

## Hyponatriëmie bij gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers: meldingen in 1992-2002

H.H. WIJNEN, F.M.E. VAN SCHENDEL, M.G.M. OLDE RIKKERT, C.S. VAN DER HOOFT EN E.P. VAN PUIJENBROEK

Hyponatriëmie is een frequent verschijnsel in ziekenhuizen en wordt gemeld bij 2,5% van alle opgenomen patiënten en bij 11% van een geriatrische ziekenhuispopulatie.<sup>1,2</sup> Het syndroom van 'inappropriate' anti-diuretisch hormoon (ADH)-secretie (SIADH) is een belangrijk pathofysiologisch mechanisme voor het ontstaan van hyponatriëmie bij ouderen.<sup>1</sup> SIADH kenmerkt zich door een overmatige afgifte van ADH, waardoor een verminderde vrij-waterexcretie ontstaat bij een normale natriumuitscheiding, resulterend in hyponatriëmie.<sup>3</sup> SIADH kent vele oorzaken met als belangrijkste groepen: cerebrale ziekten, pulmonale aandoeningen en medicatie.<sup>3</sup> Tot de geneesmiddelen die waarschijnlijk een SIADH kunnen induceren, behoren onder andere orale antidiabetica, cytostatica, analgetica en antipsychotica. Hoewel het exacte pathofysiologische mechanisme niet bekend is, wordt verondersteld dat door een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) geïnduceerde hyponatriëmie ook een vorm van SIADH is.<sup>4,5</sup>

De laatste tien jaar zijn in Groot-Brittannië en Noord-Amerika series van gevalsbeschrijvingen gepubliceerd over hyponatriëmie bij SSRI-gebruik.<sup>4,5</sup> Hierin was het merendeel van deze patiënten ouder dan 65 jaar en van het vrouwelijke geslacht.<sup>4,5</sup>

In Nederland is in beperkte mate onderzoek gepubliceerd over hyponatriëmie bij SSRI-gebruik. In een Nederlandse patiënt-controlestudie werd de relatie tussen het gebruik van serotonerge antidepressiva en hyponatriëmie bevestigd.<sup>6</sup> Een andere studie van diezelfde onderzoeksgroep wees leeftijd en diureticagebruik als risicofactoren aan voor hyponatriëmie bij SSRI-gebruik.<sup>7</sup> In dit tijdschrift werden 8 patiënten met hyponatriëmie tijdens SSRI-gebruik gemeld, waarbij nadere details ontbraken.<sup>8</sup> Ook verscheen in dit tijdschrift in

### SAMENVATTING

**Doel.** Beschrijven van meldingen van hyponatriëmie bij gebruik van een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ).

**Opzet.** Descriptief onderzoek.

**Methode.** Meldingen van hyponatriëmie bij SSRI-gebruik in de periode 1 januari 1992-1 juli 2002 aan Lareb en IGZ werden beschreven aan de hand van symptomen, comediatie en comorbiditeit.

**Resultaten.** 42 ziektebeschrijvingen werden gerapporteerd, waarvan 38 (90%) bij vrouwen en 21 (50%) bij het gelijktijdig gebruik van een SSRI en een diureticum. De gemiddelde leeftijd was 74 jaar (uitersten: 30-91). De gemiddelde natriumdalwaarde was 115 mmol/l (uitersten: 97-132). De belangrijkste symptomen waren bewustzijnsdaling, verwardheid, vallen, misselijkheid en braken. Er overleden 3 patiënten (7%) in de periode van de gerapporteerde geneesmiddelenbijwerking. 27 patiënten (64%) waren opgenomen in een algemeen ziekenhuis, van wie 4 (10%) op de Intensive Care.

**Conclusie.** De meldingen van hyponatriëmie bij SSRI-gebruik gingen gepaard met belangrijke morbiditeit en aanzienlijke sterfte. De belangrijke morbiditeit en sterfte in deze studie en het sterk toenemende gebruik van SSRI's maken inzicht in de daadwerkelijke incidentie en ernst van SSRI-geïnduceerde hyponatriëmie wenselijk.

