

Aus dem Institut für Allgemeinmedizin der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Wilm

**Häufigkeit eines Laktasemangels bei
Patienten mit bisher ungeklärten
chronischen abdominellen
Beschwerden in Hausarztpraxen sowie
der Effekt einer laktosefreien Diät**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ruth Jutta Magiera
(2016)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Heinz-Harald Abholz

Zweitgutachter: Prof. Dr. Thomas Hohlfeld

Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

- Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift:

Magiera R, Schürer-Maly CC, Mortsiefer A, Abholz HH, Maly FE, Pentzek M. Are there Differences between Patients with and without the Homozygous -13910CC Genetic Variant in the MCM-6 Gene Upstream from the Lactase Gene? - A Non-Randomised, Two Armed Intervention Study without Control Group. *Clinical Laboratory* **2014**;60:1617-1625

Magiera R, Abholz H-H, Schürer-Maly CC, Pentzek M. Ist eine laktosereduzierte Diät für Patienten mit einer organisch nicht erklärten Darmstörung geeignet? *Z Allg Med* 2016; 92 (10): 390-396

- Konferenzbeiträge

Magiera R, Pentzek M, Abholz HH, Maly FE, Schürer-Maly CC. Laktoseintoleranz in der Allgemeinmedizin. Molekulare Diagnostik, Symposium der Universität Zürich, 8.-9.3.2012, Zürich
(eingeladener Vortrag)

Magiera R, Schürer-Maly CC, Abholz HH, Pentzek M (2011). Übersehene Laktoseintoleranz und Effekt einer laktosefreien Diät: eine Untersuchung in Hausarztpraxen.

45. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Salzburg

(Poster, prämiert mit 1. Posterpreis)

Zusammenfassung

Einleitung: Chronische abdominelle Beschwerden (CAB) stellen ein häufiges Problem in der Hausarztpraxis dar. Eine Diagnose wird oft spät, oder gar nicht gestellt. Der Gentest auf die Mutation -13910CC im Laktase-Gen MCM-6 (LI⁺) ist ein sensitives Instrument zum Nachweis einer Veranlagung zu einer Laktoseintoleranz (LIT). Die Kombination aus Gentest und Besserung der Beschwerden durch eine laktosefreie Diät (LFD) stellt ein zielführendes Vorgehen bei Patienten mit CAB unklarer Genese dar um eine LIT nachzuweisen. **Fragestellung:** Wie häufig ist eine Prädisposition zur LIT in der Hausarztpraxis bei Patienten mit CAB und keiner definitiven Diagnose vorhanden? Wie sprechen die Patienten mit LIT auf eine spezifische Diät an? Ist der Erfolg einer spezifischen Therapie bei LIT überhaupt ein Beweis für seine Ursächlichkeit? Welcher diagnostische Aufwand wurde bei diesen Patienten betrieben? **Methoden:** Aus 25 Hausarztpraxen im Raum Düsseldorf wurden Patienten mit seit mindestens vier Quartalen unklaren CAB rekrutiert. Bei allen Patienten wurde ein MCM-6 Gentest durchgeführt. Anhand des Gentestergebnisses wurden die Patienten in zwei Gruppen (LI⁺/LI) eingeordnet. Alle Patienten wurden angehalten, über acht Wochen eine LFD einzuhalten und insgesamt drei standardisierte Fragebögen (GIQLI) an drei Zeitpunkten zu beantworten. Die erreichten *Scores* wurden zwischen beiden Gruppen und den jeweiligen Messzeitpunkten verglichen. **Ergebnisse:** Unter 210 Patienten waren 29,5 Prozent genetisch prädisponiert für eine LIT. 139 Patienten beantworteten alle drei Fragebögen und wurden in die Analyse eingeschlossen: LI⁺: n=46 und LI: n=93. Alle Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg ($p < 0,001$) des GIQLI-*Scores* in der untersuchten Zeit. Dabei gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten. **Diskussion:** 29,5 Prozent der Patienten hatten einen genetischen Laktasemangel, von denen sich 74 Prozent durch die Diät verbesserten. Die LFD zeigte einen unspezifischen, positiven Effekt bei Patienten mit unklaren CAB. Ein Placebo-Effekt ist aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe ohne Diät nicht auszuschließen, scheint jedoch zu einer Besserung der Beschwerden zu führen. **Ausblick:** Bei unklaren CAB sollte frühzeitig eine Laktoseintoleranz in Betracht gezogen werden. Durch kontrollierte Studien sollte der Effekt einer LFD bei ungeklärten CAB untersucht werden. Bei identischen Ergebnissen erscheint es sinnvoll, den Effekt einer LFD bei CAB als eine Therapiemaßnahme auszutesten, um so auch Kosten und Leid zu minimieren.

Abkürzungen

ANOVA *Analysis of variance*

EDTA Ethylendiamintetraessigsäure

DNA *Deoxyribonucleic acid*

GIQLI *Gastrointestinal Quality of Life*

LCT Laktasegen

LIT Laktoseintoleranz

LI⁺ Genetisch positiver Träger mit Disposition für Laktoseintoleranz

LI⁻ Genetisch negativer Träger ohne Disposition für Laktoseintoleranz

MCM-6 *Mini-chromosome maintenance protein complex*

PPM *Parts per million*

SPSS *Statistical Program for Social Sciences*

T0 Zeitpunkt vor Intervention

T1 Zeitpunkt nach 4 Wochen Diät

T2 Zeitpunkt nach 8 Wochen Diät

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit, wurde für Personen nur die männliche Form verwendet.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	FRAGESTELLUNGEN	4
3	HINTERGRUNDINFORMATIONEN	5
3.1	DEFINITIONEN	5
3.2	TESTUNG AUF LAKTASEMANGEL/LAKTOSEINTOLERANZ	7
3.3	EPIDEMIOLOGIE.....	9
3.4	DIFFERENTIALDIAGNOSTISCH ANDERE ERKRANKUNGEN	11
3.5	UNTERSUCHUNGSINSTRUMENTARIUM FÜR SYMPTOMVERBESSERUNG.....	11
4	UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV UND METHODEN	13
4.1	STUDIENTYP	13
4.2	STUDIENGRÖÖE	13
4.3	PRAXISREKRUTIERUNG	14
4.4	PATIENTENREKRUTIERUNG	15
4.5	PATIENTENBEFRAGUNG.....	18
4.6	FRAGEBOGEN	18
4.7	GENTEST	19
4.8	DIÄT.....	20
4.9	VERLAUFSBEOBACHTUNG.....	20
4.10	EVALUATION UND AUSWERTUNG (STATISTIK)	21
4.11	KOSTEN	21
4.12	ETHIK	22
4.13	ABLAUFPLAN.....	23
5	ERGEBNISSE	24
5.1	HAUSARZTPRAXEN.....	25
5.2	PATIENTEN.....	26
5.2.1	<i>Patientendaten</i>	26
5.2.2	<i>Prävalenz der genetischen Veranlagung für Laktoseintoleranz</i>	28
5.2.3	<i>Ausgeschlossene Patienten</i>	29
5.2.4	<i>Studienteilnehmer</i>	30
5.3	DIÄT.....	30
5.3.1	<i>Diätcompliance</i>	30
5.3.2	<i>Effekt der Diät</i>	31
5.3.3	<i>Deskriptive Darstellung explorativer Analysen</i>	33
5.3.4	<i>Bereitschaft zur Fortsetzung der Diät nach Studienabschluss</i>	39
5.4	DIAGNOSTIK VOR EINSCHLUSS IN DIE STUDIE	40
5.5	HERKUNFT	41
5.6	VERWENDUNG VON LAKTASETABLETTEN	42
5.7	DROP-OUTS	43
5.7.1	<i>Drop-out-Rate in Bezug auf den LI-Status</i>	44
5.7.2	<i>Drop-out-Rate in Bezug auf das Geschlecht</i>	44
6	DISKUSSION	46
6.1	PRÄVALENZ DER LAKTOSEINTOLERANZ IN DEUTSCHEN HAUSARZTPRAXEN	46
6.2	PRÄVALENZ DES LAKTASEMANGELS BEI „UNKLAREN BAUCHBESCHWERDEN“	48
6.3	SPEZIFISCHE ODER UNSPEZIFISCHE DIÄTETISCHE THERAPIE	50
	<i>Methodische Erklärung über einen Bias</i>	51
	<i>Erklärung über einen Placebo-Effekt</i>	52

6.4 LIMITATIONEN UND STÄRKEN DER STUDIE.....	57
SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	58
REFERENZEN.....	59
ANHANG.....	66

2 Einleitung

Abdominelle Beschwerden stellen einen häufigen Behandlungsanlass und einen hohen diagnostischen Aufwand in der hausärztlichen Praxis dar (Heintze, Esch und Braun, 2006; Vandvik et al., 2004). In einer entsprechenden Studie konnte allerdings bei etwa 50 Prozent der Patienten mit abdominalen Beschwerden keine Diagnose gestellt werden. Anstelle einer Diagnose wird häufig nur die Symptomatik beschrieben und symptomatisch behandelt (Klinkman, 1996). Eine andere Studie beschreibt, dass über 50 Prozent der Behandlungsanlässe in der hausärztlichen Praxis von Abdominalbeschwerden geprägt sind und knapp ein Viertel davon keine klare Diagnose erhält (Britt et al., 2004). Oft handelt es sich um eine jahrelange Beschwerdepersistenz, bei der auch durch eine häufig dann invasive Diagnostik keine definitive Diagnose gestellt werden konnte. Viele Hausärzte führen diese Patienten unter anderem unter den Diagnosen „Reizdarmsyndrom“, „Psychosomatose“, etc. weil keine andere Diagnose gesichert werden konnte (Shaw und Davies, 1999; Lahmann, Henningsen und Noll-Hussong, 2010; Longstreth, 2005; Cremonini und Talley, 2005; Cash und Chey, 2005).

Chronische, nicht spezifische abdominelle Beschwerden führen zudem zu einer bedeutenden Beeinträchtigung des allgemeinen Wohlbefindens der Betroffenen. Die Mehrheit weist daher auch einen geminderten sogenannten „allgemeinen Gesundheitszustand“ auf (Jones et al., 2000; van den Heuvel-Janssen et al., 2006).

Vor diesem Hintergrund ist es nicht unverständlich, dass es sich bei einem Teil dieser Patienten mit chronischen gastrointestinalen Symptomen um eine übersehene, das heißt nicht diagnostizierte, Laktoseintoleranz (LIT) als Ursache handelt, die daher unzureichend behandelt wird und somit anhaltend symptomatisch bleibt (Vesa, Marteau und Korpela, 2000).

Ein Problem der Diagnose einer LIT, die eine hohe Prävalenz aufweist, liegt in dem vielfältigen Erscheinungsbild der Störung und der Unterschiedlichkeit ihrer Ausprägung. Die Symptomatik der Patienten hängt sowohl von der Dosis der zugeführten Laktose – also spiegelbildlich von der Laktase-Expression –, als auch von der intestinalen Flora und der Körpersensibilität des Betroffenen ab. Die häufigsten

gastrointestinalen Symptome sind abdominelle Schmerzen, Blähungen, Erbrechen, Flatulenz, Konstipation, Übelkeit und Diarrhoe. Aber auch für folgende systemische Symptome scheint eine LIT ursächlich verantwortlich sein zu können, wenn sie auch in Studien bezüglich eines häufigeren Vorkommens nur teilweise wirklich belegt sind: Kopfschmerzen, Konzentrationsverlust, Müdigkeit, Muskelschmerzen, Allergien (Ekzem, Juckreiz, Rhinitis, Sinusitis, Asthma), Schwindel, Arrhythmien, orale Aphten (Wilder-Smith et al., 2013; Grimbacher, Peters und Peter, 1997; Matthews et al., 2005).

Diese Auflistung erinnert an eine Symptomliste von Menschen mit somatoformen Störungen (Matthews et al., 2005). Eine Überlappung des Krankheitsbildes LIT und der somatoformen Störungen bei der diagnostischen Zuordnung ist naheliegend. Diese Frage bekommt in der hier vorgelegten Studie Bedeutung in der Interpretation der Befunde.

Alle – insbesondere die gastrointestinalen – Symptome, treten etwa 30 Minuten bis drei Stunden nach Zufuhr von Laktose auf (Matthews et al., 2005). Ausgelöst werden sie durch die unzureichende Spaltung von Laktose in Galaktose und Glukose im Dünndarm. Etwa 75 Prozent der dann bei LIT ungespaltenen Laktose gelangen letztendlich ins Colon und werden dort von Darmbakterien verarbeitet. Dabei entstehen Gase wie Wasserstoff und Kohlendioxid, aber auch kurzkettige Fettsäuren: Essig-, Propion- und Buttersäure. Diese Substanzen könnten nach Eindringen in den Blutstrom die oben genannten systemischen Beschwerden verursachen (Ledochowski, Bair und Fuchs, 2003).

Aufgrund der genannten Symptome einer LIT kommen neben psychosomatischen (somatoformen) Beschwerden aber auch zahlreiche organische – teilweise auch bedrohliche – Krankheitsbilder (siehe Kapitel 3) differentialdiagnostisch als Ursache infrage: Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Zöliakie, Kuhmilchallergie (Arola, 1994, Anthoni et al., 2008) oder Tumore (Jellema et al., 2010).

Um solche Erkrankungen nicht zu „übersehen“ und da eine definitive Diagnose im Magen-Darm-Bereich oft nur invasiv zu stellen ist, werden Patienten mit anhaltenden gastrointestinalen Beschwerden weit mehr invasiven Untersuchungen unterzogen, als es zum Nachweis einer LIT in der Standarddiagnostik nötig wäre (Britt et al., 2004).

Aus dieser Sachlage ergeben sich die folgenden Fragestellungen, die Bestandteil unserer Studie „Laktoseintoleranz in der Allgemeinmedizin (LIAM)“ und dieser Dissertationsschrift sind.

3 Fragestellungen

- 1 Wie häufig ist eine Prädisposition zur Laktoseintoleranz in einem Kollektiv von Patienten mit chronischen Abdominalbeschwerden und keiner definitiven Diagnose?
- 2 Wie sprechen die Patienten mit Prädisposition für Laktoseintoleranz auf eine spezifische Diät an?
- 3 Ist der Erfolg einer spezifischen Therapie bei LIT überhaupt ein Beweis für deren Ursächlichkeit? Überlappt das Krankheitsbild LIT mit dem einer somatoformen Störung? Spricht letztere ebenfalls (teilweise) auf die diätetische Therapie an (Placebo-Effekt)?
- 4 Welcher diagnostische Aufwand wurde bei Patienten mit chronischen Abdominalbeschwerden ohne eine klare Diagnosefindung betrieben?

4 Hintergrundinformationen

3.1 Definitionen

Unter Laktoseintoleranz wird das Auftreten zahlreicher, überwiegend gastrointestinaler Symptome nach Aufnahme unterschiedlicher Mengen von Laktose (meist in der Nahrung) verstanden. Dies geschieht aufgrund einer intestinalen Verarbeitungsstörung von Laktose in Folge eines Laktasemangels.

Definitionsgemäß handelt es sich bei der Laktase um eine b-Galactosidase. Sie spaltet – hauptsächlich im Jejunum – Laktose (b-galactose-1,4-glucose) in Galaktose und Glukose (Harrington und Mayberry, 2008) (siehe Abbildung 1).

Es gibt verschiedene Formen der Laktoseintoleranz: die *Primär Adulte Laktoseintoleranz* und die *Sekundäre Laktoseintoleranz*. Davon abzugrenzen ist die *Kongenitale Laktoseintoleranz*.

Die *Primär Adulte Form* stellt die häufigste Form der Laktoseintoleranz dar. Sie wird rezessiv vererbt und ist dadurch gekennzeichnet, dass es zu einer Abnahme der Aktivität des Laktase-abbauenden Enzyms Laktase kommt, wobei meist immer noch – zumindest primär – zu einem Teil Laktase gebildet wird (Sahi und Isokoski, 1973). Die molekulargenetische Basis dieses regulatorischen Prozesses ist die Präsenz von -13910 CC im MCM-6 Gen vor dem Laktasegen selbst, wobei das letztere intakt ist (Enattah et al., 2002). Der homozygote Genotyp führt zu einer Transkriptionshemmung im Laktasegen mit fehlender Laktasebildung und stellt den häufigsten Enzymmangel weltweit dar (Swallow, 2003). Es handelt sich dabei eigentlich um den physiologischen Zustand, da ein Großteil aller Säugetiere nach der Entwöhnung die Fähigkeit zur Laktosespaltung verlieren.

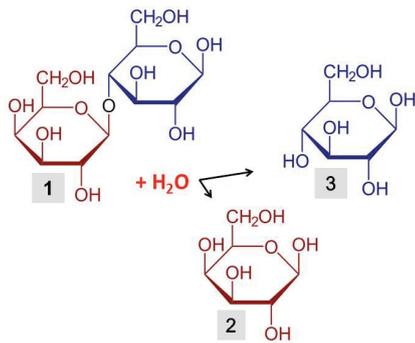


Abb.1: Laktose Spaltung: 1 = Laktose 2 = Galaktose, 3 = Glucose

Der Fortbestand der Laktasebildung ist somit eigentlich ein „abnormaler“ Zustand, siehe auch „genetischer Test“ (Kapitel 3.2). Er tritt gehäuft in sogenannten Milchwirtschaftsgesellschaften auf, die sich vor allem in Mitteleuropa ab der Neusteinzeit entwickelten (Itan et al., 2009).

Die *Sekundäre Laktoseintoleranz* wird durch andere pathologische Prozesse im Jejunum ausgelöst: durch eine Schädigung des Dünndarmepithels, beziehungsweise einer Schädigung des Bürstensaums, zum Beispiel durch schwere akute gastrointestinale Infekte, kann die dort vorhandene Laktase die Laktose nicht adäquat spalten. Es kommt zu den oben genannten Symptomen. Infolge chronisch-entzündlicher Erkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) oder Zöliakie kann sich ebenfalls ein Laktasemangel ausbilden, da hier die Dünndarmschleimhaut nicht mehr intakt ist (Saavedra und Perman, 1989).

Eine *Kongenitale Laktoseintoleranz* wiederum tritt aufgrund eines angeborenen absoluten Laktasemangels schon im Säuglingsalter auf und führt bereits im Säuglingsalter zu massiven Diarrhoen (Lomer, Parkes und Sanderson, 2008).

Ferner ist zwischen dem Laktasemangel und dem klinischen Bild einer Laktoseintoleranz zu unterscheiden; dies ist insbesondere beim Ermitteln einer erklärenden Diagnose für Beschwerden zu berücksichtigen. Bei einem Laktasemangel – gleich welcher der oben beschriebenen Ursachen – kommt es zu einer Laktosemalabsorption. Diese kann mit einer geringen oder erheblichen Symptomatik

einhergehen – im letzterem Fall erst spricht man aber vom Krankheitsbild der Laktoseintoleranz (Misselwitz et al., 2013). Wie oben schon dargestellt, hängt damit das Krankheitsbild auch davon ab, ob die Ernährung regelmäßig reichlich oder weniger reichlich Laktose in der Nahrung beinhaltet.

3.2 Testung auf Laktasemangel/Laktoseintoleranz

Laktasemangel kann zum einen mit Laktosebelastungstests (dem klassischen *Laktoseintoleranztest* und dem H₂-Atemtest) nachgewiesen oder dem *genetischem Nachweis* der -13910 CC Variante getestet werden (Lock, 2005; Arola, 1994; Pohl et al., 2010).

Bei dem *klassischen Laktoseintoleranztest* trinkt der nüchterne Patient 50 g Laktose in Wasser gelöst. Es werden dann – wie bei einem Blutzuckerbelastungstest – ein Nüchtern-Blutzucker sowie ein Wert nach 60 und 120 Minuten bestimmt. Es muss zu einem relevanten Blutzuckeranstieg (20 mg/dl über dem basalen Ausgangswert) kommen, wenn ausreichend Laktase vorhanden ist (Terjung und Lamert, 2007).

Der *Laktose-Hydrogen-Atemtest* wird momentan als der diagnostische „Goldstandard“ angesehen.

Hierbei wird die endexpiratorische H₂-Konzentration 30-, 60-, 90- und 120 Minuten nach einer Laktosebelastung (Trinken von 50-80 g Laktose aufgelöst in 200 ml Leitungswasser) ausgewertet. Steigt die H₂-Konzentration in der endexpiratorischen Atemluft über 20 ppm (Parts per Million) über den Basalwert, oder klagt der Patient über Symptome (mit Konzentrationssteigerung um 10-20 ppm) so liegt ein Defizit in der Laktosespaltung vor. Es kann jedoch auch zu falsch positiven Ergebnissen durch eine bakterielle Fehlbesiedelung in Mundhöhle und Dünndarm kommen (Terjung und Lamert, 2007).

