en de onderstaande figuur is heel verschillend. De uitkomst van de studie van Mjoen¹⁰ en medewerkers (onderstaande figuur) en een vergelijkbare studie van Muzaale et al.¹¹ is dat levende donoren een klein extra risico op overlijden lopen ten opzichte van een even gezonde controlegroep. Dat risico op overlijden is nog altijd kleiner dan van de normale bevolking.



BIJLAGE 2

Uit cijfers van de NTS over de leeftijd van postmortale orgaandonoren blijkt dat vooral de groep ouderen (65 jaar en ouder) het sterkst is gestegen (meer dan verdubbeld) en inmiddels 23 procent van het totaal aantal postmortale orgaandonoren bedraagt, tegen 13 procent in 2010.

Leeftijd postmortale orgaandonoren										
Jaar	0-16 jaar	%	16-56 jaar	%	56-65 jaar	%	65+>65 jaar	%	Totaal	%
2010	7	3,2%	114	52,8%	67	31,0%	28	13,0%	216	100,0%
2011	5	2,3%	115	52,0%	60	27,1%	41	18,6%	221	100,0%
2012	4	1,6%	129	51,2%	66	26,2%	53	21,0%	252	100,0%
2013	4	1,6%	128	50,2%	71	27,8%	52	20,4%	255	100,0%
2014	11	4,1%	130	48,0%	68	25,1%	62	22,9%	271	100,0%
Bron: website NTS Donatie na Overlijden										

Door verruiming van de medische criteria voor orgaandonatie neemt het aandeel van ouderen in het aantal getransplanteerde organen toe. Het verdient aanbeveling de mogelijkheden om ook organen van oudere donoren te transplanteren naar deze groep van potentiële donoren te communiceren. Zoals uit onderstaande cijfers blijkt, bestaat daarvoor nog wel aanleiding.

Van de 4.05 mln. 60-plussers is 45.6% in het donorregister ingeschreven (1.85 mln.). Dit is een gemiddeld percentage t.o.v. de andere leeftijdsgroepen. Als we naar de toestemmingen kijken dan daalt het percentage van 26.2% voor de 50-60-jarigen naar 21.7% voor de 60-plussers. Als we kijken naar de groep die géén toestemming geeft, dan vallen de 65-plussers op als grootste groep. Dit wordt in onderstaande tabel duidelijk zichtbaar.

Man+Vrouw		1-1-2015	Donorregister		Donorregister Géén	
CBS	%	Leeftijd	Totaal	%	Toestemming	%
5.947.765	35,2%	0-30	839.308	14,4%	181.272	11,5%
2.014.741	11,9%	30-40	882.125	15,1%	223.955	14,2%
2.462.781	14,6%	40-50	1.100.379	18,8%	242.881	15,4%
2.421.570	14,3%	50-60	1.172.118	20,1%	276.917	17,6%
4.053.869	24,0%	60+	1.847.281	31,6%	648.093	41,2%
16.900.726	100,0%	Totaal	5.841.211	100,0%	1.573.118	100,0%

De 65-plussers zijn met 31.6% goed vertegenwoordigd in het donorregister, maar helaas zijn zij wel ook de grootste groep die geen toestemming geeft (41,2%). Uit de onderstaande tabel blijkt nogmaals dat de 65-plussers relatief vaak geen toestemming tot orgaandonatie geven.

Ten opzichte van het totale donorregister is een verschuiving van "beperkte toestemming" naar "geen toestemming" zichtbaar.

Donorregister				Donorregister 60+	
Totaal	%			%	Totaal
2.843.663	48,7%	Toestemming		47,7%	880.529
719.161	12,3%	Beperkte toestemming		6,1%	113.523
1.573.118	26,9%	Geen toestemming		35,1%	648.093
603.107	10,3%	Nabestaanden beslissen		9,8%	181.091
102.162	1,7%	Aangewezen beslist		1,3%	24.045
5.841.211	100,0%			100,0%	1.847.281

Reference List

- (1) Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009; 360(5):459-469. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0804883>
- (2) Delanaye P, Weekers L, Dubois BE, Cavalier E, Detry O, Squifflet JP et al. Outcome of the living kidney donor. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012; 27(1):41-50. <http://ndt.oxfordjournals.org/content/27/1/41.abstract>
- (3) Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA* 2010; 303(10):959-966. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.237>
- (4) de Fijter JW, Meinders AE. [Long live the kidney donor]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014; 158(0):A8180. <http://www.ntvg.nl/artikelen/lang-leve-de-nierdonor>
- (5) Wilson CH, Sanni A, Rix DA, Soomro NA. Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD006124.PM:22071829
- (6) Lafranca JA, Hagen SM, Dols LFC, Arends LR, Weimar W, IJzermans JNM et al. Systematic review and meta-analysis of the relation between body mass index and short-term donor outcome of laparoscopic donor nephrectomy. *Kidney Int* 2013; 83(5):931-939. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.485>
- (7) Ahmadi AR, Lafranca JA, Claessens LA, Imamdi RMS, IJzermans JNM, Betjes MGH et al. Shifting paradigms in eligibility criteria for live kidney donation: a systematic review. *Kidney Int* 2014. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.118>
- (8) Garg AX, Nevis IF, McArthur E, Sontrop JM, Koval JJ, Lam NN et al. Gestational Hypertension and Preeclampsia in Living Kidney Donors. *N Engl J Med* 2014. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1408932>
- (9) Taner T, Iqbal CW, Textor SC, Stegall MD, Ishitani MB. Compensatory Hypertrophy of the Remaining Kidney in Medically Complex Living Kidney Donors Over the Long Term. *Transplantation* 9000; Publish Ahead of Print. http://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/publishahead/Compensatory_Hypertrophy_of_the_Remaining_Kidney.98047.aspx
- (10) Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Oyen O et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2013. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.460>
- (11) Muzaale AD, Massie AB, Wang M. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014; 311(6):579-586. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.285141>
- (12) Gill JS, Tonelli M. Understanding rare adverse outcomes following living kidney donation. *JAMA* 2014; 311(6):577-579. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.285142>