2002 een artikel over hyponatriëmie bij gebruik van thiazidediuretica en andere geneesmiddelen, waaronder SSRI's.<sup>9</sup> In dit kader werd reeds gewezen op de meerwaarde van de thiazideprovocatiestudie om de oorzakelijke relatie van hyponatriëmie en diureticumgebruik aan te tonen.<sup>10</sup>

Vanwege een verdubbeling van het SSRI-gebruik tussen 1996 en 2001 is het van belang om inzicht te hebben in de ernst en de frequentie van de bijwerkingen van deze geneesmiddelen.<sup>11</sup> Daarom beoogt dit artikel een systematische beschrijving te geven van hyponatriëmie bij SSRI-gebruik met behulp van meldingen aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (sinds 1996 het centrum om bijwerkingen van geregistreerde geneesmiddelen te melden) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Deze meldingen aan Lareb en IGZ zijn ook na opvragen van aanvullende informatie soms onvolledig. Vanwege deze soms ontbrekende patiënteninformatie wordt in dit artikel gesproken over 'hyponatriëmie bij SSRI-gebruik', omdat andere oorzaken van hyponatriëmie niet altijd waren uitgesloten.

Alysis Groep, locatie Rijnstate Ziekenhuis, afd. Klinische Geriatrie, Postbus 9555, 6800 TA Arnhem.

Hr.H.H. Wijnen, klinisch geriater.

Medisch Centrum VieCuri, afd. Klinische Geriatrie, Venlo.

Hr.F.M.E. van Schendel, klinisch geriater.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Klinische Geriatrie, Nijmegen.

Hr.prof.dr.M.G.M. Olde Rikkert, klinisch geriater.

Inspectie voor de Gezondheidszorg, sectie Geneesmiddelenbewaking, Den Haag.

Hr.C.S. van der Hooft, arts/adjunct-inspecteur Geneesmiddelenbewaking.

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

Hr.dr.E.P. van Puijenbroek, huisarts/hoofd afd. Analyse.

Correspondentieadres: hr.H.H. Wijnen (hwijnen@alysisgroep.nl).

## METHODE

Uit de periode 1 januari 1992-1 juli 2002 werden alle meldingen van hyponatriëmie tijdens SSRI-gebruik bij Lareb en de IGZ nader geanalyseerd. Meldingen werden in de analyse meegenomen, indien ze in de database van Lareb en IGZ waren geclassificeerd als hyponatriëmie of SIADH ten gevolge van SSRI-gebruik. Van alle meldingen werden de volgende gegevens verzameld: herkomst melding, soort SSRI, leeftijd, geslacht, comorbiditeit, comedicaatie, symptomen, laagste serumnatriumconcentratie, urine-osmolaliteit, aantal dagen tot ontstaan van de hyponatriëmie na start van het SSRI-gebruik, aantal dagen tot herstel van de serumnatriumconcentratie na staken van het gebruik van de SSRI, beloop en sterfte.

De mate van oorzakelijk verband tussen geneesmiddel en vermoedelijke bijwerking werd bepaald met behulp van een algoritme, dat eerder in dit tijdschrift beschreven is.<sup>12</sup> De mate van volledigheid van de meldingen werd bepaald aan de hand van het percentage meldingen waarin symptomen, comedicaatie en comorbiditeit beschreven waren.

## RESULTATEN

In totaal waren in 10,5 jaar 42 gevallen van hyponatriëmie bij SSRI-gebruik in Nederland gemeld. Bij Lareb waren 23 gevallen gemeld en bij de IGZ 19.

De belangrijkste kenmerken van de meldingen zijn beschreven in de tabel. 38 meldingen (90%) betroffen vrouwelijke patiënten. De gemiddelde leeftijd bedroeg 74 jaar (uitersten: 30-91). Er hadden 33 meldingen (79%) betrekking op patiënten ouder dan 65 jaar. De dalwaarde van de serumnatriumconcentratie was gemiddeld 115 mmol/l (uitersten: 97-132). In 9 gevallen was de serumnatriumconcentratie bij Lareb of IGZ niet bekend. De meeste meldingen betroffen de SSRI's paroxetine (52%) en fluoxetine (29%).