Bei dem *Laktose-Hydrogen-Atemtest* sollte jedoch bedacht werden, dass dieser, wie der klassische Belastungstest, auch eine Schädigung der Darmschleimhaut mit Laktosemalabsorption identifiziert, die aber auch nur temporär vorliegen kann; zum Beispiel infolge einer gastrointestinalen Infektion (Swagerty, Walling und Klein, 2002).

Zudem wird bei diesem Test auch nicht deutlich, ob das klinische Beschwerdebild des Patienten damit überhaupt erklärt wird. Denn auch aufgrund einer „hohen Belastungsmenge“ an Laktose, die ansonsten in dem Maße nie Bestandteil der Ernährung eines Patienten ist, kann es im Test zu einem positiven Ausfall kommen. Eine Laktoseintoleranz als Krankheitsbild mit Symptom-erklärendem Charakter kann so also nicht mit einem positivem Testergebnis belegt, sondern bestenfalls nahegelegt werden (Jellema et al., 2010).

Daher wird allgemein davon ausgegangen, dass eine LIT nur wirklich annähernd bewiesen ist, wenn eine entsprechende Diät – oder die zur Nahrung gegebene Laktase die Symptomatik des Patienten zum Sistieren bringt.

Aber auch der Befund, dass aufgrund einer Laktosebelastung (infolge des Belastungstests) beim Patienten teilweise erhebliche gastrointestinale Symptome ausgelöst werden, legt nahe, dass eine LIT eine nennenswerte Rolle für die beklagte Symptomatik spielt.

Der *genetische Test* zeigt die spezifische Variante des Gens, die der Grund für eine Prädisposition für Laktoseintoleranz ist.

Die Mutation des Laktasegens wird im Bereich des Chromosoms 2q21-22 in der Region Crr -13910 codiert (Harvey et al., 1996). Man unterscheidet zwischen dem homozygoten Wildtypen (LCT-13910 TT), dem heterozygoten Typen (LCT-13910 TC) und dem homozygoten Träger (LCT-13910 CC). Entwicklungsgeschichtlich gesehen handelt es sich bei LCT-13910 CC um die „normale Variante“, da bei Individuen, die im Frühstadium gesäugt werden, das Laktasegen im Erwachsenenalter abgeschaltet wird. In Gesellschaften mit einem hohen Milchkonsum durch Nutztierhaltung bleibt die Form LCT-13910 TT häufig erhalten (Swallow, 2003).

Da es sich um einen autosomal-rezessiven Erbgang handelt, liegt eine Veranlagung für Laktoseintoleranz nur bei dem homozygoten Typen (LCT-13910 CC) vor (Enattah et al., 2002).

Dieser Gentest hat sich in der Diagnostik bei dem Verdacht auf eine Laktoseintoleranz mit einer hohen diagnostischen Sensitivität (97%) und Spezifität (95%) bewährt und ist mit dem H₂-Atemtest vergleichbar (Pohl et al., 2010). Neben der leichten

Durchführbarkeit ist er im Falle des Bestehens einer LIT mit deutlich weniger unangenehmen Nebenwirkungen für die Patienten verbunden (Haberkorn et al., 2012; Pohl et al., 2010). Im Falle eines positiven genetischen Tests kombiniert mit typischen abdominellen Schmerzen, ist eine Laktoseintoleranz wahrscheinlich. Führt dann schließlich noch eine laktosefreie Diät zu einer Besserung, so wird die Diagnose Laktoseintoleranz als gesichert angesehen – und die laktosefreie/-reduzierte Diät als die Therapie der Wahl empfohlen (Haberkorn et al., 2012; Usai-Satta et al., 2012).

Hierbei gilt es allerdings zu beachten, dass der genetische Test nur eine primäre Laktoseintoleranz aufdecken kann, nicht aber ihre sekundäre Form (Misselwitz et al., 2013).

Das Vorliegen des Gendefekts bedeutet jedoch nicht, dass alle Patienten auch ein oder mehrere der oben genannten Symptome nach Verzehr von laktosehaltigen Produkten zeigen. So können bei Trägern des defekten Gens trotz des Verzehrs von Milchprodukten die üblichen Beschwerden ausbleiben – insbesondere wenn diese nur in geringen Mengen konsumiert werden (Swallow, 2003). Auch bedeutet ein positiver Test nicht, dass die abzuklärenden Beschwerden immer durch den positiven Testausfall erklärt sein müssen. Daher wird – wie oben aufgeführt – für den Diagnosebeleg auch immer gefordert, dass zusätzlich eine Laktosemeidung beziehungsweise das Einnehmen von Laktasetabletten zur Nahrung mit Ausbleiben der abzuklärenden Symptomatik notwendig sei.

3.3 Epidemiologie

Ein Laktasemangel ist im engeren Sinne nicht als Krankheit anzusehen, sondern als Ausdruck einer natürlichen Schwankungsbreite in Bezug auf die Ausstattung des Enzyms Laktase, das im Bürstensaum der Mukosa zu finden ist. Über 70 Prozent der Weltbevölkerung verliert nach dem Abstillen die Laktaseaktivität, wobei es ethnische Unterschiede zu beachten gibt. So liegt bei Afrikanern und Asiaten der Enzymdefekt bei nahezu 100 Prozent der Gesamtbevölkerung, im östlichen Europa etwa bei 30 Prozent, in Frankreich etwa bei 40 Prozent vor. Je nördlicher, desto geringer (Dänemark circa 2%) und je südlicher, desto höher (Südtalien 70%) ist die jeweilige Prävalenz des Laktasemangels (Sahi,1994).

Die aktuelle Prävalenz des Laktasemangels in Deutschland ist nicht genau bekannt; es wurden zuletzt in einer Studie von Flatz et al. im Jahre 1982 folgende Zahlen von Laktosemalabsorbern (mittels *Laktose-Hydrogen-Atemtest*) veröffentlicht. Die Prävalenz des Laktasemangels lag damals in Deutschland bei 14,8 Prozent, in Nordrhein-Westfalen bei 12,7 Prozent. Die Studie zeigte auch, dass die Zahl der Malabsorber in Südwestdeutschland (23%) höher war als in Nordwestdeutschland (6-9%), was nach Flatz et al. (1982) auf die Völkerwanderungen im Verlauf der Geschichte, speziell auch nach Ende des zweiten Weltkrieges zurückzuführen sei.

Es ist zu vermuten, dass heute höhere Prävalenzen vorliegen; zumal sich in den letzten 30 Jahren der genetische Hintergrund durch Zuwanderung verändert haben dürfte. Der genetische Test für Laktoseintoleranz hat in mehreren Studien zumindest eine höhere Zahl an genetisch prädisponierten Personen unter Patienten mit chronischen Abdominalbeschwerden aufgezeigt, als noch in der Studie von Flatz et al., welche mit gesunden Probanden durchgeführt wurde (Büning et al., 2005; Haberkorn et al., 2012). In der Studie von Büning et al. wurden 166 Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden, die einer Laktoseintoleranz ähneln, mit dem Gentest für Laktoseintoleranz und dem H₂-Atemtest getestet. Beide Tests wurden miteinander verglichen. Von 116 Patienten mit einem positiven H₂-Atemtest wiesen 106 (91%) auch einen positiven Gentest auf. Demnach hatten 63,8 Prozent der Patienten mit Verdacht auf eine LIT tatsächlich eine Laktoseintoleranz.

Haberkorn et al. untersuchten 126 Patienten mit chronischen Abdominalbeschwerden, bei denen eine LIT vermutet wurde und testeten diese genetisch auf eine Prädisposition. Insgesamt zeigten 34,1 Prozent ein positives Gentestergebnis für eine LIT (siehe auch Kapitel 6.2).

Weitere Studien zur Prävalenz in Deutschland wurden im Rahmen der Literaturrecherche nicht gefunden.

Eine von uns durchgeführte kleine Untersuchung in zwei allgemeinmedizinisch-/hausärztlich-internistischen Praxen zeigte, dass 36,1 Prozent der 332 Patienten mit abdominalen Beschwerden die Mutation -13910 CC trugen (Anhang 1).

3.4 Differentialdiagnostisch andere Erkrankungen

Neben einer Laktoseintoleranz können bei Patienten mit chronischen abdominellen Beschwerden auch Unverträglichkeiten gegen Sorbitol (91% der Patienten) und Fruktose (61% der Patienten) vorliegen (Born et al., 2006). Die Symptome dieser anderen Kohlehydratunverträglichkeiten ähneln sich sehr.

Eine große Gruppe von Patienten mit chronischen abdominellen Beschwerden wird, ohne oder trotz Diagnostik, als solche mit „Reizdarmsyndrom“ kategorisiert. Die Symptome ähneln denen der Laktoseintoleranz, wobei die Prävalenz bei 10,7-14,5 Prozent liegt (Icks et al., 2002) und damit ähnlich hoch liegt wie die der Laktosemalabsorption (15% vgl. Flatz et al., 1982). Dieses Krankheitsbild wird kategorial und im alltäglichen ärztlichen Sprachgebrauch auch als „functional disease“ oder als psychosomatisches Krankheitsbild, als „somatoforme Störung“ geführt.

Wenn zwei oder mehrere Krankheitsbilder häufig sind, dann ist immer zu bedenken, dass sie auch häufig gleichzeitig auftreten können. Dies macht nochmals deutlich, wie wichtig die auch diagnostische Definition einer LIT gegenüber den anderen Krankheitsbildern wird (siehe oben).

Dasselbe gilt grundsätzlich auch für die Kombination einer LIT mit den anderen Kohlenhydratunverträglichkeiten (siehe oben), die mit einer Restriktion der jeweiligen Kohlenhydrate (*FODMAPs*) therapiert werden können (Magge und Lembo, 2012; Goldstein, Braverman und Stankiewicz, 2000; Gibson und Shepherd, 2010).

3.5 Untersuchungsinstrumentarium für Symptomverbesserung

Wie oben erwähnt, lässt sich die Diagnose einer Laktoseintoleranz lediglich bei der Kombination eines positiven Tests – hier insbesondere auch eines Gentests – mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik als Verdacht stellen. Wie oben bereits angeführt erhärtet dieser erst die Diagnose der LIT und rechtfertigt eine laktosefreie, oder -arme Diät, die dann eine Symptomlinderung oder Symptombefreiung erreichen soll. Damit leistet letztendlich die Beurteilung der klinischen Symptomatik auch einen entscheidenden Beitrag zur Diagnosesicherung.

Um das Diätergebnis der laktosefreien Diät bei Patienten mit chronischen abdominellen Beschwerden mittels eines graduierenden Instruments zu ermitteln, muss ein valides Messwerkzeug eingesetzt werden. 1993 entwickelte der deutsche Chirurg E. Eypasch (Eypasch et al., 1995) einen Fragebogen (welcher auch in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie verwendet wurde), der die Lebensqualität speziell bei Patienten mit abdominellen Beschwerden ermittelt. Die Fragen umfassen gastrointestinale Symptome, physische, psychologische und soziale Probleme sowie krankheitsspezifische Elemente.

Dieser Fragebogen für gastrointestinale Beschwerden wurde in einer ersten Phase an 70 Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden getestet. Danach wurden jene Fragen aussortiert, welche sich als nicht tauglich oder zu vieldeutig herausstellten. In einer zweiten Phase wurde der so modifizierte Fragebogen an 204 Patienten mit Erkrankungen wie zum Beispiel Ösophagus, Magen, Gallenblase, etc. getestet und validiert, sowie weitere Modifikationen vorgenommen und die Skalierung als auch ein *Scoring* definiert. Internationale Experten wurden in dieser Phase zur Evaluation hinzugezogen. Der Fragebogen wurde zudem auch gegenüber anderen standardisierten Messinstrumenten gastrointestinaler Zustände validiert.

In der dritten Phase wurde der dann weiter angepasste Fragebogen nun bei 168 gesunden Probanden validiert. Die Reliabilität wurde schließlich an 25 Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden getestet.

Insgesamt zeigt der *Gastrointestinal Quality of Life Index* (GIQLI), wie der so entstandene Test genannt wird, eine hohe Validität, Reliabilität und „interne Kohärenz“. Sensitivität und Spezifität in Bezug auf unterschiedliche Störungen im Magen-Darm-Bereich wurden von Sandblom et al. (2009) ebenfalls mit ähnlichem Ergebnis untersucht.

Der GIQLI-Fragebogen stellt für viele Studien ein wichtiges Messinstrument dar (Damon, Dumas und Mion, 2004; Planells Roig et al., 2004; Casellas, Lopez Vivancos und Malagelada, 2005).

In den folgenden Jahren wurde der ursprünglich in englischer Sprache entwickelte GIQLI unter anderem in die deutsche Sprache übersetzt und wiederholt validiert. Der Bogen selbst ist im Anhang 2 wiedergegeben.

4 Untersuchungskollektiv und Methoden

4.1 Studientyp

Die Studie geht zwei Fragestellungen nach: zum einen fragt sie nach der Bestimmung der Häufigkeit von Laktasemangel mittels eines Gentests in einer Population von Patienten mit chronischen Bauchbeschwerden, die bisher keine eindeutige Diagnose von ihren Hausärzten erhalten haben.

Zum anderen soll die Frage beantwortet werden, welchen Effekt eine laktosefreie Diät bei Patienten mit chronischen Abdominalbeschwerden und genetisch nachgewiesenen Laktasemangel hat. Es soll geklärt werden, ob eine entsprechende Diät mit Sistieren der Symptomatik den „Beweis“ des Krankheitsbildes LIT als Ursache der Symptomatik wirklich belegt. Darauf aufbauend soll die Frage beantwortet werden, ob Personen ohne einen genetisch nachgewiesenen Laktasemangel nennenswert auf die laktosefreie Diät ansprechen. Daneben soll geprüft werden, ob der Erfolg einer spezifischen Therapie bei LIT ein Beweis für deren Ursächlichkeit ist; könnte sich doch das Krankheitsbild LIT mit dem einer somatoformen Störung überlappen und dann ebenfalls teilweise auf die diätetische Therapie ansprechen (Placebo-Effekt).

Auch soll in diesem Zusammenhang untersucht werden, welcher diagnostische Aufwand bei Patienten mit chronischen Abdominalbeschwerden ohne eine klare Diagnosefindung betrieben wird.

Dazu wurde einmal eine *epidemiologische* Studie, zum anderen eine nicht-randomisierte, zweiarmlige *Interventionsstudie* ohne Kontrollgruppe, aber mit zwei Kollektiven unterschiedlicher genetischer Charakteristik – Laktase vorhanden (LI⁺) und Laktase nicht vorhanden (LI⁻) – durchgeführt.

4.2 Studiengröße

Da sowohl bezüglich der Prävalenz der LIT in deutschen Hausarztpraxen als auch insbesondere in Bezug auf ein Kollektiv mit chronischen Abdominalbeschwerden fast nichts, zumindest uns nichts durch gesicherte Studien bekannt war, musste zur

Abschätzung einer notwendigen Kollektivgröße mit groben Annahmen gerechnet werden. Allein durch die durchgeführte Voruntersuchung (Anhang 1) ist die allgemeine Prävalenz von LI⁺ Patienten in der Hausarztpraxis abschätzbar geworden. Dies bestand in folgenden Größen (hier abgerundete Zahlen):

- a) Allgemeine Prävalenz der Laktosemalabsorber in Deutschland: 15 Prozent (Flatz et al.,1982).
- b) Prävalenz im Kollektiv der Personen mit chronischen Abdominalbeschwerden: 36 Prozent (eigene Voruntersuchung, siehe Anhang 1).

Zudem wurde im Vorhinein postuliert:

- c) Prozentsatz der Patienten, die während der gesamten Dauer in der Studie verbleiben: 70 Prozent.

Daraus ergaben sich folgende Voraussetzungen:

- d) Es waren mindestens 60 Personen in der LI⁺ Gruppe zu erreichen (die LI würde dann automatisch ausreichend größer sein). Bei 30 Prozent *Drop-outs* über die Studienzeit (siehe Pkt. c) verbleiben somit 40 Patienten in der LI⁺ Gruppe.
- e) Dafür mussten primär 180, besser 200 Patienten mit chronischen Abdominalbeschwerden ohne eine definierte andere Diagnose rekrutiert werden.
- f) Nach der Vorstudie (siehe Anhang 1) war anzunehmen, dass jede Hausarztpraxis etwa acht solcher Patienten in ihrem Stamm von Patienten hat.
- g) Damit mussten sich 25 Hausarztpraxen beteiligen, um auf insgesamt 200 Patienten zu kommen.

4.3 Praxisrekrutierung

Bei der Rekrutierung der Praxen wurde zunächst auf die Lehrarztpraxen (2010: n=120) der Universität Düsseldorf zurückgegriffen. Dies erschien methodisch gut vertretbar, da sowohl die untersuchte Epidemiologie als auch das Reagieren der Patienten auf eine Diät nicht durch Besonderheiten von Lehrärzten im Vergleich zu anderen Hausärzten als unterschiedlich anzunehmen war.

Als sich auf diesem Weg nicht ausreichend Praxen finden ließen, wurde in einem zweiten Schritt mittels einer Liste der Kassenärztlichen Vereinigung alle 310 hausärztlichen Praxen im Raume Düsseldorf telefonisch kontaktiert, über die Studie informiert und um Mitarbeit gebeten. Ärzte, die schon auf der Lehrärzte-Liste standen, wurden nicht nochmals kontaktiert.

Damit wurden letztendlich fast – nicht-Erreichbare abgezogen – alle Hausärzte in Düsseldorf kontaktiert.

Hierbei wurde nach folgendem Schemata vorgegangen: Erst wurden alle Praxen angerufen. Sofern nach drei Anrufen kein Kontakt zu Stande kam, wurde die jeweilige Praxis als Nicht-Teilnehmer ausgeschlossen. Gleiches galt für solche, deren Adressen nicht stimmten oder die nicht mehr bestanden.

Interessierte Praxen erhielten in einem zweiten Schritt postalisch eine ausführliche schriftliche Information über die Studie mit Zusageformular zugesandt, welches zurück an das Institut für Allgemeinmedizin gefaxt werden sollte.

Mit den Praxisinhabern, die an der Studie teilnehmen wollten, wurde ein persönliches Treffen vereinbart, um die Studie ausführlich zu erläutern, Fragen zu klären und folgende Unterlagen zu übergeben: Informationen über die Studie; Studienablaufdiagramm (Abb.2); Praxisfragebogen (Anhang 3); ICD 10 Liste (Tab.1) und Symptomliste (siehe unten); Einverständniserklärungen (Anhang 4); Erfassungsbogen Patientendaten (Anhang 5); Befundmitteilungsbogen (Anhang 6).

Die teilnehmenden Praxen erhielten für jeden eingeschlossenen Patienten eine Aufwandsentschädigung von 15 Euro + Porto (16,50 Euro total).

Um einzelne Praxen später charakterisieren zu können, wurde das Alter und das Geschlecht des Hausarztes, das Gründungsdatum der Praxis, die Patientenzahl und die Art der Praxis (Gemeinschaftspraxis oder Einzelpraxis) im Praxisfragebogen dokumentiert (Anhang 3).

4.4 Patientenrekrutierung

Die Hausärzte wurden angehalten, in ihrer elektronischen Praxiskartei mithilfe spezieller und von der Studienleitung vorgegebener (Verdachts-)Diagnosen nach

Patienten zu suchen, die aufgrund dieser Diagnosen auch eine Laktoseintoleranz als Erklärung ihrer Symptome haben könnten. Dabei mussten die Hausärzte mehrere Durchläufe durch ihre PC-Datei – nach den beiden Listen unten – durchführen, um diese Patienten zu identifizieren und dann mit den Vorgaben der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie (siehe unten) abzugleichen.

Hier ist anzumerken, dass Begriffe für verwendete Diagnosen sich von Hausarzt zu Hausarzt unterscheiden. Daher musste jeder Hausarzt von den in der Liste aufgeführten Begrifflichkeiten nur die im PC suchen lassen, die er oder sie selbst überhaupt benutzte.