- (13) Kasiske BL. Outcomes After Living Kidney Donation: What We Still Need to Know-and-Why. *American Journal of Kidney Diseases* 2014.[http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(14\)00738-0/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(14)00738-0/abstract)
- (14) Ross L, Thistlethwaite J, Jr. Outcomes after kidney donation. *JAMA* 2014; 312(1):94.<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.6111>
- (15) Kiberd B, Tennankore K. Kidney donation and risk of esrd. *JAMA* 2014; 312(1):93.<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.5518>
- (16) Matas AJ, Wadstrom J, Ibrahim HN. Kidney donation and risk of esrd. *JAMA* 2014; 312(1):92-93.<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.5515>
- (17) Niemi M, Mandelbrot DA. Kidney donation and risk of esrd. *JAMA* 2014; 312(1):92.<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.5521>
- (18) Muzaale AD, Massie AB, Segev DL. Kidney donation and risk of esrd – reply. *JAMA* 2014; 312(1):93-94.<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.5524>
- (19) Gill JS, Tonelli M. Outcomes after kidney donation – reply. *JAMA* 2014; 312(1):95-96.<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.6117>
- (20) Matas AJ, Woodle ES, Gaston RS, Forsythe JLR, Wadstrom J, Stegall MD. Kidney donors at increased risk[quest] Additional studies are needed. *Kidney Int* 2014; 86(3):650.<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.146>
- (21) Mjoen G, Hallan S, Dekker FW, Holdaas H. The Authors Reply. *Kidney Int* 2014; 86(3):650.<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.148>
- (22) Boudville N, Ramesh Prasad GV, Knoll G, Muirhead N, Thiessen-Philbrook H, Yang RC et al. Meta-Analysis: Risk for Hypertension in Living Kidney Donors. *Annals of Internal Medicine* 2006; 145(3):185-196.<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-145-3-200608010-00006>
- (23) Garg AX, Aizhan M, Anjie H, Joseph K, Ramesh Prasad GV, Greg K et al. Cardiovascular disease in kidney donors: matched cohort study. *BMJ* 2012; 344.<http://www.bmj.com/content/344/bmj.e1203.long>
- (24) Maple NH, Hadjianastassiou V, Jones R, Mamode N. Understanding risk in living donor nephrectomy. *Journal of Medical Ethics* 2010; 36(3):142-147.<http://jme.bmj.com/content/36/3/142.abstract>
- (25) Glotzer OS, Singh TP, Gallichio MH, Conti DJ, Siparsky NF. Long-Term Quality of Life After Living Kidney Donation. *Transplant Proc* 2013; 45(9):3225-3228.<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004113451300732X?showall=true>
- (26) Hourmant M, Lerat L, Karam G. Donation from old living donors: how safe is it? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; 28(8):2010-2014.<http://ndt.oxfordjournals.org/content/28/8/2010.abstract>

- (27) Knoll GA. Kidney Transplantation in the Older Adult. *American Journal of Kidney Diseases* 61(5):790-797. [http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(12\)01402-3/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(12)01402-3/abstract)
- (28) Chang P, Gill J, Dong J, Rose C, Yan H, Landsberg D et al. Living Donor Age and Kidney Allograft Half-Life: Implications for Living Donor Paired Exchange Programs. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012; 7(5):835-841. <http://cjasn.asnjournals.org/content/7/5/835.abstract>
- (29) Lionaki S, Kapsia H, Makropoulos I, Metsini A, Skalioti C, Gakiopoulou H et al. Kidney transplantation outcomes from expanded criteria donors, standard criteria donors or living donors older than 60 years. *Ren Fail* 2014; 36(4):526-533. <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2013.876348>
- (30) James PA, Oparil S, Carter BL. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (jnc 8). *JAMA* 2014; 311(5):507-520. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.284427>
- (31) Middleton JP, Leichner RW. Prescriptions for dietary sodium in patients with chronic kidney disease: how will this shake out[quest]. *Kidney Int* 2014; 86(3):457-459. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.124>
- (32) O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L et al. Urinary Sodium and Potassium Excretion, Mortality, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2014; 371(7):612-623. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1311889>
- (33) Oparil S. Low Sodium Intake IÇö Cardiovascular Health Benefit or Risk? *N Engl J Med* 2014; 371(7):677-679. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1407695>
- (34) Aaron KJ, Sanders PW. Role of Dietary Salt and Potassium Intake in Cardiovascular Health and Disease: A Review of the Evidence. *Mayo Clinic Proceedings* 88(9):987-995. [http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(13\)00463-1/abstract](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(13)00463-1/abstract)

ⁱ <http://www.cbs.nl/NR/rdonlyres/9A6FC7C5-D182-4E2A-BAEB->