De tijd tussen het eerste gebruik van de SSRI en de waarneming van de hyponatriëmie bedroeg gemiddeld 17 dagen (SD: 16; uitersten: 1-48). De gemiddelde tijd van ontstaan van hyponatriëmie tot normalisatie van de serumnatriumconcentratie bedroeg 13 dagen (SD: 10; uitersten: 2-42). De belangrijkste symptomen waren bewustzijnsdaling (64%), verwardheid (44%), vallen/spierzwakte (40%), misselijkheid/braken (36%) en convulsies (16%). Bij 17 (40%) meldingen waren de symptomen onbekend. Bij 16 meldingen (38%) was er volgens de melder een levensbedreigende situatie.

Bij de comedicaatie was in 21 gevallen (50%) gebruik van een diureticum. In 6 gevallen (14%) was niet bekend of diuretica werden gebruikt. Het diureticumgebruik bestond in 17 gevallen (81%) uit thiazidediuretica. Er was geen verschil in de gemiddelde natriumdalwaarde bij de meldingen met of zonder gelijktijdig thiazidegebruik. Bij 16 meldingen waren er andere geneesmiddelen gebruikt die in zeldzame gevallen ook hyponatriëmie zouden kunnen veroorzaken. Het betrof (aantal meldingen tussen haakjes): sulfonylureumderivaten (3), protonpompremmers (3), ACE-remmers (4), NSAID's (2), calciumantagonisten (1) en  $\beta$ -blokkers (7). Hierbij

Kenmerken van de 42 casussen van hyponatriëmie door gebruik van een serotonineheropnameremmer (SSRI) die zijn gemeld bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb en de Inspectie voor de Gezondheidszorg, 1 januari 1992-1 juli 2002

kenmerken	aantal (%)
geslacht	
man	4 (10)
vrouw	38 (90)
leeftijd	
> 65 jaar	33 (79)
≤ 65 jaar	9 (21)
type SSRI	
citalopram	4 (10)
fluoxetine	12 (29)
fluvoxamine	3 (7)
paroxetine	22 (52)
sertraline	1 (2)
laboratoriumgegevens	
serumnatriumconcentratie bekend	33 (79)
urine-osmolaliteit bekend	11 (26)
beloop	
tijd tussen het eerste gebruik van de SSRI en de waarneming van de hyponatriëmie bekend	31 (74)
hersteltijd bekend	19 (45)
herstel van serumnatriumconcentratie na staken SSRI*	18 (43)
setting	
Intensive Care	4 (10)
algemeen ziekenhuis	23 (54)
psychiatrisch ziekenhuis	4 (10)
verpleeghuis	3 (7)
huisarts	2 (5)
onbekend	6 (14)
symptomen	
bekend	25 (60)
verwardheid	11 (44)*
verlaagd bewustzijn	16 (64)*
vallen/spierzwakte	10 (40)*
misselijk/braken	9 (36)*
insulten	4 (16)*
sterfte	3 (7)
comedicaatie	
benzodiazepinen	17 (40)
diuretica	21 (50)

\*Het percentage is bepaald ten opzichte van het aantal patiënten van wie de symptomen waren beschreven.

bestond geen relatie tussen start van deze medicatie en het ontstaan van de hyponatriëmie. Drie patiënten (7%) overleden in de periode van de geneesmiddelenbijwerking, van wie 1 patiënt na aspiratie. De doodsoorzaak van de twee andere patiënten was niet bekend. Er was geen relatie tussen sterfte en serumnatriumdalwaarde. 27 van de 42 meldingen (64%) betroffen patiënten voor wie opname in een algemeen ziekenhuis noodzakelijk was, inclusief 4 opnamen (10%) op de Intensive Care.

De klinische symptomen waren in 25 (60%) ziektegeschiedenissen vermeld, comedicaatie in 34 (81%) en comorbiditeit in 25 (60%). De causaliteit volgens het gebruikte algoritme was in 9 ziektegevallen (22%) niet te classificeren vanwege ontbrekende gegevens. Van 3 (7%) gevallen werd de mate van causaliteit als onwaarschijnlijk geclassificeerd. Van de overige gevallen werd het oorzakelijk verband als 'mogelijk' geclassificeerd in 11 (26%) meldingen, als 'mogelijk tot waarschijnlijk' in 13 (31%) en als 'waarschijnlijk' in 6 (14%).