Stichwortliste für die Patientensuche im Praxiscomputer:

- Gastritis, chronische; Magenschmerzen
- Colon irritabile, Reizdarm
- Funktionelle gastrointestinale Beschwerden
- Funktionelle oder chronische beziehungsweise rezidivierende Diarrhoe
- Gallenschwäche, Gallenbeschwerden, Cholezystopathie
- Obstipation, wechselnde Stuhlkonsistenz (ohne Tumornachweis)
- Pankreasschwäche, Pankreasinsuffizienz (ohne laborchemischen Beleg)
- etc. (siehe hierzu Tab. 1)

Für Ärzte und Ärztinnen, die mit ICD 10 Codes (hier steht eine Codenummer stellvertretend für jede Diagnose oder Symptom) arbeiteten, wurde zusätzlich eine entsprechende Such-Liste angeboten (Tab.1).

Während des Studienverlaufs wurde per Fax die in der Praxis vorhandene Zahl der schon bisher diagnostizierten LI⁺ Fälle abgefragt.

gemäß ICD-Code (http://www.icd-code.de/)	ICD 10
Rezidivierende Bauchschmerzen	R10
	K90, K91, K92
Übelkeit, Erbrechen	R11
Chronische/rezidivierende Gastritis/Magenschmerzen Gastropathie / chronisch/rezidivierende Magenschmerzen	K29, K30, K31, K52, Z71
Funktionelle Magen- oder Darmbeschwerden	K93
Oberbauchschmerz, rezidivierend	K31
Gallenschwäche	K82, K83
Cholezystopathie	K82
Postcholezystektomiesyndrom	K87, K 90, K9
Pankreasschwäche / Pankreasinsuffizienz	K86, K87
Somatoforme Störungen	F45, F09
Colon irritabile	K58, K52, K59, K63, R19
Reizdarm	K58, K52, K59, K63
Meteorismus	R 14
Stuhlanomalie / Stuhlauffälligkeit	A09
Funktionelle Diarrhoe	K52.9
Unklare Diarrhoe	F45, K90
Obstipation	K45

Tabelle 1: ICD10 Codes für die Verdachtsdiagnosen

Die bei diesen Durchläufen entstandenen Listen mussten nun nach Patienten durchgesehen werden, bei denen die folgende Voraussetzung gegeben war:

***Aufgenommen** werden sollten nur Patienten mit Diagnosen/Verdachtsdiagnosen, die während des letzten Jahres aufgetreten waren und*

- über mindestens vier Wochen bestanden hatten oder heute noch bestehen und
- keine befriedigende und belegte Diagnose erhalten hatten.
- Zudem mussten die Patienten über 16 Jahre alt und zur Teilnahme bereit sein.

***Auszuschließen** waren Patienten mit einer geschätzten Lebenserwartung von unter drei Monaten, sowie*

- bei Vorliegen einer Schwangerschaft oder
- fehlenden Deutschkenntnissen.

4.5 Patientenbefragung

Nachdem die für die Studie infrage kommenden Patienten von den Hausärzten herausgefiltert worden waren, folgte ihre Einbestellung in die zuständige Praxis um sie nach der Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie zu fragen. Teilweise wurden auch bereits ausgemachte Besuche der Patienten hierzu genutzt,

Die Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und unterschrieben im Falle ihrer Zusage eine Einwilligungs- und eine Einverständniserklärung (Anhang 4), wobei auf den Datenschutz und die ausschließliche Verwendung der Daten für diese Studie hingewiesen wurde.

Patienten, die im Verlauf der Studie ausschieden, wurden anonymisiert und nur mit Alter, Geschlecht und Befund dokumentiert (siehe Ergebnisteil, Kapitel 5.7, *Drop-outs*).

Zusätzlich wurde von jedem Hausarzt ein Erfassungsbogen für jeden Patienten ausgefüllt, auf dem unter anderem vermerkt werden sollte, aus welchem Grund eine aktuelle Behandlung vorliegt (Symptome), und welche bisherige Diagnostik durchgeführt worden war (siehe Anhang 5).

Weiterhin füllten die Studienteilnehmer in der Praxis einen Fragebogen (T0) zu Ihrer Befindlichkeit aus: den GIQLI-Fragebogen (Anhang 2) (vgl. Kapitel 3.5 sowie 4.6). Zwei weitere Fragebögen wurden während telefonischen Interviews jeweils nach vier (T1) und acht Wochen (T2) mit jedem Studienteilnehmer ausgefüllt (Anhang 2). Der gesamte Studienzeitraum erstreckte sich über zehn Monate.

4.6 Fragebogen

Zur Evaluation der gastrointestinalen Symptome und des Gesamtzustandes der Patienten wurde der GIQLI-Fragebogen benutzt (vgl. Kapitel 3.5). Der Fragebogen beinhaltet 36 Fragen zu verschiedenen Abdominalbeschwerden und zum allgemeinen Befinden (Anhang 2). Bei jeder Frage hat der Patient die Auswahl zwischen fünf Antwortmöglichkeiten, je nach Ausmaß der individuellen Symptomatik (Likert-Skala: Grad der Beeinträchtigung). Jede Antwortmöglichkeit wird mit einem Wert verknüpft

(zum Beispiel „keine Beschwerden“ mit „4“, „schwerwiegende Beschwerden“ mit „0“ Punkten), sodass aus den 36 beantworteten Fragen, durch Addition aller Punkte, ein *Score* errechnet werden kann. Je höher der *Score*, desto besser ist das Befinden oder der Gesundheitszustand des Patienten; 144 Punkte maximal bei „maximalem Wohlbefinden“.

4.7 Gentest

Im nächsten Schritt wurde die genetische Veranlagung für eine Laktoseintoleranz untersucht. Dazu wurden nach erfolgtem Einschluss eines Patienten jeweils fünf Milliliter Vollblut im EDTA-Röhrchen für die genetische Untersuchung in der Praxis der beteiligten Hausärzte abgenommen und zusammen mit der Einverständniserklärung des Patienten zur Gen-Untersuchung an ein Speziallabor verschickt (Laboratorium Prof. Maly, Am Bärenkamp 22, D-40589 Düsseldorf).

Die genetische Testung auf die T-13910C Variante des Laktase / MCM6 Gen, wurde an isolierter DNA (Qiagen Blut Mini Kit, Qiagen, Hilden, Deutschland) unter Benutzung des LCT T-13910C *Kits* (Ratiogen AG, Düsseldorf, Deutschland) in einem *LightCycler* 1.5 (Roche Diagnostics Germany, Mannheim) durchgeführt. Die Untersuchungsdauer betrug ungefähr einen Tag.

Das Gentestergebnis wurde spätestens nach fünf bis zehn Tagen an den Hausarzt versandt, der dann seinen Patienten darüber in Kenntnis setzte, ob eine genetische Disposition vorlag oder nicht (Anhang 6). Alle Patienten wurden einbestellt und über den Befund informiert – gleich ob im Gentest positiv getestet oder nicht.

Dabei war fernerhin allen Patienten mitzuteilen, dass „der Labortest nie hundertprozentig sicher die Erkrankung Laktoseintoleranz bestimmen kann und daher der Erfolg einer entsprechenden Diät darüber entscheiden muss“. Auch den LI Patienten wurde dies mitgeteilt; nur hier mit umgekehrter Ausrichtung: es gäbe eben auch Fälle, die im Test negativ ausfielen, aber laktoseintolerant wären, die möglicherweise auch auf die Diät ansprechen.

4.8 Diät

Unter der bisher üblichen Annahme, dass eine klinisch relevante Laktoseintoleranz durch einen positiven Diätversuch zu beweisen sei, wäre zu erwarten, dass sich lediglich die Symptomatik der LI⁺ Patienten verbesserte. In der Studie sollte aber auch untersucht werden, ob nicht auch die als LI kategorisierte Patienten sich ebenfalls zu nennenswerten Teilen symptomatisch bessern würden – zum Beispiel durch starke Überlappung der Kollektive mit Laktoseintoleranz und somatoformen abdominalen Störungen.

Daher wurde bei **beiden** Gruppen (LI⁺/LI) eine achtwöchige laktosefreie Diät angesetzt. Dabei wurde informiert, welche Lebensmittel die Patienten zu sich nehmen durften und welche vermieden werden sollten. Sogenannte *Minus-L-Produkte* und Laktasetabletten waren erlaubt; insbesondere wenn sie von den Patienten gewünscht wurden. Außerdem erhielt jeder Studienteilnehmer eine Broschüre vom Bundesverband für Gesundheit und Verbraucherschutz über Laktoseintoleranz (Stein, 2008), in der alle Einzelheiten über die Diät nochmals detailliert aufgeführt waren.

4.9. Verlaufsbeobachtung

Nach vierwöchiger Diät wurden die Patienten von der Studienzentrale (Dr. Cornelia Schürer-Maly, Ruth Magiera, Dr. Natascha Al Halabi sowie den (freien) Mitarbeiterinnen und studentischen Hilfskräften Janina Fiege und Anna Eisenhardt) erstmalig angerufen. Das aktuelle allgemeine Befinden und die Symptomatik anhand des GIQLI-Fragebogens wurde erneut erfragt und die Antworten auf dem Fragebogen dokumentiert. Resultierend aus diesen Antworten wurde ein T1-Score des GIQLI (aufbauend auf den T0-Score unmittelbar vor der Intervention) ermittelt. Die Interviewerinnen waren gemeinsam über eine Telefonbefragung instruiert, in Bezug auf anzunehmende Konstellationen von Nachfragen im Umgang identisch geschult und auf Neutralität bei Unterstützung im Falle von Unklarheiten ausgerichtet.

Informationen über die Einhaltung der Diät und Gründe für eine mögliche Nichteinhaltung wurden vermerkt. Außerdem wurde der Gebrauch von Laktasetabletten und neu eingesetzten Medikamenten erfragt. Weiterhin wurde vermerkt, ob die Diät aus

Sicht des Patienten weitergeführt werden sollte oder nicht und dies auf einer ja/nein Skala abgebildet. Darüber hinaus wurde noch die summative Beurteilung des Befindens unter Diät als „subjektive Verbesserung“ abgefragt (Fühlen sie sich besser? ja/nein). Beispielsweise aufgrund eines negativen Gentests oder – sehr selten – aufgrund von Verständigungsproblemen, hielten manche Patienten in den ersten vier Wochen schon keine oder keine „nennenswerte“ (definiert als: „zu weniger als einem Drittel der Zeit der vier Wochen“) Diät ein. In diesen Fällen wurde versucht, diese Probanden für die zweiten vier Wochen der Studie von einer Diät zu überzeugen.

Nach der zweiten Diätperiode von vier Wochen – also acht Wochen nach Beginn – wurde wieder telefonisch interviewt und die oben genannten Informationen ein weiteres Mal abgefragt (T2, 8 Wochen).

Alle Ergebnisse aus der ersten und zweiten Diätperiode sowie die Eingangsdaten inklusive Patienten-ID, Geschlecht und Gentest-Ergebnis wurden in einer Excel-Datei protokolliert.

4.10 Evaluation und Auswertung (Statistik)

Für die statistische Analyse wurde das „*Statistical Program for Social Sciences*“ (SPSS 20 [IBM Corporation, Armonk/New York, United States]) genutzt. Die GIQLI-Scores wurden „*Per-Protocol*“ analysiert und nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die alle drei Fragebögen vollständig ausgefüllt haben (T0, T1 und T2). Es wurde eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung verwendet, mit den GIQLI-Scores als abhängige Variablen, den LI-Gruppen (LI⁺/LI⁻) als „Zwischensubjektfaktoren“ und dem Messzeitpunkt (T0, T1, T2) als „Innersubjektfaktor“. Zusätzlich wurde eine *Intention-to-treat*-Analyse von allen 210 Patienten mit der *Last-Observation-Carried-Forward* Methode durchgeführt.

4.11 Kosten

Alle Kosten der Studie für die Gentestung sowie die Aufwandsentschädigung der Ärzte (15 Euro + Porto pro Patient) wurden vom Institut für Allgemeinmedizin an der Universität Düsseldorf getragen.

4.12 Ethik

Die Ethikkommission hat die Studie der Universität Düsseldorf unter der Studiennummer 3364 gebilligt. Die Erfassung der Daten erfolgte pseudonymisiert. Die Patientennamen wurden nur auf den Fragebögen vermerkt, die Probanden in den weiteren Auswertungen aber unter einer anonymen Patienten-ID geführt.

4.13 Ablaufplan

LIAM: Studienablauf

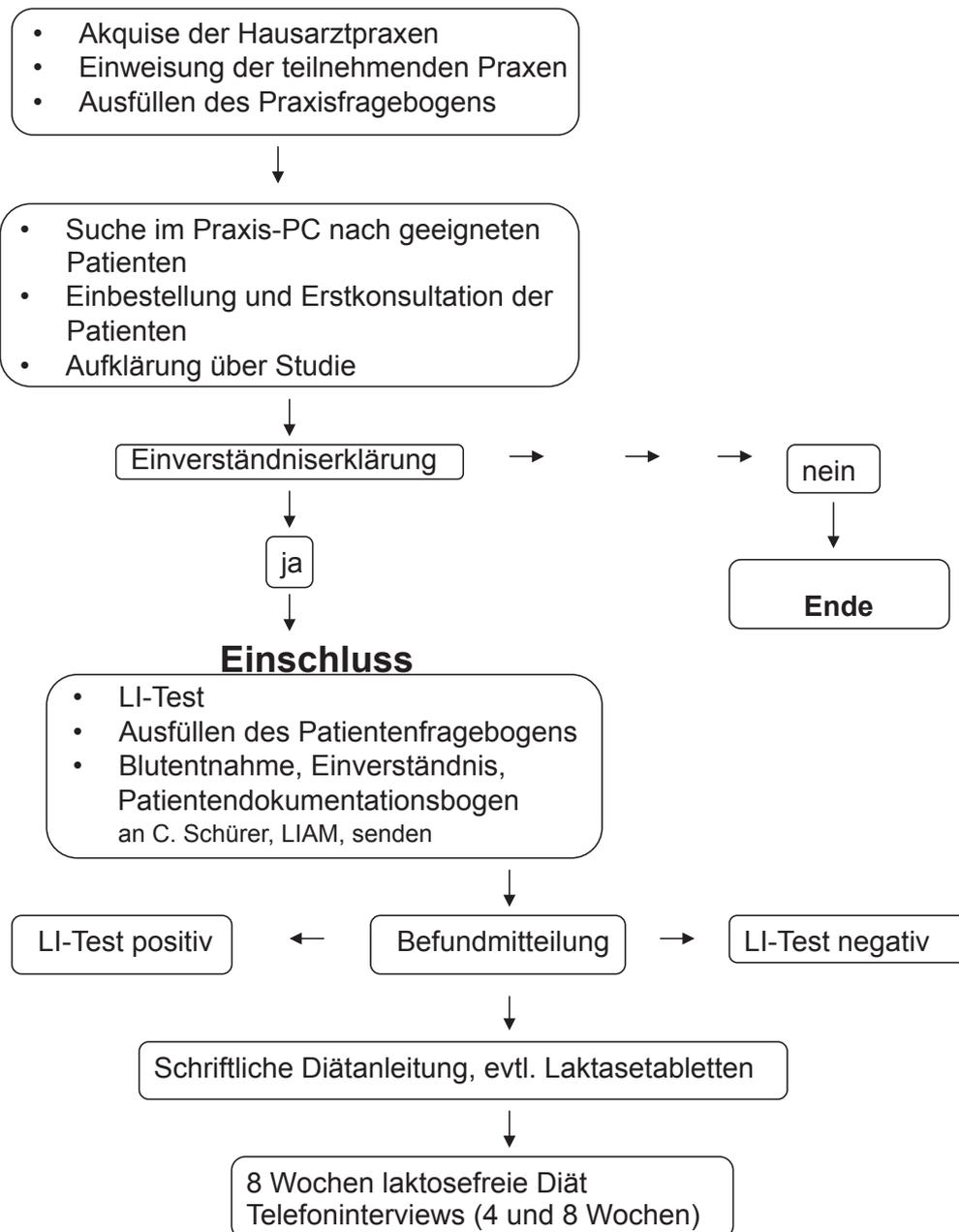


Abb.2: Zeitlicher Studienablauf, Dauer der Studie: Akquise und Instruktion der Praxen Februar-Juni 2011, erster Patientenfragebogen Mai, letztes Interview November 2011

5 Ergebnisse

Der Studienverlauf war sehr erfolgreich. Wie man dem *Flowchart* in Abbildung 3 entnehmen kann, wurden 210 Patienten eingeschlossen (die Mindestvorgabe lag bei 180, vgl. 4.2). Auch sind davon – wie primär kalkuliert – 62 LI⁺ (60 sollten es mindestens sein, vgl. 4.2) wovon 46 Patienten (die Mindestvorgabe war 40, vgl. 4.2) sämtliche drei Fragebögen ausgefüllt haben.

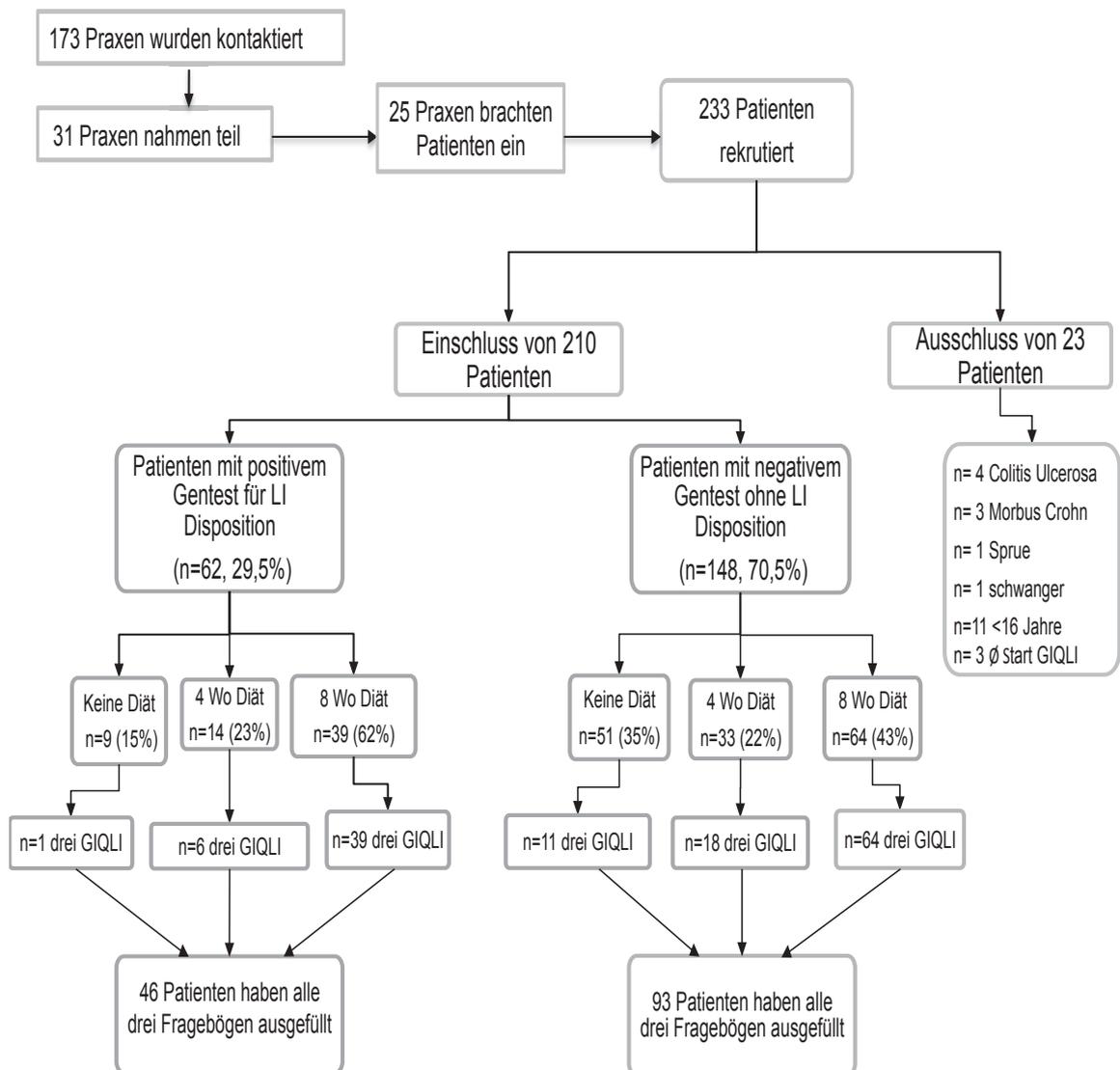


Abb. 3: *Flowchart* Studienteilnehmer (Veröffentlicht in: Clinical Laboratory {2014})

5.1 Hausarztpraxen

Von den 173 telefonisch kontaktierten Praxen zeigten insgesamt 53 Interesse und bekamen ausführliche Informationen über die Studie zugesandt; 31 sagten per Fax ihre Teilnahme zu und wurden in die Studie aufgenommen. Von diesen brachten fünf Praxen keine Patienten in die Studie ein. Eine Praxis meldete nur eine Patientin, deren Daten aufgrund unvollständiger Angaben nicht auswertbar waren und auch nicht vervollständigt werden konnten. So nahmen schließlich 25 Hausarztpraxen teil: 18 Ärzte für Allgemeinmedizin, sechs internistische Praxen mit Hausarztfunktion und ein praktischer Arzt. Hierbei handelte es sich um neun Einzel- und 16 Gemeinschaftspraxen. 15 Praxen führten in ihrer Praxiskartei über 1200 Patienten, fünf Praxen führten 1000-1200 Patienten, vier Praxen 800-1000 und eine Praxis unter 800 Patienten. Das durchschnittliche Alter der Ärzte betrug 50 Jahre (35-64 Jahre). Die älteste Praxis besteht seit ihrer Gründung 1976, die jüngste seit dem Jahr 2009 (Tabelle 2).

	Alter der Ärzte	Praxisgründung	Praxisgröße (Scheine/Quartal)	Anzahl der Ärzte in der Praxis	N Patienten rekrutiert
Mittelwert + SD	50±7,4 Jahre	1997		1,9±1,2 (1-x)	9,7±5,9
Minimum	35	1976	800	1	1
Maximum	64	2009	über 1200	6	22
Summe				48	233

Tabelle 2: Praxisprofil und Patienten in den Praxen

Insgesamt fanden sich in 25 Praxen 210 Patienten mit unklaren, chronischen Abdominalbeschwerden, im Durchschnitt 8,4±4,9 Patienten. Davon hatten 62 auch eine genetische Disposition für eine Laktoseintoleranz, 2,4±2,3 pro Praxis. Zusätzlich wurde erfragt wie viele LIT Fälle in der Vergangenheit in den einzelnen Praxen diagnostiziert wurden. Hierbei zeigte sich, dass bei insgesamt 140 Patienten (vor der Studie) eine LIT gefunden worden war, was einem Schnitt von 8,2 Patienten pro Praxis entspricht.

5.2 Patienten

5.2.1 Patientendaten

Von 210 Patienten konnten die Daten ausgewertet werden. Es zeigte sich, dass die Studienkohorte mit dem Symptom „chronische Bauchbeschwerden“ circa dreimal so viele Frauen (n=159; 76%) aufwies wie Männer (n=51; 24%) (Tabelle 3).

Vergleicht man die Verteilung des Gentestergebnisses bezüglich der Geschlechter, ergab sich bei den Männern nahezu kein Unterschied zwischen den LI⁺ (n=26) und LI⁻ (n=25) Gruppen. In der weiblichen Kohorte fand sich in etwa eine 1:4 Verteilung: LI⁺ n=36 und LI⁻ n=123.

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei $43,7 \pm 17,7$ Jahren (16-88 Jahre). Die Altersverteilung der Studienteilnehmer in Bezug auf LI⁺ zeigt Abbildung 4:

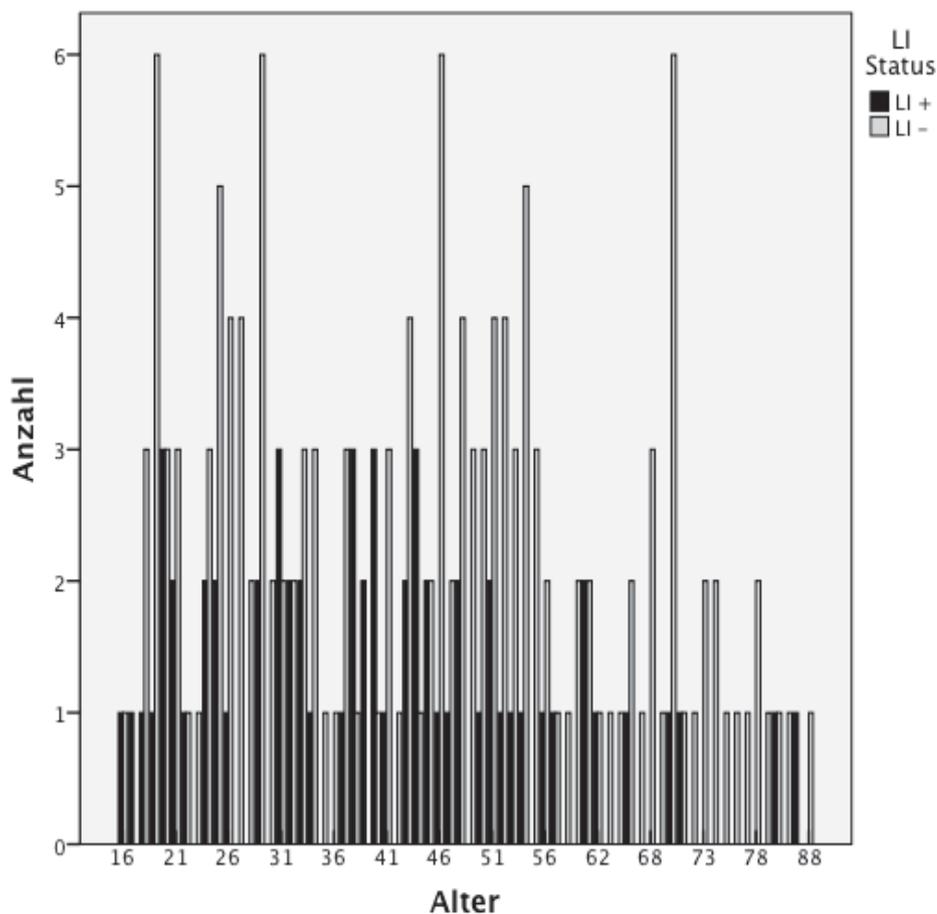


Abb. 4: Altersübersicht der Studienteilnehmer, LI⁺ und LI⁻

Die **Hauptbeschwerden** der Patienten sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Es handelt sich um einen Auszug der häufigsten Beschwerden, die sich aus der Praxiskartei der jeweiligen Praxis ergaben, sofern diese vom betreuenden Arzt auf unserem Erfassungsbogen zu Patienten dokumentiert wurden. Beide Patientengruppen zeigten unabhängig vom Gentestergebnis eine ähnliche Verteilung der einzelnen Symptome. So klagten beispielsweise LI⁺ Patienten in etwa ebenso oft über verschiedene abdominelle Beschwerden wie LI⁻ Patienten. Über eine rezidivierende Diarrhoe klagten jedoch mehr LI⁺ Patienten.

Gen- test (n)	Geschlecht (n)		Alter MW/S D	Symptome (da Mehrfachnennung möglich, über 100%)			
	Männer	Frauen		Abdominelle Beschwerden	Rezi- divierende Diarrhoe	Obere GI- Beschwer- den	Irritables Kolon
LI ⁺ (62)	26	36	40±15,9 (16-84)	36 (58%)	21 (34%)	16 (26%)	6 (10%)
LI ⁻ (148)	25	123	45±18,2 (16-88)	83 (56%)	40 (27%)	41 (28%)	22 (15%)

Tabelle 3: Patientendaten und Auszug aus den Hauptsymptomen (nicht alle Hausärzte gaben Symptome an) (veröffentlicht in: Clinical Laboratory {2014})

In Zusammenschau der Hausarztangaben konnte bei vielen Patienten ermittelt werden, welche Beschwerden vorhanden waren. Diese sind in Tabelle 4 abgebildet. Da diese Informationen nicht von allen Patienten der Studie vorlagen, handelt es sich hier lediglich um eine partielle Übersicht.

Genannte Symptome und Häufigkeit	N
Übelkeit	13
Meteorismus	19
Obstipation	5
Blähungen	19
Bauchschmerzen	36
Völlegefühl	5
Sodbrennen	5
Müdigkeit	4
Stuhlgangauffälligkeiten	1
Erbrechen	6
Gesamt	113

Tabelle 4: Symptome der Studienteilnehmer. Mehrfachnennungen waren möglich. Die Daten wurden nicht bei allen Studienteilnehmern dokumentiert, sodass diese Tabelle eine unvollständige Datenanzahl zeigt

5.2.2 Prävalenz der genetischen Veranlagung für Laktoseintoleranz

Das Gentestergebnis der Studienteilnehmer zeigte bei 29,5 Prozent der Patienten mit Abdominalbeschwerden die Mutation LCT -13910 CC im Laktase-Gen (Abb.5). Dies ist nur gering weniger als nach der Voruntersuchung (36,1%, vgl. Anhang 1) erwartet wurde.

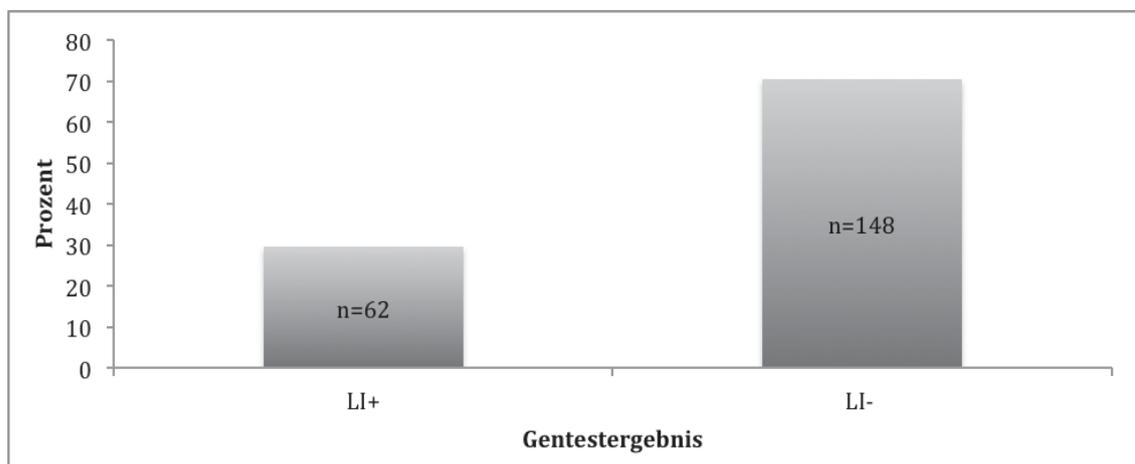


Abb. 5: Gentestergebnis, Laktoseintoleranz bei Patienten mit abdominellen Beschwerden

Die restlichen 70,5 Prozent der Patienten hatten keine genetische Veranlagung zur Entwicklung einer LIT. Diese Patienten wiederum lassen sich nochmals unterteilen in Wildtypen (LCT -13910 TT) (25%) und heterozygote Träger der Mutation (LCT -13910 CT) (45%) (Abb. 6). Da eine einzige funktionierende Genkopie ausreicht, werden diese Studienteilnehmer als LI⁻ zusammengefasst.

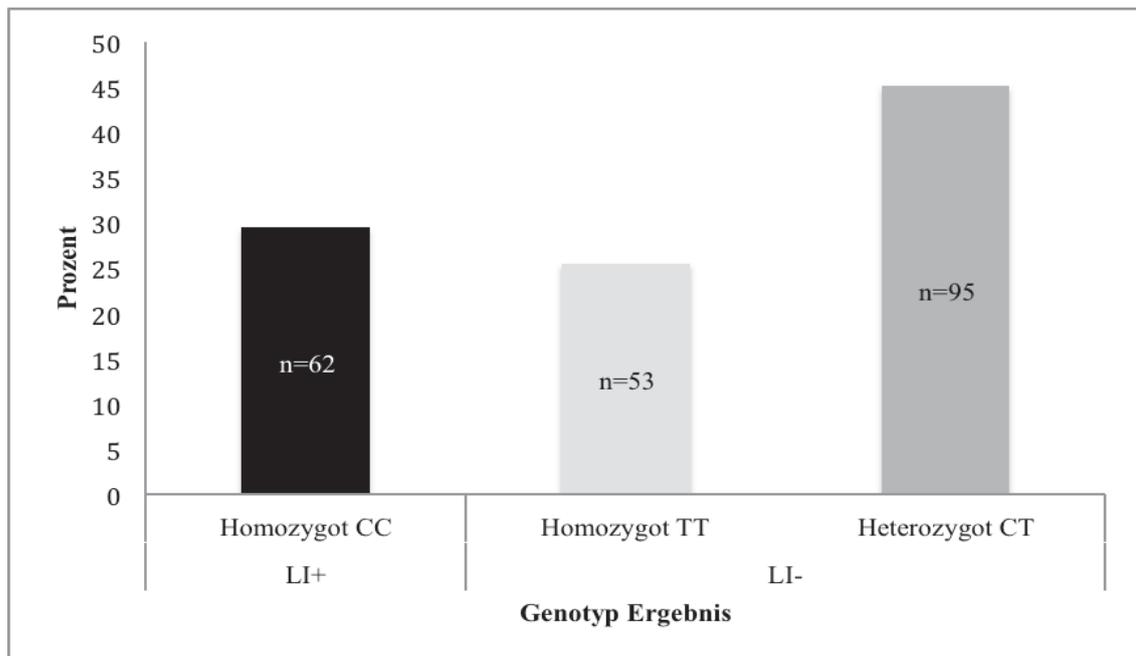


Abb. 6: Ergebnis der Genotypenanalyse in der Studiengruppe. Patienten mit homozygoter Ausprägung: LCT -13910 CC haben eine Prädisposition für Laktoseintoleranz. Laktosetolerant sind die Wildtypen (LCT -13910 TT) und die heterozygoten Träger der Mutation (LCT -13910 CT)

5.2.3 Ausgeschlossene Patienten

Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien wurden 23 Patienten von der Studie exkludiert, darunter vier Patienten mit Colitis ulzerosa, drei mit Morbus Crohn, einer wegen Sprue und eine Patientin aufgrund einer Schwangerschaft, 11 weil sie zu jung waren und drei wegen eines fehlenden Start (T0) Fragebogens (Abb.3).

5.2.4 Studienteilnehmer

16 LI⁺ und 55 LI⁻ Patienten wurden aufgrund von nicht ausgefüllten Fragebögen (*missing values*) in der *Per-Protocol-Analyse* nicht berücksichtigt (siehe *Drop-outs*: Abb.16).

Dies resultierte in der LI⁺ Gruppe mit 46 Teilnehmern (74%) und 93 Teilnehmern in der LI⁻ Gruppe (63%) (Abb.3), jeweils mit vollständigen Datensätzen. Die Anzahl fehlender Werte unterschied sich nicht signifikant zwischen LI⁺ und LI⁻ (χ^2 (df 1)=3,08; p=0,079) und es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den *Drop-outs* bezüglich des Geschlechts (siehe Kap 5.7).

5.3 Diät

5.3.1 Diätcompliance

Während der Telefoninterviews mit den Studienteilnehmern wurde am Ende des Gesprächs erfragt, ob die Diät eingehalten wurde oder nicht und die jeweilige Antwort dokumentiert. Da der genaue Speiseplan nicht dokumentiert wurde, konnte jedoch nicht exakt festgestellt werden, wie genau die Diät tatsächlich eingehalten wurde. Daher handelt es sich bei den Ergebnissen der *Diätcompliance* um eine subjektive Größe – allerdings eine, die auch im Alltag jeglicher Arztentscheidung typisch ist.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse eine *Diätcompliance* von 71,4 Prozent der Gesamtteilnehmer: 150 Patienten gaben bei der Befragung an, die Diät für vier oder acht Wochen eingehalten zu haben.

Die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Diät bestanden darin, dass sie über die lange Zeitperiode nicht möglich war, bedingt zum Beispiel durch den Lebensstil oder die Kosten, oder dass die betreffenden Patienten durch die Diät keinen Vorteil bemerkten.

Aufgrund der Mitteilung des Gentestergebnisses durch den Hausarzt sahen viele LI⁻ getestete Patienten keine Notwendigkeit, die Diät einzuhalten und beendeten diese nach der Bekanntgabe des Gentestergebnisses.

LI⁺ Patienten, also diejenigen, die ihre Disposition für Laktoseintoleranz rückgemeldet bekamen, hatten eine signifikant höhere *Diätcompliance* (85,5% hielten laut

Selbstauskunft die Diät für vier oder acht Wochen ein) als Patienten mit negativem Gentestergebnis: (65,5%): χ^2 (df 1)=9,02; $p<0,003$ (Abb.7).

In Abbildung 7 wird gezeigt, wie viele Patienten keine Diät (neun von 62 LI⁺ Patienten (14,5%) und 51 von 148 LI⁻ Patienten (34,5%) und wie viele vier, respektive acht Wochen eine laktosefreie Diät einhielten: im Vergleich zu den Patienten mit positivem Gentest haben also doppelt so viele LI⁻ Patienten keine Diät durchgeführt.

Eine vierwöchige Diät wurde gleichermaßen in beiden Gruppen durchgeführt: von 14 LI⁺ Patienten (22,6%) und von 33 LI⁻ Patienten (22,3%).

Eine achtwöchige Diät hielten 39 LI⁺ (62,9%) und 64 LI⁻ (43,2%) Patienten ein.

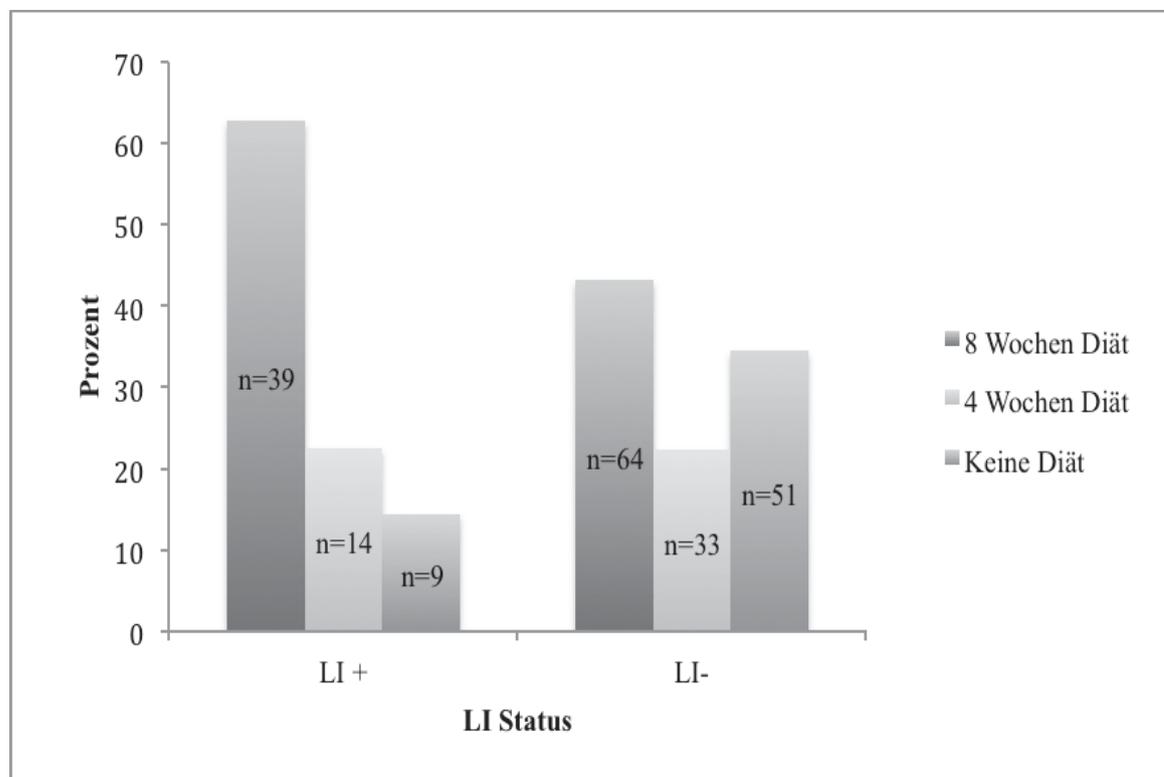


Abb. 7: Diätcompliance in Bezug auf das Gentestergebnis

5.3.2 Effekt der Diät

5.3.2.1 Per-Protocol-Auswertung

Im Folgenden wird der Diäteneffekt zwischen beiden Gruppen (LI⁺ und LI⁻) verglichen (Abb.8).