## BESCHOUWING

Per jaar ontvangt Lareb circa 4000 meldingen van uiteenlopende bijwerkingen van tal van geneesmiddelen. Het in absolute zin geringe aantal meldingen van hyponatriëmie tijdens SSRI-gebruik (gemiddeld 4 per jaar) wordt waarschijnlijk verklaard door de relatieve onderreportage, die inherent is aan ieder vrijwillig meldingssysteem. Volgens de databank van Lareb hangt het gebruik van SSRI's echter veel sterker samen met hyponatriëmie (23 van de 1723 meldingen; 1,3%) dan dat van andere geneesmiddelen (35 van de 27.093 meldingen; 0,1%). De hiervoor berekende oddsratio, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, bedraagt 15,5 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 9,0-26,7). De literatuur over de incidentie van hyponatriëmie bij SSRI-gebruik is schaars en betreft vooral retrospectieve studies met een gering aantal patiënten. In één grotere retrospectieve studie bij 845 patiënten met fluoxetine- of paroxetinegebruik was de incidentie van hyponatriëmie 5 per 1000 behandelde patiënten per jaar.<sup>13</sup>

De helft van de meldingen in absolute zin betroffen hyponatriëmie bij gebruik van paroxetine, hetgeen waarschijnlijk te verklaren is door het grote marktaandeel van paroxetine in Nederland (46% van het totale SSRI-gebruik in 2001).<sup>11</sup>

De beschreven morbiditeit van de gemelde patiënten resulteerde frequent in ziekenhuisopnamen en incidentieel in het overlijden van patiënten. Welke rol de hyponatriëmie bij het overlijden van deze patiënten speelde, is echter onduidelijk. De meldingen geven hier vermoedelijk een vertekend beeld, omdat gevallen van hyponatriëmie tijdens SSRI-gebruik met ernstige of dodelijke afloop waarschijnlijk eerder gemeld zullen worden.

Het hoge percentage meldingen van vrouwelijke patiënten is waarschijnlijk vooral een gevolg van een veel hoger SSRI-gebruik door vrouwen.<sup>11</sup> Verder komen de karakteristieken van de beschreven patiënten grotendeels overeen met bevindingen uit eerdere studies over hyponatriëmie en SSRI-gebruik: ouderen en diuretica-gebruikers lopen een verhoogd risico.<sup>4,5,7</sup>

De beschreven meldingen suggereren dat met name gebruikers van thiazidediuretica risico lopen, vanwege het grote aandeel van thiazidediuretica (81%) bij de meldingen van hyponatriëmie met gelijktijdig SSRI- en diureticumgebruik. Dit is niet te verklaren door het marktaandeel van thiazidediuretica bij gelijktijdig SSRI- en diureticumgebruik in Nederland, dat 34% bedroeg (bron: Genees- en hulpmiddelen Informatieproject, College voor zorgverzekeringen, te Diemen). Gezien de aanwezige tijdsrelatie tussen starten van de SSRI en het ontstaan van hyponatriëmie is een uitsluitend door een thiazidediureticum veroorzaakte hyponatriëmie bij de meeste meldingen onwaarschijnlijk. Ons inziens dient bij patiënten ouder dan 65 jaar en gelijktijdig diureticumgebruik in de eerste weken na de start met een SSRI controle van de serumnatriumconcentratie plaats te vinden, met name als het gaat om een thiazidediureticum.

Bij hyponatriëmie tijdens gebruik van een SSRI dient de diagnose 'SSRI-geïnduceerde hyponatriëmie' overwogen te worden, indien voldaan wordt aan de criteria

voor een SIADH zonder andere aanwijsbare oorzaak voor hyponatriëmie. Indien een temporele relatie bestaat tussen het SSRI-gebruik en de serumconcentratie natrium, onderstreept dit de diagnose.