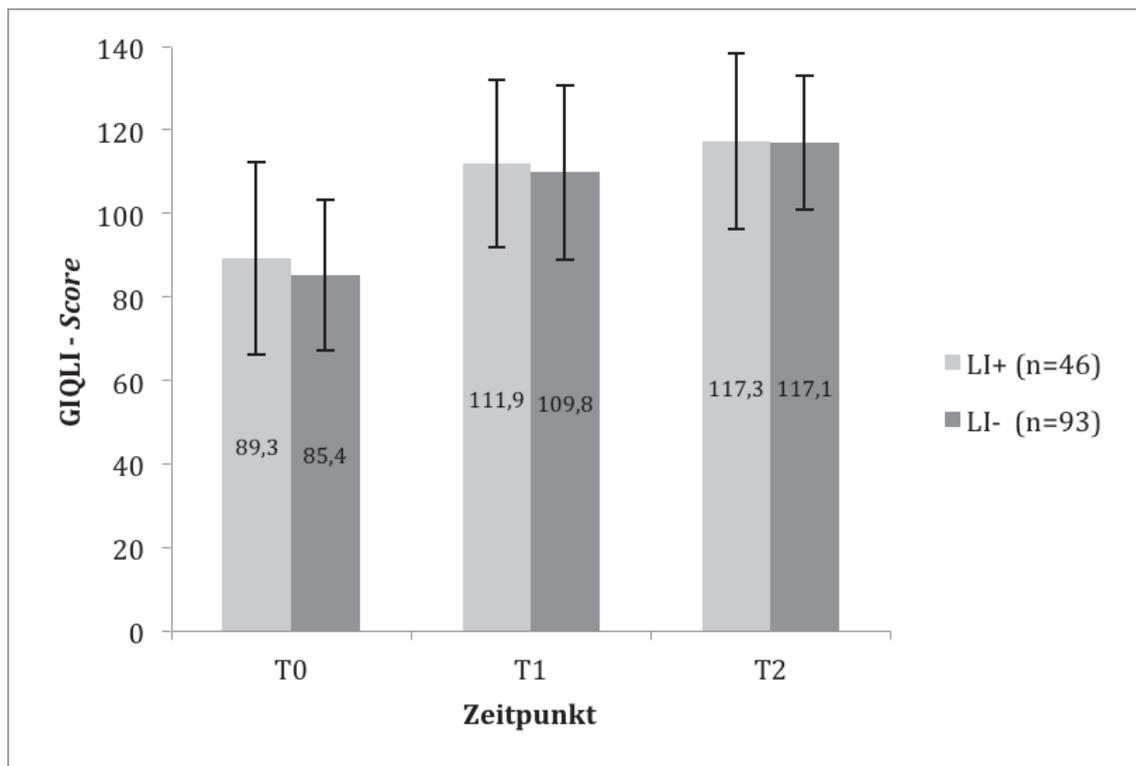


Abb. 8: Effekt der laktosefreien Diät. Mittelwert±SD des GIQLI-Scores; signifikante Steigerung: T0 (vor Intervention) zu T1 (nach vier Wochen Diät), T1 zu T2 (nach 8 Wochen Diät), und T0 zu T2 ($p < 0,001$ alle); die beiden Gruppen (LI⁺/LI⁻) unterscheiden sich nicht (T0, T1, T2); ein Interaktionseffekt ist nicht signifikant. Zahlen in den Säulen: GIQLI-Scores. (veröffentlicht in: Clinical Laboratory {2014})

Die Voraussetzungen für die Durchführung einer zwei-faktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung waren annäherungsweise erfüllt: die Normalverteilung der GIQLI-Scores ist für T0 und T2 nachgewiesen (Kolmogorov-Smirnov Tests $p > 0,50$), während die T1-Werte leicht schief waren ($p = 0,022$). Der Mauchly-Test auf Sphärizität unterstützte die Eignung zur Varianzanalyse mit $p > 0,50$ ebenso wie die Levene-Tests auf Homogenität (für T1 und T2 beide $p > 0,50$; für T0 dagegen $= 0,01$).

Die Varianzanalyse *Per-Protocol* zeigte einen starken Haupteffekt des *within-subject* Faktors „Zeitpunkt“ auf die GIQLI-Scores ($F(2,274) = 229,402$, $p < 0,001$), mit über 60 Prozent Varianzaufklärung durch den Faktor ($\eta^2 = 0,626$). Weder der Haupteffekt des *between-subject* Faktors „LI-Gruppe“ ($F(1,137) = 0,457$, $p = 0,500$, $\eta^2 = 0,003$), noch der Interaktionseffekt zwischen Zeitpunkt und LI-Gruppe ($F(2,274) = 0,794$, $p = 0,453$, $\eta^2 = 0,006$) erreichte Signifikanz.

Die GIQLI-Scores stiegen signifikant von T0 zu T1, von T1 zu T2 sowie von T0 zu T2, dies jeweils **unabhängig** von der Zugehörigkeit zu einer der beiden LI-Gruppen. Dies zeigt, dass der Diät-Effekt unabhängig von einer Disposition zur Laktoseintoleranz auftrat. Demnach besserte sich die LI⁺ Gruppe nicht signifikant im Vergleich zu der LI⁻ Gruppe, wie ursprünglich vermutet worden war.

Paarweise Vergleiche der GIQLI-Scores (also Vergleiche von T0 zu T1 und T2 und T1 zu T2) zeigen hingegen signifikante Unterschiede zwischen allen Zeitpunkten (Tab. 5):

Zeitpunkt A	Zeitpunkt B	Hauptunterschied in GIQLI-Scores (A-B)	Standard Error	p	95% Konfidenzintervall der Hauptunterschiede
T0	T1	-23,506	1.402	< 0,001	(-26,279)–(-20,733)
	T2	-29,885	1.575	< 0,001	(-33,000)–(-26,770)
T1	T2	-6,379	1.425	< 0,001	(-9,197)–(-3,561)

Tabelle 5: Paarweiser Vergleich zwischen den Zeitpunkten T0, T1 und T2 (veröffentlicht in: Clinical Laboratory {2014})

5.3.2.2 Intention-to-treat-Analyse der GIQLI-Scores

Die *intention-to-treat*-Analyse (ITT) mittels LOCF mit LI⁺=62 und LI⁻=148 (Details nicht gezeigt) zeigte ein identisches Ergebnismuster: signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts, keine signifikanten Effekte der LI-Gruppe und der Interaktion. Die Größe des Zeiteffekts war hier erwartungsgemäß etwas geringer ($\eta^2=0,486$).

5.3.3 Deskriptive Darstellung explorativer Analysen

Aufgrund des Ergebnisses (Verbesserung beider Gruppen unabhängig zum LI-Status) wurden weitere Analysen durchgeführt, um zu prüfen, ob sich aufgrund der exakten Diäteinhaltung Unterschiede zwischen der LI⁺ Gruppe und der LI⁻ Gruppe bezüglich der Reaktion auf die Diät ergaben. Neben der subjektiven Verbesserung wurde analysiert, wie viele Patienten sich laut dem Score-Ergebnis um 30 Prozent verbessert haben. Eine

30 prozentige Verbesserung der Symptomatik wurde als Anhalt für einen Diäterfolg angenommen.

5.3.3.1 Subjektive Besserung *nach* der Diät

Die Analyse der Gesamtstichprobe der Antworten auf die sogenannte *subjektive Verbesserung des Allgemeinzustandes* nach Diät („mir geht es allgemein besser“), zeigte ein ähnliches Ergebnis wie die Hauptanalyse (vgl. 5.3.2.1), welche am Ende des Interviews nachgefragt wurde: Von den LI⁺ Patienten fühlten sich nach vier Wochen (T1) 74,2 Prozent und nach acht Wochen (T2) noch 64,5 Prozent besser. Bei den LI⁻ Patienten verzeichneten nach vier Wochen Diät hingegen nur 50 Prozent eine Verbesserung und nach acht Wochen waren es 44 Prozent.

Ein großer Anteil beider Gruppen gab somit eine subjektive Verbesserung der Beschwerden nach der laktosefreien Diät an – wenn auch unterschiedlich häufig in LI⁻ und LI⁺.

Die folgenden Abbildungen zeigen das Ergebnis der beiden Gruppen nach vier (T1) (Abb.9) und nach acht (T2) (Abb.10) Wochen Diät.

Da es sich hierbei um die Analyse der Gesamtstichprobe handelt, wurden auch die Patienten mit nur einem (T1) oder aber zwei (T1, T2) ausgefüllten Fragebögen in die Analyse mit aufgenommen. Hierbei haben also – der Auswertungsmethode entsprechend – nicht alle Patienten durchgehend eine Diät eingehalten: Dies waren in den ersten vier Wochen LI⁺: n=8 und LI⁻: n=34; in den zweiten vier Wochen: LI⁺: n=2 und LI⁻: n=17. Es werden aber alle Patienten aufgeführt, die Auskunft darüber erteilt haben, ob sie sich besser fühlten oder nicht.

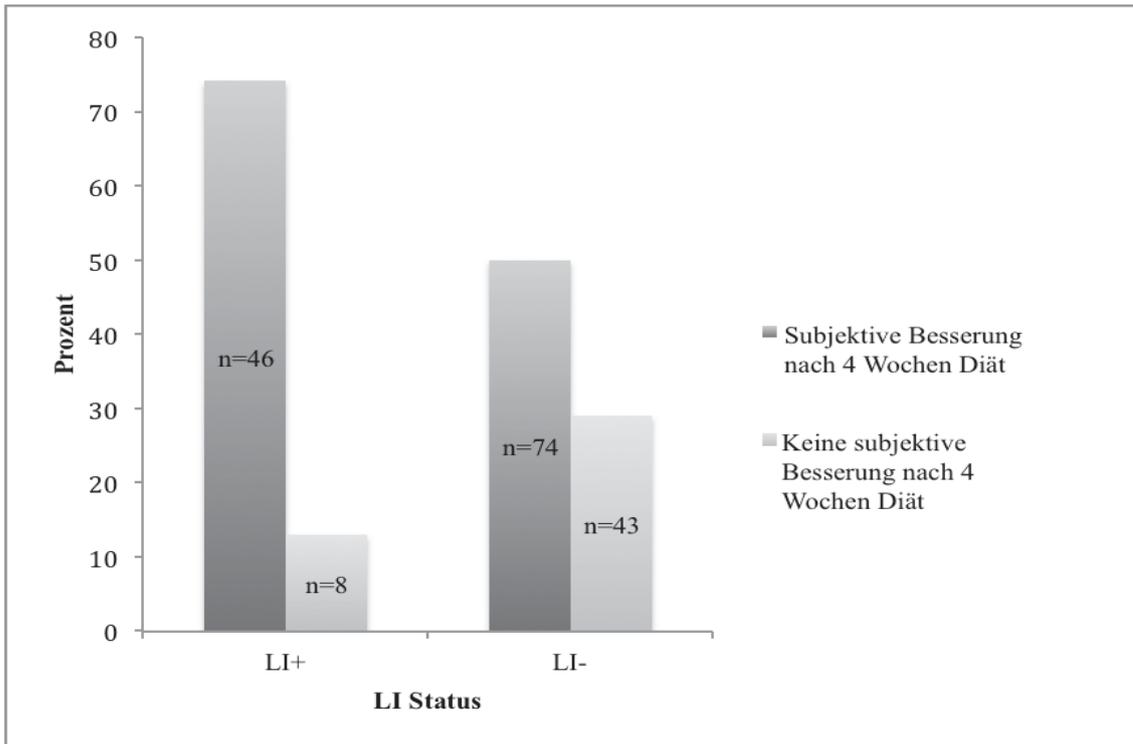


Abb.9: Subjektive Verbesserung nach vier Wochen Diät (n=171 Patienten, die Auskunft erteilt haben)

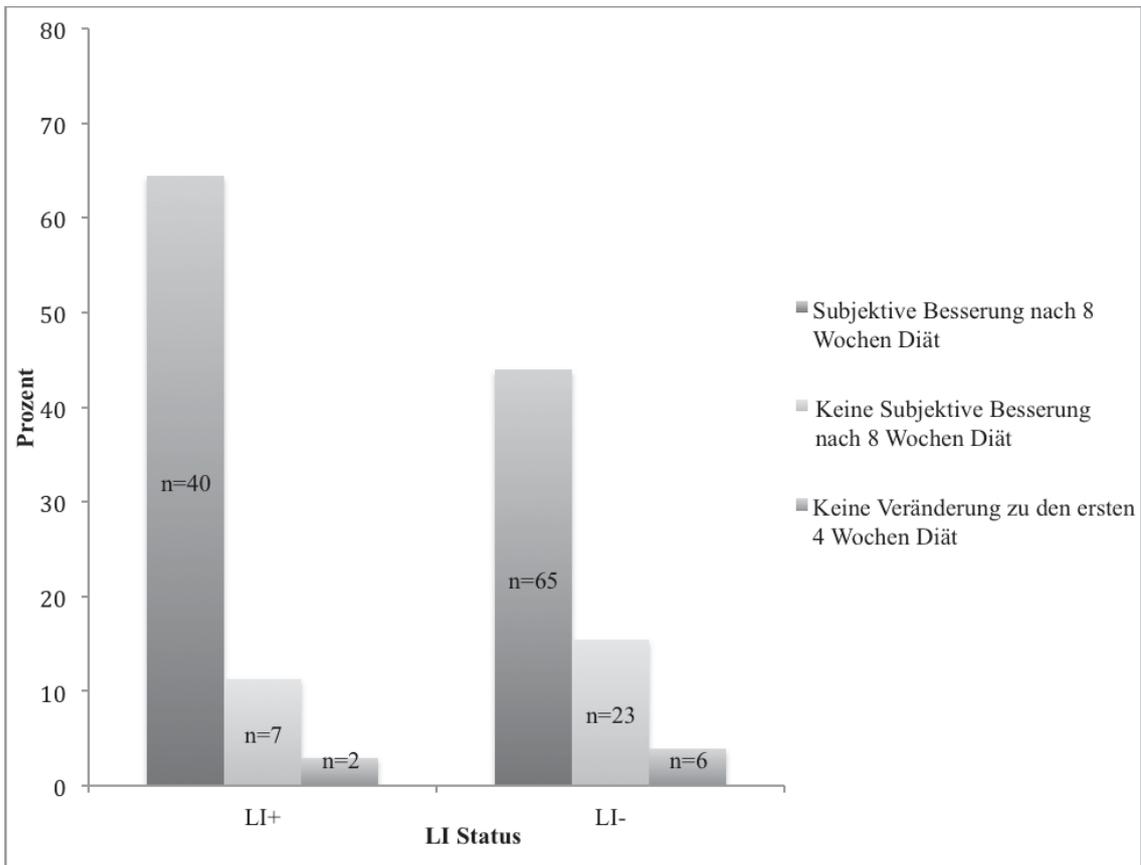


Abb.10: Subjektive Verbesserung nach acht Wochen Diät (ja/nein/gleichgeblieben) n=143 Patienten, die Auskunft erteilt haben)

5.3.3.2 30-prozentige Verbesserung des Allgemeinzustandes mit und ohne Diät

(Per-Protocol)

Definiert man die klinisch relevante Besserung des Gesundheitszustandes durch eine mehr als 30 prozentige Steigerung des GIQLI-Scores, so ergaben sich folgende Ergebnisse (Abb.11):

a) Insgesamt haben sich 74,8 Prozent (n=77) aller auswertbaren Patienten durch eine achtwöchige laktosefreie Diät gebessert; entsprechend verbesserten sich 25,2 Prozent dieser Patienten (n=26) trotz „verordneter“ achtwöchiger Diät nicht.

b) Unter den Patienten, die nur vier Wochen Diät einhielten, verbesserten sich 54,2 Prozent (n=13), respektive 45,8 Prozent (n=11) LI⁺ Patienten nicht.

c) Betrachtet man nur jene Patienten, die überhaupt keine Diät einhielten (jedoch alle drei Fragebögen ausgefüllt haben) (n=12), so erlebten 25 Prozent (n=3) eine Verbesserung der Beschwerden; 75 Prozent (n=9) verbesserten sich nicht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei Diäteinhaltung unabhängig von einer Gruppenzugehörigkeit zu LI⁺ oder LI⁻ ganz überwiegend eine Verbesserung um mindestens 30 Prozent eintrat und bei Nicht-Einhaltung kein Benefit des Allgemeinbefindens auszumachen war. Am deutlichsten stellte sich der Unterschied bei Patienten mit achtwöchiger Diät dar.

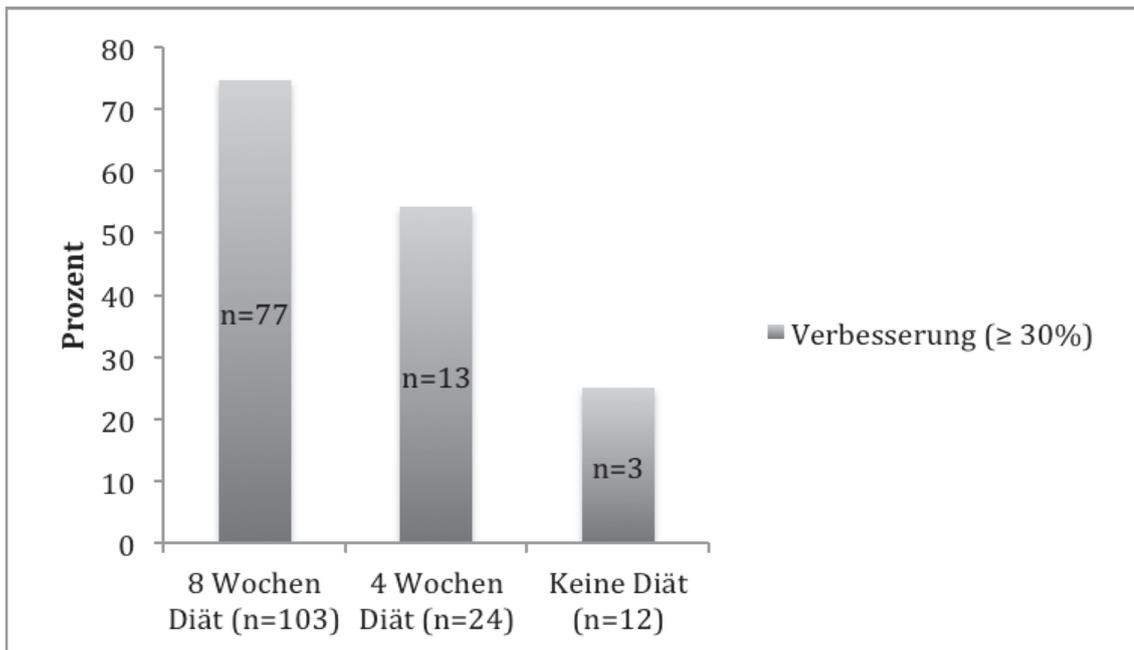


Abb.11: Verbesserung des Allgemeinzustandes um 30 Prozent mit und ohne Diät
30-prozentige Verbesserung des Allgemeinzustandes unabhängig vom LI-Status

5.3.3.3 30-prozentige Verbesserung des Allgemeinzustandes mit Diät bezüglich des LI-Status

Vergleicht man die prozentuale *Score*-Verbesserung von „über 30 Prozent“ zwischen beiden LI-Gruppen, so zeigte sich auch ähnlich wie in der Hauptanalyse auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den eigentlich so unterschiedlichen LI-Gruppen. Beide Gruppen verbesserten sich ähnlich durch eine vier- oder achtwöchige laktosefreie Diät zu ähnlichen Teilen (Abb.12). 34 (61,8%) LI⁺ Patienten verbesserten sich durch die Einhaltung der Diät, 21 (38,2%) LI⁺ Patienten verbesserten sich nicht. Bei den LI⁻ Patienten verbesserten sich 73 (59,8%) Patienten und 49 (40,2%) nicht.

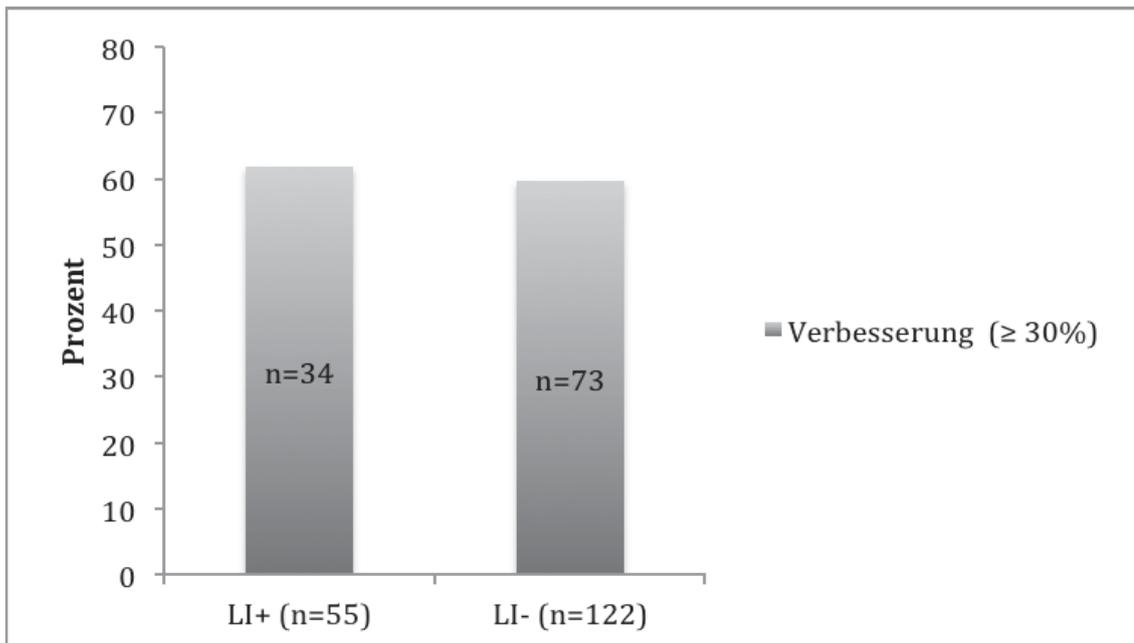


Abb.12: Verbesserung des GIQLI-Scores über 30 Prozent bezüglich des LI-Status

5.3.3.4. Unterschiede zwischen Männern und Frauen in Bezug auf ein Diätversagen der laktosefreien Diät

Wendet man nun den oben verwendeten Vergleich auf Frauen und Männer in Bezug auf eine „mehr als 30 prozentige *Score*-Verbesserung“ nach acht Wochen laktosefreier Diät an, so zeigt sich, dass mehr Frauen als Männer von der Diät profitiert haben. Frauen haben demnach häufiger eine GIQLI-Score Erhöhung um „mehr als 30 Prozent“ und damit einen „allgemein besseren Allgemeinzustand“ nach laktosefreier Diät erlangt: zwar zeigt sich bei 11 (39%) Männern und bei 15 (20%) Frauen keine Besserung. 17 (61%) der Männer und 60 (80%) der Frauen besserten sich jedoch durch die achtwöchige Diät. In der folgenden Abbildung wird das Diätergebnis zwischen Männern und Frauen dargestellt (Abb.13).

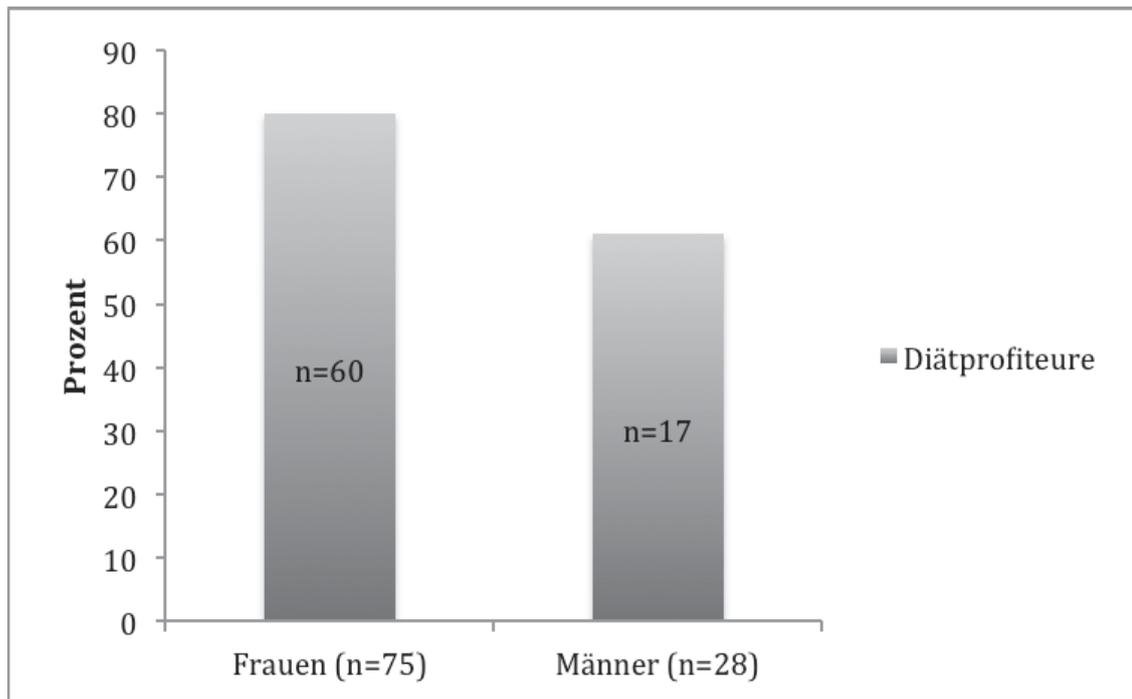


Abb.13: Unterschiede im Diäterfolg zwischen Männern und Frauen in Prozent bei acht Wochen Diät

5.3.4 *Bereitschaft zur Fortsetzung der Diät nach Studienabschluss*

Neben einer hohen Diät-Compliancerate von 71,4 Prozent, wurde festgestellt, dass laut Befragung bei T2 viele Patienten auch weiterhin eine laktosefreie Diät einhalten wollten.

Im Rahmen des Abschlusstelefonats wurden die Teilnehmenden gefragt, ob sie sich vorstellen könnten, die Diät weiterzuführen. 61 Prozent der LI⁺ Patienten wollten die laktosefreie Diät nach der Studie fortführen. Und obwohl sie darüber informiert wurden, dass sie nicht genetisch prädisponiert sind, wollten auch 39 Prozent der LI⁻ Patienten die Diät nach Beendigung der Studie weiterführen.

Im folgenden Diagramm ist das Ergebnis dargestellt. Die Patienten die sich nicht äußerten oder unsicher waren, sind mit „vielleicht“ deklariert (Abb.14).

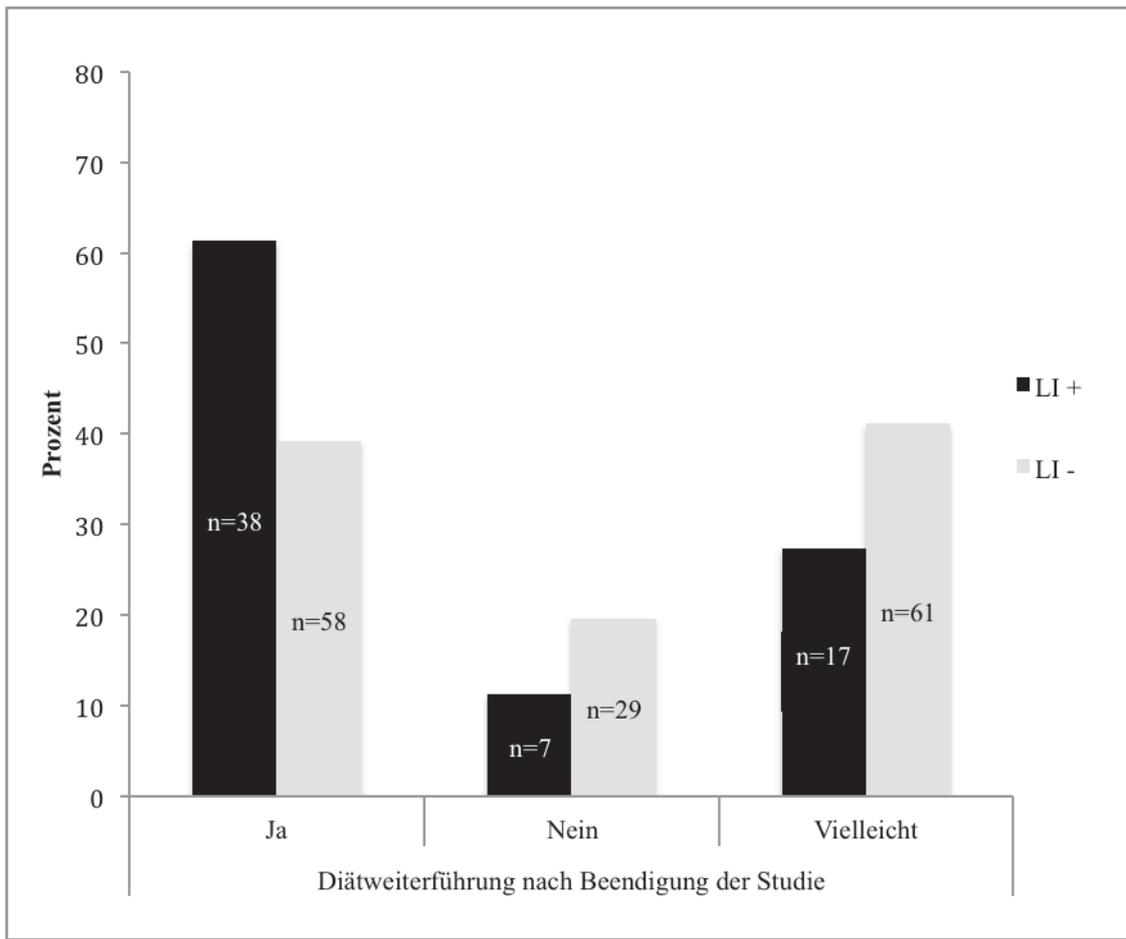


Abb.14: Bereitschaft für eine Diätweiterführung nach Studienabschluss

5.4 Diagnostik vor Einschluss in die Studie

Die Hausärzte wurden gebeten, Informationen zur bisher durchgeführten Diagnostik für die in die Studie eingeschlossenen Patienten anzugeben. Bei der Auswertung dieser Daten ergaben sich die in der Tabelle 6 angeführten Ergebnisse. Es zeigte sich, dass vor Einschluss in die Studie viele, zum Teil invasive Verfahren angewendet wurden, um eine Diagnose bei diesen Patienten stellen zu können, die seit vielen Wochen bis Jahren über abdominale Beschwerden klagen. Dieser apparative Aufwand blieb jedoch erfolglos (Tab. 6).

Diagnostik vor Einschluss in die Studie				
	Labor	Koloskopie	Gastroskopie	Sonographie
LI⁺ (62)	44 (71%)	15 (24%)	11 (18%)	33 (53%)
LI⁻ (148)	109 (74%)	39 (26%)	53 (36%)	99 (67%)
Daten von 22 Hausarztpraxen				

Tabelle 6: Durchgeführte Diagnostik in Aufteilung nach LI-Status

Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf den Anteil der jeweiligen LI⁺ und LI⁻ Gesamtkohorte (veröffentlicht in: Clinical Laboratory {2014})

In beiden LI-Gruppen wurden ähnlich viele Untersuchungen durchgeführt (Labor (χ^2 (df 1)=0,159; p=0,690; Koloskopie: χ^2 (df 1)=0,107; p=0,744; Sonografie: χ^2 (df 1)=3,495; p=0,062), wobei Gastroskopien bei LI⁻ Patienten häufiger waren als bei LI⁺ Patienten (einfaktorielle ANOVA, χ^2 (df 1)=6,733; p=0,009).

5.5 Herkunft

Es wurde von den Patienten oder den Hausärzten nicht verlangt, eine ethnische Abstammung der Patienten anzugeben. Die untenstehende Tabelle 7 zeigt daher nur die über den Nachnamen von uns abgeleitete nationale Herkunft der Studienteilnehmer. 28 (45%) LI⁺ Patienten sind angenommen nicht deutscher Abstammung, 34 (55%) werden anhand ihres Nachnamens als deutschstämmig vermutet. Demnach hat anscheinend fast die Hälfte (45%) der LI⁺ Studienteilnehmer ausländische Wurzeln, bei den LI⁻ Patienten sind es nur 19 Prozent; was mit dem Ausländeranteil in Düsseldorf übereinstimmt (19,2%; vgl. Amt für Statistik und Wahlen der Landeshauptstadt Düsseldorf, 2014.)

		LI Status		Gesamt
		LI ⁺	LI ⁻	
angenommene Herkunft	albanisch	0	1	1
	arabisch	4	1	5
	asiatisch	1	0	1
	deutsch	34	119	153
	englisch	0	1	1
	griechisch	0	1	1
	italienisch	2	5	7
	niederländisch	0	2	2
	russisch	9	11	20
	rumänisch	1	0	1
	serbokroatisch	3	2	5
	spanisch	0	2	2
	türkisch	7	3	10
	ungarisch	1	0	1
Gesamt		62 LI ⁺ =28 (45%)	148 LI ⁻ =29 (19%)	210

Tabelle 7: Namensherkunft und LI-Status

5.6 Verwendung von Laktasetabletten

Die Abbildung 15 verbildlicht, wie viele Studienteilnehmer während der Diät Laktasetabletten genutzt haben. LI⁺ Patienten haben im Vergleich zu den LI⁻ Patienten diese Möglichkeit eher wahrgenommen (LI⁺:40%; LI⁻:16%). Insgesamt wurden von 28 Prozent aller Patienten Laktasetabletten eingenommen, die hierzu Angaben gemacht haben (n=174).

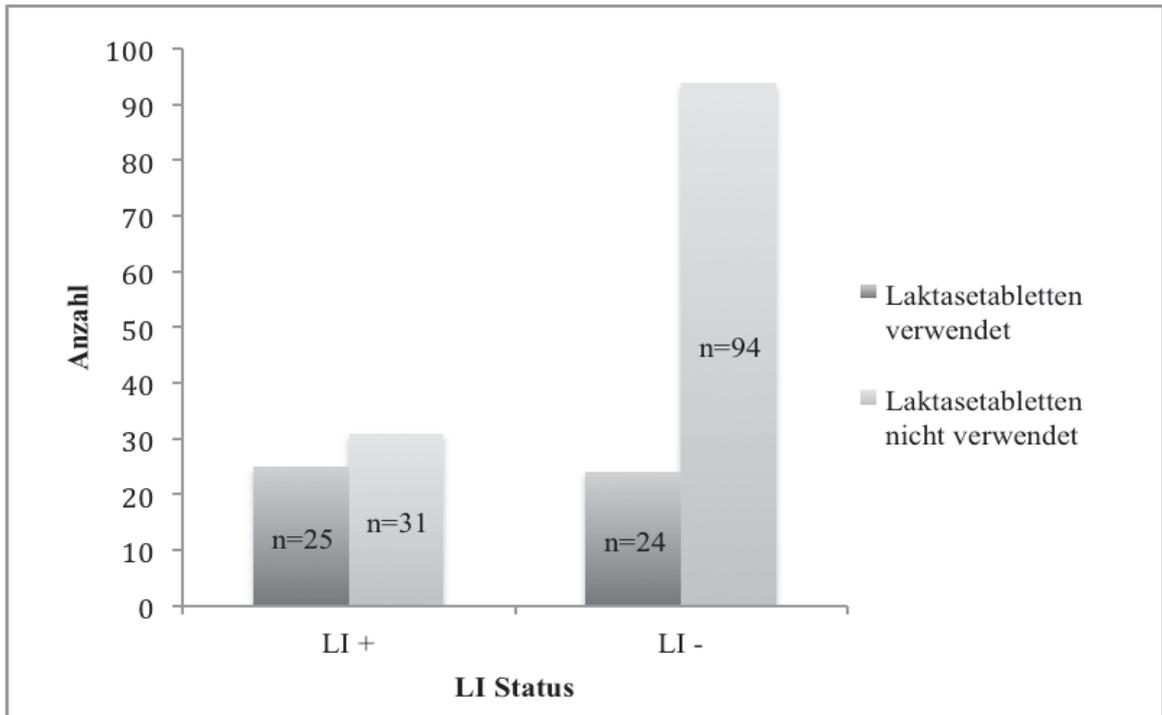


Abb.15: Verwendung von Laktasetabletten während der laktosefreien Diät
 Es liegen nicht von allen Patienten Angaben vor: 56 LI⁺ und 118 LI⁻.
 Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Probandenzahl von n=174

5.7 Drop-outs

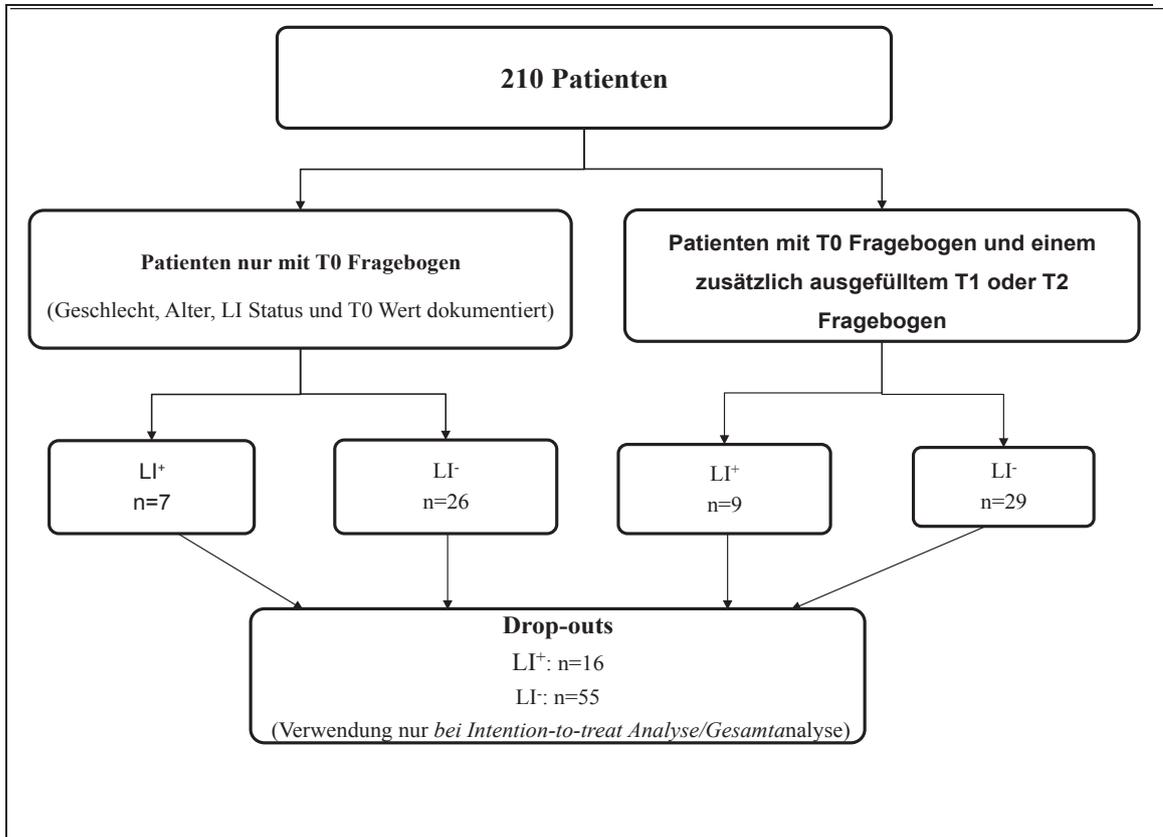


Abb.16: Drop-outs

5.7.1 Drop-out-Rate in Bezug auf den LI-Status

Die *Drop-out-Rate* (<3 Fragebögen ausgefüllt) bezüglich des LI-Status zeigte einen Unterschied, zwischen LI⁺ und LI⁻ Patienten, der jedoch nicht signifikant ausfiel. Bei den LI⁺ Patienten beendeten 16 von insgesamt 62 (26%) Probanden innerhalb des Studienverlaufs die Teilnahme. Bei den LI⁻ Patienten waren es 55 von insgesamt 148 (37%) (p=0,113) (Abb.17).