Hyponatriëmie door SSRI's is gezien de beschreven morbiditeit en sterfte klinisch relevant. Vanwege het sterk toenemende gebruik van SSRI's in de laatste jaren, de beschreven morbiditeit en sterfte van de geneesmiddelenbijwerking en de genoemde onderrapportage van de meldingen is het belangrijk om meer inzicht te krijgen in de incidentie en de pathofysiologie van dit fenomeen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

## ABSTRACT

*Hyponatraemia due to selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs); reports in the Netherlands for the period 1992-2002*

*Objective.* To describe the reports of serotonin re-uptake inhibitor (SSRI)-induced hyponatraemia that were sent to the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb and the Inspectorate for Health Care.

*Design.* Descriptive study.

*Method.* Reports of SSRI-induced hyponatraemia received by Lareb and the Inspectorate for Health Care during the period 1 January 1992 to 1 July 2002 were described on the basis of symptoms, co-medication and comorbidity.

*Results.* A total of 42 cases were reported, 38 (90%) of which concerned women and 21 (50%) of which concerned the concomitant use of SSRIs and diuretics. The mean age was 74 years (range: 30-91). The mean serum sodium concentration was 115 mmol/l (range: 97-132). The most important symptoms were reduced consciousness, confusion, falls, nausea and vomiting. 3 patients (7%) died in the period of the reported adverse drug reaction and 27 patients (64%) were hospitalised, of which 4 (10%) to the intensive care unit.

*Conclusion.* These reports of suspected SSRI-induced hyponatraemia were attended with significant morbidity and substantial mortality. The considerable morbidity and substantial mortality in combination with the increasing use of SSRIs necessitates a clarification of the actual incidence and severity of SSRI-induced hyponatraemia.

## LITERATUUR

- 1 Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985;102:164-8.
- 2 Sunderam SG, Mankikar GD. Hyponatremia in the elderly. *Age Ageing* 1983;12:77-80.
- 3 Rose BD. *Clinical physiology of acid base and electrolyte disorders*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 658-9.
- 4 Kirchner V, Silver LE, Kelly CA. Selective serotonin reuptake inhibitors and hyponatraemia: review and proposed mechanisms in the elderly. *J Psychopharmacol* 1998;12:396-400.
- 5 Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *CMAJ* 1996;155:519-27.
- 6 Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Egberts AC. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:143-8.
- 7 Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Akker VG van den, Hodiamont PP, Goldschmidt HM, et al. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:363-9.

- <sup>8</sup> Ermen AMC van, Ottervanger JP, Roisin T, Kurz X, Stricker BHCh. Meldingen van vermoedelijke bijwerkingen van selectieve serotonine-heropnameremmers in België en Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:1817-20.
- <sup>9</sup> Kalksma R, Leemhuis MP. Hyponatriëmie bij gebruik van thiazide-diuretica: let op combinaties van geneesmiddelen die dit effect versterken. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:1521-5.
- <sup>10</sup> Wijnen H, Mesker P, Olde Rikkert M. Hyponatriëmie bij gebruik van thiazidediuretica: let op combinaties van geneesmiddelen die dit effect versterken. Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:2109.

- <sup>11</sup> Genees- en hulpmiddeleninformatieproject (GIP). Gebruik van anti-depressiva 1996-2001. GIP-signaal 2003. Nr 4. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2003.
- <sup>12</sup> Stricker BHCh. Bijwerkingen van geneesmiddelen: de causaliteitsbeoordeling. Ned Tijdschr Geneesk 1989;133:275-80.
- <sup>13</sup> Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. Br J Clin Pharmacol 1999;47:211-7.