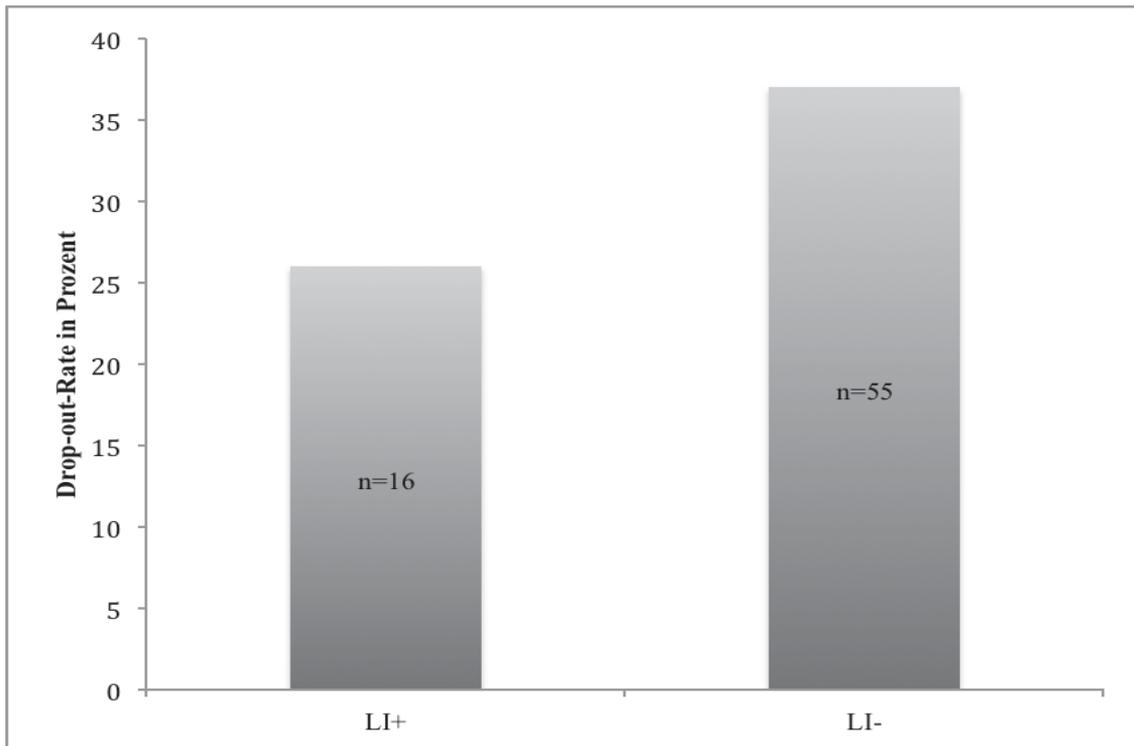


Abb.17: Drop-out-Rate in Bezug auf den LI-Status in Prozent

5.7.2 Drop-out-Rate in Bezug auf das Geschlecht

Untersucht man die *Drop-out-Rate* bezüglich Frauen und Männern, besteht kein nennenswerter und kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (p=0,445). Von insgesamt 159 Frauen beendeten 56 die Studie (35%) vorzeitig und wurden demnach nicht in die Analyse miteingeschlossen – ausgenommen die *Intention-to-treat*-Analyse und die Gesamtanalyse. Von den 51 Männern beendeten 15 die Studie vor Ablauf der Studienzeit (29%) (Abb.18).

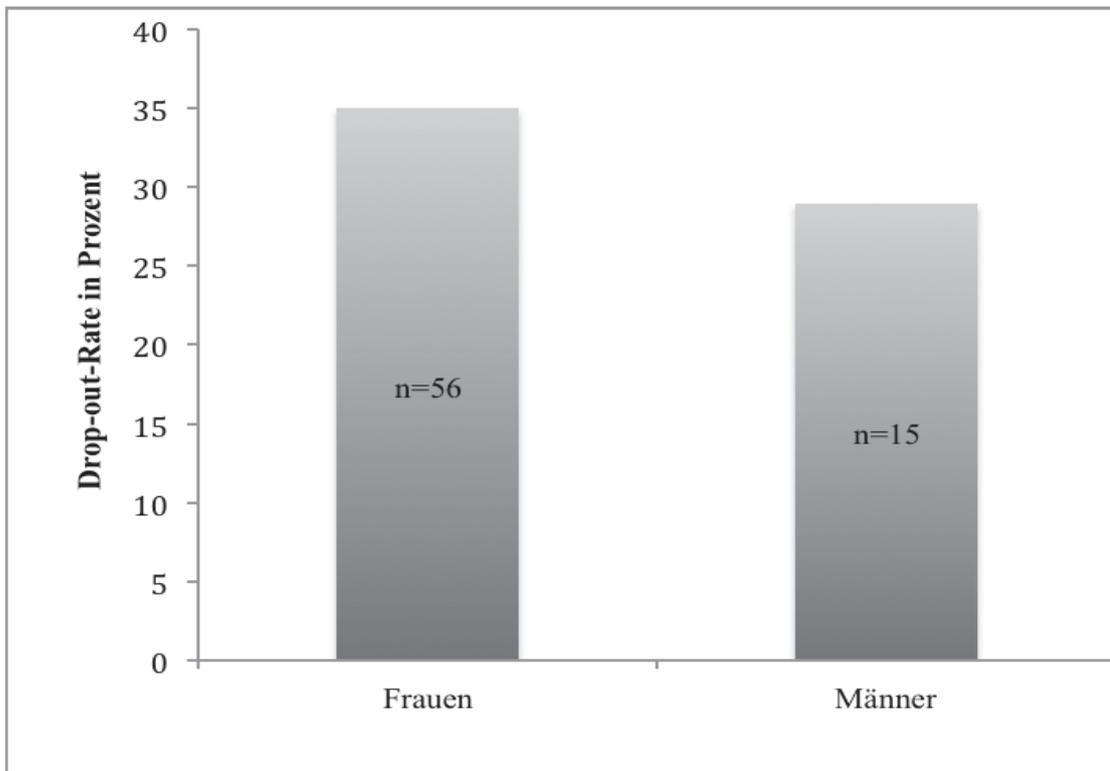


Abb.18: Drop-out-Rate in Bezug auf das Geschlecht in Prozent

6 Diskussion

6.1 Prävalenz der Laktoseintoleranz in deutschen Hausarztpraxen

Es soll zunächst kurz auf die aus unseren Daten kalkulierbare Bevölkerungs-Prävalenz der Laktoseintoleranz eingegangen werden, wenngleich dies nicht im Zentrum unserer Studie stand. Vergleichend mit der Studie von Flatz, die aufgezeigt hat, dass 15 Prozent der von ihm untersuchten Deutschen eine Laktosemalabsorption haben (Flatz et al., 1982), zeigt unsere Studie jedoch, dass diese Zahl bei Patienten mit chronischen abdominellen Beschwerden mit 29,5 Prozent fast doppelt so hoch anzunehmen ist. Allerdings wurde in der vorliegenden Studie die Prävalenz in einem symptomatischen Kollektiv bestimmt, während Flatz et al. eine asymptotische „Normalbevölkerung“, untersuchten bei der sogar Patienten ausgeschlossen wurden, die „Bauchbeschwerden“ hatten.

Weitere Einschränkungen in Bezug auf den Vergleich zu den Daten von Flatz et al. werden im Folgenden dargestellt:

a) Da in unserer Studie ein genetischer Test als Zugang zur Diagnose gewählt wurde, konnte nicht nachgewiesen werden, ob sich in unserer Patientenkohorte auch noch Patienten mit sekundärer Laktoseintoleranz befanden; was die Prävalenz in der hier vorliegenden Studie ebenfalls noch erhöhen würde. Diese Patienten hätten nur durch einen H₂-Atemtest ermittelt werden können, da man hier die Malabsorption infolge einer Schädigung der Darmwandmukosa erfasst. Allerdings dürfte diese Gruppe der Patienten vermutlich sehr klein – und somit die Bedeutung bei einer Prävalenz-Bestimmung eher nachrangig sein.

b) Flatz et al. haben ein anderes Alters-Kollektiv untersucht, nämlich gesunde Erwachsene und Heranwachsende (Durchschnittsalter von 20,3 Jahren, überwiegend Bundeswehr-, Krankenhaus- und Universitätsangehörige). Dieses jüngere Kollektiv wird die Prävalenz der Laktosemalabsorption jedoch wahrscheinlich nicht erhöhen. Zur

Frage des Alters und der Manifestation von Beschwerden existieren kaum Studien. In einer aktuellen Studie aus Indien von Baadkar, Mukherjee und Lele (2014) zeigt sich, dass eine LIT nur marginal vom Alter abhängig ist. Auch eine weitere Studie aus Norwegen unterlegt, dass keine Assoziation der LIT zur Altersgruppe besteht (Hovde und Farup, 2009). Schließlich legte eine dritte Studie offen, dass die klinische Manifestation einer primären LIT je nach unterschiedlicher ethnischer Gruppe variiert und eher vor Erreichen des 20. Lebensjahres festgestellt wird (Seppo et al. 2008).

Damit wäre bei Flatz et al. eine niedrigere als bei unserer Studie hochgerechnete Bevölkerungs-(Praxis-) Prävalenz zu erwarten gewesen.

c) Ein weiterer entscheidender Unterschied zwischen dieser Studie und der von Flatz liegt in der Definition des „Krankheitsbildes“: Er definierte Laktoseabsorber und Laktosemalabsorber anhand des Ergebnisses des Atemtests. Absorber wiesen nach Laktosebelastung im H₂-Atemtest einen Werteanstieg unter 15 ppm auf, bei einem Anstieg über 20 ppm wurde wiederum von Laktosemalabsorbern gesprochen. Aufgrund dieser Definition dürften deutlich mehr Personen als laktoseintolerant erscheinen, sofern man nur die Malabsorption als Definitionskriterium nimmt und nicht auch noch nach einer klinischen Symptomatik fragt. Das zeigt sich auch in den Befunden von Flatz et al.: 30 Prozent der Malabsorber blieben bei 50 g Laktosebelastung ohne Symptome. Folgte man der üblichen Definition einer Laktoseintoleranz, nach der ein Laktasemangel sowie eine klinische Symptomatik vorhanden sein müssen (beziehungsweise eine solche durch Meidung von Laktose verschwindet), dann lässt sich hochrechnen, dass bei Flatz et al. rund 10 Prozent aller Probanden laktoseintolerant gewesen sein müssten.

d) Nun muss zur Vergleichbarkeit unserer Zahlen auch dieser Maßstab angelegt werden: Eine große Mehrheit der in unserer Studie untersuchten 210 Patienten mit seit längerem bestehenden, aber keiner beweisenden Diagnose zugeordneten abdominalen Beschwerden hat von einer laktosefreien Diät profitiert, jedoch nicht alle. Nach der unter c) erwähnten klassischen Definition einer Laktoseintoleranz (siehe Kapitel 3) hätten nur jene, die eine auf den Laktasemangel zurückführbare Symptomatik aufweisen und LI⁺ waren, auch als laktoseintolerant angesehen werden dürfen. Dies würde unsere Prävalenz von LI⁺ um ein Viertel reduzieren, da mit Symptomatik-

Verbesserung nur 74 Prozent der LI⁺ Personen reagierten. Damit aber würde sich die Prävalenz einer Laktoseintoleranz von 29,5 Prozent (gefundene LI⁺ Patienten) auf etwa 22 Prozent reduzieren.

Wie sieht es mit anderen Studien und den dort gefundenen Prävalenzen aus? Eingangs ist dazu nochmals darauf hinzuweisen, dass der Laktasemangel genetisch und ethnisch bestimmt ist, also unterschiedliche Prävalenzen daraus resultieren müssen. Bis zum Publikationsjahr 1982 fanden Flatz et al. aus den Studien anderer Länder folgende Prävalenzen für LIT: in Frankreich und Italien um die 30 bis 50 Prozent. Österreich 20 Prozent, Dänemark und Holland um die fünf Prozent. In der einzigen deutschen Vergleichsstudie mit jedoch nur 55 Probanden lag die Prävalenz – so wie bei Flatz et al. – bei 15 Prozent (Rotthauwe, Emons und Flatz, 1972). Seit der Studie von Flatz et al. wurde unseres Wissens jedoch keine Studie zur Bevölkerungsprävalenz oder zu Untergruppen derselben in Bezug auf Laktosemalabsorption beziehungsweise LIT untersucht und für den deutschsprachigen Raum veröffentlicht.

Insgesamt bleibt damit eine deutliche Diskrepanz zwischen unserer und der von Flatz et al. erhobenen Befunde bestehen, was sich am ehesten durch die unterschiedlichen Kollektive mit und ohne abdominelle Beschwerden erklären lässt.

6.2 Prävalenz des Laktasemangels bei „unklaren Bauchbeschwerden“

Bis zu diesem Punkt wurde aus dem in der vorliegenden Studie untersuchten Kollektiv „Bauch-symptomatischer“ Patienten eine Hochrechnung in Bezug auf eine anzunehmende Bevölkerungsprävalenz vorgenommen und mit dem Wissensstand aus der Literatur verglichen. Nun aber geht es um die Prävalenz, die im Kollektiv mit „unklaren Bauchbeschwerden“ gefunden wurde.

In diesem Kollektiv hatten 29,5 Prozent einen genetisch begründeten Laktasemangel. Bei rund 74 Prozent konnte diätisch bedingt eine deutliche Besserung festgestellt werden, sodass man nach herkömmlicher Definition bei rund 22 Prozent von einer Laktoseintoleranz ausgehen kann.

Wir fanden zu solchen Kollektiven mit Symptomen im Bauchraum weitere Studien:

Enck et al. aus der Uniklinik Düsseldorf (1990) untersuchten die Prävalenz von Laktosemalabsorbern bei Patienten mit funktionellen gastrointestinalen Beschwerden und fanden ähnliche Zahlen wie wir. Sie evaluierten dazu über eine Zeitperiode von 18 Monaten alle Patienten welche mit gastrointestinalen Beschwerden in der Klinik vorstellig wurden. Bei allen Patienten wurde ein H₂-Atemtest durchgeführt. Bei 37 von insgesamt 64 Patienten zeigte sich keine erklärende andere organische Ursache. Bei neun (24%) dieser verbleibenden 37 Patienten wurde eine Laktosemalabsorption festgestellt. Sechs Monate später zeigten diese Patienten eine signifikante Reduktion der gastrointestinalen Beschwerden unter einer laktosefreien Diät. Bei denjenigen Patienten, die keine Malabsorption im H₂-Atemtest zeigten und auch keine Diät-Empfehlung bekamen, verbesserte sich im Zeitraum von sechs Monaten der Zustand nicht.

Ein ähnliches Ergebnis fanden auch Böhmer und Tuynman (1996). Sie beschrieben in ihrer Studie die klinische Relevanz von Laktosemalabsorption bei Patienten mit Reizdarmsyndrom. Die Prävalenz der Laktosemalabsorption in der genetisch aus Nordeuropa stammenden Bevölkerung wird als relativ gering angegeben. Das Reizdarmsyndrom tritt jedoch relativ häufig auf, die Symptome gleichen sich sehr. Um die Prävalenz für Laktoseintoleranz bei Patienten mit Reizdarmsyndrom herauszufinden, wurden Patienten in einer gastroenterologischen Klinik in den Niederlanden mithilfe des H₂-Atemtest untersucht und anschließend einer sechswöchigen laktosefreien Diät unterzogen. Böhmer und Tuynman zeigten in der Folge auf, dass 24 Prozent der Reizdarmpatienten Laktosemalabsorber waren.

In einer Studie von Krawczyk et al. (2008) aus Deutschland ging es darum, die Ergebnisse des H₂-Atemtests mit den Ergebnissen des Gentests im Hinblick auf die Detektion einer Laktase-non-Persistenz zu vergleichen. Dafür wurden 58 Patienten untersucht, bei denen eine LIT vermutet wurde. Es handelte sich um 25 Männer und 33 Frauen mit einem mittleren Alter von 41 Jahren. Alle Patienten zeigten unspezifische gastrointestinale Beschwerden. Laut H₂-Atemtest hatten 29 Prozent der Patienten eine Laktosemalabsorption, laut Gentest hatten 26 Prozent die Variante für eine Laktase-non-Persistenz - diese wiesen auch 29,5 Prozent aller Patienten unserer Studie auf.

In einer Studie von Goebel-Stengel et al. (2014) aus Berlin wurden Patienten mit unklaren Abdominalbeschwerden unter der Annahme untersucht, dass Kohlenhydrat-Malabsorptionen oft Gründe für funktionelle gastrointestinale Beschwerden sind und einem Reizdarmsyndrom ähneln. Es wurden 2390 Patienten mithilfe des H₂-Atemtests unter anderem auf eine LIT untersucht. Das mittlere Alter der Patienten betrug 50 Jahre. Zwei Drittel der Patienten waren Frauen, ein Drittel Männer. 35 Prozent waren symptomatische Laktosemalabsorber.

Haberkorn et al. (2012) untersuchten in den Niederlanden 126 Patienten mit chronischen Abdominalbeschwerden, bei denen eine LIT vermutet wurde und testeten diese genetisch auf eine LIT. 62 Prozent der Probanden waren Frauen. Das mittlere Alter der Probanden betrug 44 Jahre. Diejenigen Patienten, die einen negativen Gentest aufwiesen, wurden zusätzlich mit dem H₂-Atemtest auf eine sekundäre LIT getestet. Patienten, die genetisch positiv für die Variante der Laktase-non-Persistenz getestet wurden, sollten direkt eine laktosefreie Diät einhalten. 34 Prozent (43 Patienten) zeigten ein positives Gentestergebnis für eine LIT. Bis auf neun Prozent profitierten alle von einer laktosefreien Diät (25%).

6.3 Spezifische oder unspezifische diätetische Therapie

Das zentrale, wenngleich überraschende Ergebnis unserer Interventionsstudie zeigte, dass sich nicht nur die Symptomatik bei LI⁺ Patienten, sondern auch bei LI⁻ Patienten in einem hohen Anteil verbesserte: bei den LI⁺ Patienten waren es nach vier Wochen Diät 74 Prozent beziehungsweise nach acht Wochen 64,5 Prozent; bei den LI⁻ Patienten verbesserten 50 Prozent ihren Zustand nach vier Wochen, beziehungsweise 44 Prozent nach acht Wochen.

Entgegen unserer Annahme und entgegen der allgemein geltenden diagnostischen Prämisse, dass die Diagnose einer Laktoseintoleranz immer einen belegenden diagnostischen Test sowie ein Ansprechen auf eine laktosefreie Diät voraussetzt, zeigt unsere Studie damit, dass die zweite Bedingung gar nicht ein so hartes Kriterium zu sein scheint. Wenngleich der Anteil bei LI⁺ Patienten noch höher liegt, reagierten beide Gruppen positiv auf die Diät: 74 Prozent (bzw. nach 8 Wochen 64,5%) gegenüber 50

Prozent (bzw. nach 8 Wochen 44%). Wie kann man diesen überraschenden Befund erklären?

Methodische Erklärung über einen Bias

- a) In unserer Studie wurde die Laktoseintoleranz nicht durch einen H₂-Atemtest geprüft. Deswegen kann eine Anzahl an positiv getesteten Patienten unserer Studie – genetischer Verdacht auf Laktasemangel – entweder gar keine klinische oder nur eine sehr milde Laktoseintoleranz haben. Damit aber wäre der Effekt der Diät in der LI⁺ Gruppe vermindert – und somit der Unterschied zur LI⁻ Gruppe ebenfalls geringer.
- b) Zudem muss beachtet werden, dass das Reizdarmsyndrom und die LIT die zahlenmäßigen Hauptgruppen der ungeklärten Abdominalbeschwerden sind. Es ist also eher wahrscheinlich, dass Patienten mit einer LIT zusätzlich auch an einem Reizdarmsyndrom leiden könnten (Shaw und Davies, 1999). Damit würde die Gruppe der LI⁺ Patienten, die überwiegend an einem Reizdarmsyndrom litten, nochmals vermindert werden – womit der Unterschied zur LI⁻ Gruppe ebenfalls geringer ausfallen würde.
- c) Das Ergebnis unserer Studie könnte auch dadurch beeinflusst worden sein, dass unsere LI⁺ Gruppe nicht sehr *compliant* im Einhalten der Diät war und sich damit der Effekt der Diät in dieser Gruppe nur abgeschwächt darstellen konnte. Damit wäre der Unterschied zur LI⁻ Gruppe wiederum vermindert. Allerdings fragt man sich hierbei, warum die *Compliance* bei der Vergleichsgruppe, den LI⁻ Personen, höher ausfallen sollte. Damit ist es eher plausibel, dass die Verteilung einer solchen „Störung“ der *Compliance* in beiden Gruppen grundsätzlich gleich wäre – würde sie nicht bei denen geringer ausgefallen sein, die bei der Diät keine Verbesserung erfahren haben. Damit aber wäre der Einfluss unterschiedlicher *Non-Compliance* aus anderen als Nicht-Erfolgs-Gründen zu vernachlässigen.