Aanvaard op 16 juni 2004

## Proefbehandeling met protonpompremmers ongeschikt als test voor gastro-oesofageale refluxziekte; een meta-analyse van de diagnostische-testeigenschappen\*

M.E.NUMANS, J.LAU, N.J.DE WIT EN P.A.BONIS

In toenemende mate worden patiënten met refluxklachten direct behandeld met protonpompremmers.<sup>1,2</sup> In richtlijnen wordt succesvolle proefbehandeling de laatste jaren beschouwd als een afdoende onderbouwing voor de diagnose 'gastro-oesofageale refluxziekte'.<sup>1</sup> Hoewel klinisch aantrekkelijk, is deze diagnostische test tot nu toe niet degelijk onderbouwd. Gepubliceerde studies laten wisselende testeigenschappen zien, vastgesteld met verschillende doses en duur van de behandeling in verschillende populaties, en variatie in de gebruikte definitie van refluxziekte.<sup>3-6</sup> Met name voor de eerste lijn is het van belang dat er meer inzicht ontstaat in de diagnostische waarde van proefbehandeling met protonpompremmers, vooral gezien de klinische en economische gevolgen.

De symptomen van refluxziekte kunnen onder meer lijken op die bij dyspepsie, galstenen en ulcuslijden of samenhangen met al dan niet tijdelijke en/of functionele maag-darmproblemen. Een fout-positieve diagnose 'refluxziekte' leidt ten onrechte tot een langdurige behandeling met protonpompremmers en hoge kosten, of tot het missen van de aandoening peptisch ulcuslijden, dat naar de huidige inzichten anders moet worden behandeld. Fout-negatieve diagnoses leiden tot miskenning van een aandoening met belangrijke consequenties voor het lichamelijke welbevinden.

\*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *Annals of Internal Medicine* (2004;140:518-27) met als titel 'Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease; a meta-analysis of diagnostic test characteristics'.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Postbus 85060, 3808 AB Utrecht.  
Hr.dr.M.E.Numans (tevens: Center for Clinical Evidence Synthesis, Tufts-New England Medical Center, Boston, Mass., Verenigde Staten) en hr.dr.N.J.de Wit, huisartsen.  
Center for Clinical Evidence Synthesis, Tufts-New England Medical Center, Boston, Mass., Verenigde Staten.  
Hr.prof.J.Lau, internist/methodoloog; hr.P.A.Bonis, gastro-enteroloog.  
Correspondentieadres: hr.dr.M.E.Numans (m.e.numans@med.uu.nl).

### SAMENVATTING

**Doel.** Bepalen van de waarde van een succesvolle proefbehandeling met protonpompremmers als diagnostische test voor refluxziekte.

**Opzet.** Systematische review en meta-analyse.

**Methode.** Uit studies waarin het effect van 1-4 weken proefbehandeling met een protonpompremmer kon worden gerelateerd aan meting van afwijkende 24-uurs-pH-waarden, gastroscopie en/of diagnostische vragenlijsten, werden sensitiviteit en specificiteit van de proefbehandeling berekend. De resultaten werden samengevat in een ROC-curve en gecombineerde testeigenschappen.

**Resultaten.** Het aannemelijkheidsquotiënt van de diagnose 'refluxziekte', vastgesteld met 24-uurs-pH-meting, op basis van een succesvolle proefbehandeling liep uiteen van 1,63 tot 1,87. De uit de verschillende studies gecombineerde waarden van sensitiviteit en specificiteit bedroegen 0,78 (95%-BI: 0,66-0,86), respectievelijk 0,54 (0,44-0,65). Bij de andere referentietests waren deze waarden lager.

**Conclusie.** Hoewel het effect van verschillen in dosering en duur op de testeigenschappen niet exact kon worden vastgesteld, biedt een succesvolle proefbehandeling met protonpompremmers onvoldoende zekerheid over de diagnose 'refluxziekte'.

Het doel van de hier beschreven studie is de diagnostische-testeigenschappen van proefbehandeling met protonpompremmers voor de diagnose 'refluxziekte' beter in beeld te krijgen. Daartoe verrichtten wij een meta-analyse met gegevens uit studies waarin het effect van proefbehandeling wordt vergeleken met andere objectieve maatstaven voor refluxziekte.

### METHODE

**Literatuurgegevens.** Gastro-oesofageale refluxziekte wordt gedefinieerd aan de hand van klachten, al of niet gecombineerd met objectieve afwijkingen in de oesofagus.<sup>1</sup> In de eerste lijn wordt een proefbehandeling als diagnostische test overwogen bij patiënten die zijn geselecteerd op basis van hun klachtenpatroon en voor-