Erklärung über einen Placebo-Effekt

Einen ganz anderen Zugang zum Verständnis unserer Ergebnisse ergibt sich aus der Betrachtung der Untersuchungsgruppen selbst: Wir haben eine Gruppe von Patienten mit abdominellen Beschwerden untersucht, die diagnostisch nicht definitiv abgeklärt war. Derartige Patienten weisen häufig – allein oder als Komorbidität – psychosomatische Krankheitsbilder auf (Oliver und Vavrika, 2010). Für diese Patienten kann Aufmerksamkeit und Zuwendung – so wie dies jede Studie mit enger Betreuung darstellt – oft hilfreich auch in Bezug auf ihre Beschwerden sein. Sowohl die Diät als auch die regelmäßigen Nachfragen und ebenfalls die Tatsache, dass die Beschwerden im Verlauf mehrmals, und dann noch mit einem ganz neuen Test, untersucht wurden, kann einen erheblichen Placebo-Effekt ausgelöst haben – was wir dann als unspezifische Wirkung der Diät im Ergebnis ansehen müssten.

In einer Studie an Patienten mit chronischen Abdominalbeschwerden, bei denen jeweils eine Malabsorption von Laktose, Sorbitol oder Fruktose nachgewiesen worden war, zeigte sich nach der entsprechenden diätetischen Meidung dieser Zucker eine signifikante Besserung der Beschwerden bei 60-100 Prozent der Studienteilnehmer mit hoher Compliance bei der Diäteeinhaltung, aber auch bei 30-50 Prozent der Probanden mit geringer Diät-Compliance (Born, 2011).

Allerdings würde man erwarten, dass dieser Placebo-Effekt in beiden Gruppen – LI⁺ und LI⁻ – gleich sein und in der LI⁺ Gruppe zum spezifischen Diät-Effekt addiert werden müsste. Hingegen wäre letzterer in der LI⁺ Gruppe alleinig wirksam. Formal entspricht dies der Konstellation, die bei Placebo-kontrollierten Vergleichsstudien auftritt. Zahlenmäßig würde sich dies bei uns in der Differenz des Ansprechens auf die Diät mit 74 versus 50 Prozent (nach 8 Wochen 64,5% versus 44%) ausdrücken.

Placebo-Effekte spielen bei fast allen Therapien eine wichtige Rolle (Benedetti, 2009; Guess et al., 2002), was nicht zuletzt sich auch bei der heutzutage angesehenen Notwendigkeit von Placebo-Kontrollen bei Therapie-Studien zeigt. In Bezug auf den Gastrointestinaltrakt scheinen sie eine besondere Bedeutung zu haben.

a) Placebo-Effekt und gastrointestinale Störungen

Eine Studie von Jones et al. (2000) beschreibt das Therapie-Management von Reizdarmpatienten. Hier wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass der Placebo-Effekt bei der Therapie von Reizdarmpatienten bei 50 Prozent liegt und dies initial falsche Rückschlüsse bezüglich der Effektivität einer spezifischen Therapie geben kann, da diese Effekte überhaupt erst nach einigen Monaten abklingen.

Eine Studie von Kaptchuk et al. (2008) verdeutlicht den Zusammenhang von Placebo-Effekt und Arzt-Patienten-Beziehung. Es wird gezeigt, inwieweit sich die Placebo-Antwort bezüglich eines therapeutischen Rituals (Placebo hier als Scheinakupunktur) und einer supportiven Patienten-Arzt-Beziehung, beziehungsweise die Kombination beider Komponenten verhält: In einer sechs-wöchigen verblindeten dreiarmig-randomisierten, kontrollierten Studie wurden 262 Patienten mit Reizdarmsyndrom untersucht. Es wurde die globale Symptom-Verbesserung auf einer Skala von 1-7 geprüft und auch die Lebensqualität gemessen. Die Gruppe ohne jegliche Therapie stand sich der mit „Scheinakupunktur ohne Zuwendung des Arztes“ und der mit „Scheinakupunktur plus Zuwendung des Arztes“ gegenüber. Mithilfe eines Symptom-Scores wurde gemessen, dass in der Gruppe ohne Zuwendung, aber mit Scheinakupunktur sich 44 Prozent, in der mit zusätzlicher ärztlicher Zuwendung 62 Prozent der Personen besserten. In der Gruppe ohne Therapie besserten sich dagegen nur 28 Prozent der Patienten. Dies deutet darauf hin, dass verschiedene Faktoren den Therapie-Effekt steigern können: hier waren es die Zuwendung und das Ritual; beide können als unterschiedliche Komponenten von Placeboeffekten angesehen werden.

Patel et al. (2005) untersuchten den Placebo-Effekt bei Patienten mit Reizdarmsyndrom mithilfe einer Meta-Analyse von publizierten Placebo-kontrollierten Studien zum Thema, die jeweils mehr als 20 Reizdarmpatienten aufwiesen und für mindestens zwei Wochen Medikamente versus Placebo erhielten. In die Analyse wurden nur Studien eingeschlossen, die ein umfassendes Ansprechen untersuchten, also eine Verbesserung aller Symptome. Aus den Ergebnissen von 55 eingeschlossenen Studien zeigte sich eine Placebo-Antwort, die zwischen 16 und 71,4 Prozent lag. Es wird darauf hingewiesen,

dass die Einschlusskriterien und die Praxis-Besuche der Patienten signifikante Prädiktoren für den Placebo-Effekt waren.

Auch andere Studien zeigten die Einflussgröße der Arztkontakte auf den Therapie-Erfolg – ob man dies nun Beziehungs-Wirkung oder Placebo-Effekt nennt. Die Anzahl der Arztbesuche bestimmt nennenswert eine klinische Verbesserung bei Patienten mit Colitis ulcerosa (Ilnyckj et al. 1997) und bei Patienten mit Morbus Crohn (Su et al. 2004). Auch die Analyse von Studien zur Therapie von duodenalen Ulcera legt nahe, dass hier nicht nur spezifische Effekte wirksam sind (Gudjonsson und Spiro, 1978; Moerman, 1983; Poynard und Pignon, 1989; Dobrilla und Scarpignato, 1994).

Pitz, Cheang und Bernstein (2005) präsentierten in einem Review von 84 Placebo-kontrollierten Studien mit Reizdarmpatienten, dass sowohl die Frequenz an Placebo-Verabreichungen, die Länge der Behandlungs- und damit der Studiendauer, neben dem spezifischen Effekt der eingesetzten Substanz mit einer gemessenen Verbesserung der Symptomatik und des Wohlbefindens in Beziehung stehen.

Eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie mit Reizdarmpatienten ging der Frage nach, ob Mesalazin eine sichere und effektive Therapie darstelle; dies in der Annahme, dass das Reizdarmsyndrom unter anderem eine leichtgradige inflammatorische Komponente in der Pathophysiologie aufweist. Hierzu wurde den 185 Patienten randomisiert zwölf Wochen lang dreimal täglich ein Placebo oder 800 mg Mesalazin verabreicht. 68,6 Prozent der Mesalazin Gruppe versus 67,4 Prozent der Placebo-Gruppe verbesserten sich im Sinne von zufriedenstellender Abnahme von abdominellen Schmerzen; statistisch war dieser Unterschied vernachlässigbar (Barbara et al. 2014).

Verne et al. (2003) führten eine quasi-experimentelle Studie durch, in welchen die Patienten mit Reizdarmsyndrom einen rektalen Barostat-Ballon eingeführt bekamen, also eine viszerale Stimulation erhielten, die klinischen Schmerz simulieren sollte. Es wurden drei Gruppen gebildet: Eine Gruppe ohne Therapie, eine Gruppe, die ein rektales Placebo erhielt und eine, die rektal Lidocain erhielt. In der Studie wurde dazu den Patienten erklärt, dass sie entweder eine aktive schmerzstillende Substanz erhalten oder ein Placebo; die Patienten wussten also um die Placebo-Möglichkeit. Es zeigte sich

ein signifikanter Schmerzurückgang in der Lidocain-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe, aber eben auch ein signifikanter Schmerzurückgang in der Gruppe mit rektal verabreichtem Placebo verglichen mit der Gruppe ohne jegliche Therapie.

In der recht ähnlichen Studie von Vase et al. (2003) ebenfalls mit dem Rektal-Ballon, wurde ebenfalls den Patienten mit Reizdarmsyndrom mitgeteilt, dass die Substanz (und dies war auch zum Teil ein Placebo), die sie rektal erhalten, bei manchen Menschen den Schmerz reduziere. In dieser Studie wurde dann ein deutlich höherer analgetischer Effekt als in der zuvor genannten Studie von Verne et al. gefunden. Dieser unterschied sich in der Placebo-erhaltenden Gruppe dann nicht mehr signifikant von dem Effekt bei den Patienten, die Lidocain erhielten.

b) Placebo-Effekt und Malabsorptionsstörungen

Auch andere Autoren haben schon vor unserer Studie einen möglichen Placebo-Effekt einer laktosefreien Diät diskutiert:

In einer Placebo-kontrollierten Studie, in welcher der Effekt einer fruktose- und laktosefreien Diät bei Patienten mit Reizdarm untersucht wurde, stellte man fest, dass sich unter diesen Patienten sowohl Fruktose- und Laktosemalabsorber, als auch beides kombiniert fand, und dass sich die Patienten unter einer laktose-/fruktosefreien Diät – unabhängig, ob eine Malabsorption vorlag – besserten oder auch nicht. So wurde Reizdarmpatienten, die eigentlich eine Fruktosemalabsorption aufwiesen, eine laktosefreie Diät angeboten. Diese besserten sich signifikant, trotz für sie unspezifischer Diät. Auch die Reizdarmpatienten, die in dieser Studie einen negativen Atemtest bezüglich beider Kohlenhydrate hatten, besserten sich signifikant und unabhängig davon ob laktose- oder fruktosefreie Diät angeboten wurde. Dies lässt darauf schließen, dass die klinische Verbesserung bei diesen Reizdarmpatienten, die faktisch eine unspezifische Diät durchführten, auf einen Placebo-Effekt zurückzuführen sei (Moritz et al. 2013).

In einer weiteren Studie wird ebenfalls die Frage aufgeworfen, ob eine verbesserte klinische Toleranz gegenüber einer chronischen Laktoseeinnahme bei Patienten mit Laktoseintoleranz auf einen Placebo-Effekt zurückzuführen sei: Briet et al. (1997) untersuchten Patienten mit Laktoseintoleranz, die am ersten und 15. Tag 50 g Laktose,

dazwischen täglich 34 g Laktose erhielten. Eine Kontrollgruppe nahm anstatt Laktose 34 g Saccharose ein. In dieser doppelt verblindeten Studie wurde auf Symptome, die bakteriologische Flora im Darm und die metabolische (u.a. faecal beta-galactosidase, pH, H₂ Produktion im Atemtest) Adaption getestet. Nach Einnahme von Laktose zeigte sich bei diesen Patienten eine bakteriologische Adaption und ein Symptomrückgang; ausgenommen bei Diarrhoe (wenn vorhanden). Neben dem Symptomrückgang bei laktoseintoleranten Patienten zeigte sich auch eine klinische Verbesserung in der Kontrollgruppe mit der Saccharose-Einnahme. Hier fand jedoch keine metabolische Adaption (keine Verbesserung bezüglich faecal beta-galactosidase, pH, H₂ Produktion im Atemtest) statt, wie sie in der laktoseintoleranten Gruppe zu finden war. Briet et al. schließen daraus, dass es sich bei der klinischen Verbesserung eher um einen Placebo-Effekt handeln müsste.

Vernia et al. (2010) beschreiben eine leicht andere, aber ebenfalls auf einen Placebo-/Nocebo-Effekt hinweisende Studien-Konstellation: Normalerweise wird die Diagnose einer LIT als bewiesen angesehen, wenn ein positiver H₂-Atemtest mit abdominalen Beschwerden kombiniert vorliegt. In dieser Studie wiesen aber Patienten ohne positiven H₂-Atemtest nach dem Genuss von Milch in ähnlichem Ausmaß Symptome auf, wie Personen, die im Test positiv waren, wenn man sie zuvor über die möglichen Nebenwirkungen der Milch informiert hatte. Daraufhin wurden diese Patienten nun auch noch mit einem Placebo getestet (Glucose), woraufhin 44 Prozent dennoch wieder die identischen Symptome entwickelten. Auch 25,9 Prozent der Patienten aus der Kontrollgruppe zeigten die gleichen abdominalen Symptome. Die Differenz in diesem von Vernia et al. beschriebenen „Nocebo-Effekt“, auch als negativer Placebo-Effekt bezeichnet, war in beiden Gruppen (Patienten versus Kontroll-Gruppe, Patienten mit nachgewiesener LIT) statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Hier wird davon ausgegangen, dass negative Erwartungen, unabhängig von der Substanz-Unverträglichkeit, einen Nocebo-Effekt hervorrufen.

Im *Review-Artikel* von Misselwitz et al. (2013) wurden auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien Diagnosefindung, Genetik und Therapie der Laktosemalabsorption und Laktoseintoleranz zusammenfassend dargestellt und ein aktueller Überblick gegeben. Es wird die Relevanz von einem Placebo-Effekt beim

Therapie-Erfolg hervorgehoben. Dieser sei bei Patienten, die auf abdominelle Symptome getestet wurden bezüglich Laktose sehr hoch. Deswegen sollte es mehr Placebo-kontrollierte Studien geben, um das Therapie-Management der LIT wirklich beurteilen zu können.

6.4 Limitationen und Stärken der Studie

Eine *Schwäche* der Studie ist die hohe „Drop-out“ Rate von 28,6 Prozent, also der Patienten, die im „Follow-Up“ mittels Fragebogens weggefallen sind. Überdies haben 22,5 Prozent der Patienten nicht die laktosefreie Diät eingehalten.

Wir haben keine Apriori-Stichprobenberechnung im Voraus durchgeführt um die ideale Stichprobengröße zu ermitteln, sondern die benötigten Patientenzahlen aus den Ergebnissen einer Voruntersuchung ermittelt.

Fernerhin ist als Limitation anzusehen, dass wir über keine Kontrollgruppe (aus Kosten-Aufwands-Gründen) verfügten, die keine Diät einhielt. Damit können wir bezüglich des Erfolgs einer Diät für sowohl die LI⁻ als auch die LI⁺ Gruppe keinen Vergleich zu „keiner Diät“ machen – und damit auch die Größenordnung des anzunehmenden Placebo-Effektes der Diät nicht wirklich bestimmen.

Die *Stärke* der Studie liegt in ihren konzeptionellen als auch klinisch relevanten Ergebnissen – gewonnen in Hausarztpraxen, wo diese Störung am häufigsten vorzufinden ist.

Schlussfolgerungen

Eine laktosefreie Diät hat für Patienten mit chronischen abdominellen Beschwerden bei einem hohen Anteil und in Abhängigkeit vom LI-Status zwischen 44 bis 74 Prozent – einen *Nutzen* gebracht. Relevant erscheint, dass für Teilnehmer beider Gruppen ihre persönlich eingeschlagene Therapie ein wichtiges Instrument darzustellen scheint, sich auch zukünftig unter der Nutzung der Diät gesünder zu verhalten, also ein „Management ihrer Beschwerden“ vorzunehmen: 61 Prozent der Patienten aus der LI⁺ Gruppe und 39 Prozent der genetisch LI⁻ Patienten haben angegeben, auch nach der Studie die laktosefreie Diät fortzuführen.

Schon allein dies kann ermutigen, Patienten mit unklaren Bauchbeschwerden zu bestärken, es mit einer laktosefreien Diät zu versuchen, nachdem man bedrohliche und anders zu behandelnde Krankheitsbilder ausgeschlossen hat – wie auch immer sich dann deren möglichen Erfolg erklären lässt. Bei Erfolg kann gegebenenfalls auf die Nahrungsmittel mit hohem Calcium-Gehalt bei kaum Laktose verwiesen werden, die längerfristig zugeführt werden sollten.

Zudem macht die Studie deutlich, dass bei Patienten mit nicht primär zuordenbaren Bauchbeschwerden schon sehr früh eine Diagnostik auf Laktasemangel durchgeführt werden sollte, da so Leid und Kosten minimiert werden können.

Und schließlich scheint festhaltenswert, dass die diagnostische Prämisse: „Positiver Laktasemangel-Nachweis plus Verbesserung der abdominellen Beschwerden nach Laktose-Meidung/Minderung beweist eine Laktoseintoleranz“, differenziert betrachtet werden muss, da letzteres auch bei sehr vielen Patienten ohne Laktasemangel der Fall sein kann. Wie dargestellt scheint dies insbesondere auch über Placebo-Effekte möglich zu sein.

Referenzen

- 1 Amt für Statistik und Wahlen der Landeshauptstadt Düsseldorf, 2014. Düsseldorf;
<http://www.duesseldorf.de/statistik/stadtforschung/download/gesamtstadt.pdf>, {03.11.15}.
- 2 Anthoni S, Elg P, Haahtela T and Kolho KL. Should milk-specific IgE antibodies be measured in adults in primary care? *Scand J Prim Health Care* **2008**;26:197-202.
- 3 Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. *Scand J Gastroenterol Suppl* **1994**;202:26–35.
- 4 Baadkar SV, Mukherjee MS and Lele SS. Study on influence of age, gender and genetic variants on lactose intolerance and its impact on milk intake in adult Asian Indians. *Ann of Hum Biol* **2014**;41(6):548–553.
- 5 Barbara G, Cremon C, Annese V, et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut* **2014**;0:1–9.
- 6 Benedetti F. Placebo effects. Understanding the mechanisms in health and disease. Oxford university press **2009**, ISBN: 9780199559121.
- 7 Böhmer C and Tuynman H. The clinical relevance of lactose malabsorption in IBS. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **1996**;8:1013-1016.
- 8 Berg JM, Stryer L und Tymoczko JL: Biochemie. Spektrum Akademischer Verlag; 6. Aufl., **2007**; ISBN 978-3827418005;S.504.
- 9 Born P, Sekatcheva M, Rosch T and Classen M. Carbohydrate malabsorption in clinical routine: a prospective observational study. *Hepatogastroenterol* **2006**; 53:673-677.
- 10 Born P. The clinical impact of carbohydrate malabsorption. *Arab J Gastroenterol* **2011**;12:1-4.
- 11 Briet F, Pochart P, Marteau P, Flourie B, Arrigoni E and Rambaud JC. Improved clinical tolerance to chronic lactose ingestion in subjects with lactose intolerance: a placebo effect? *Gut* **1997**;41:632-635.
- 12 Britt H, Valenti L, Miller G, et al. Presentations of abdominal pain in Australian general practice. *Aust Fam Physician* **2004**;33:968-969.

- 13 Büning C, Genschel J, Jurga J, et al. Introducing genetic testing for adult-type hypolactasia. *Digestion* **2005**;71:245-250.
- 14 Casellas F, Lopez Vivancos J and Malagelada JR. Perceived health status in celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* **2005**;97:794–804.
- 15 Cash BD and Chey WD. Diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* **2005**;34(2):205–220.
- 16 Cremonini F and Talley NJ. Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors. *Gastroenterol Clin North Am* **2005**;34(2):189–204.
- 17 Damon H, Dumas P and Mion F. Impact of anal incontinence and chronic constipation on quality of life. *Gastroenterol Clin Biol* **2004**;28:16-20.
- 18 Dobrilla G and Scarpignato C. Placebo and placebo effects: their impact on the evaluation of drug response in patients. *J Dig Dis* **1994**;12:368-377.
- 19 Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L and Jarvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* **2002**;30:233-237.
- 20 Enck P, Kremer A, Kuhlbusch R, Niederau C, Erckenbrecht JF and Berges W. Prevalence of lactose malabsorption among patients with functional bowel disorders. *Zeitschrift für Gastroenterol* **1990**;28(5):239-241.
- 21 Eypasch E, Williams JJ, Wood-Dauphinee S, et al. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg* **1995**;82:216-222.
- 22 Flatz G, Howell JN, Doench J and Flatz SD. Distribution of physiological adult lactase phenotypes, lactose absorber and malabsorber, in Germany. *Hum Genet* **1982**;62:152-157.
- 23 Gibson PR and Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* **2010**;25(2):252–258.
- 24 Grimbacher B, Peters T and Peter HH. Lactose-intolerance may induce severe chronic eczema. *Int arch Allergy Immunol* **1997**;113(4):516-518.
- 25 Goebel-Stengel M, Stengel A, Schmidtman M, van der Voort I, Kobelt P and Mönnikes H. Unclear abdominal discomfort: pivotal role of carbohydrate malabsorption. *Neurogastroenterol Motil* **2014**;20(2):228–235.

- 26 Goldstein R, Braverman D and Stankiewicz H. Carbohydrate malabsorption and the effect of dietary restriction on symptoms of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints, *Isr Med Assoc J* **2000**;2:583-587.
- 27 Gudjonsson B and Spiro HM. Response to placebos in ulcer disease. *Am J Med* **1978**;108:65-72.
- 28 Guess HA, Kleinman A, Kusek JW and Engel LW. The science of the placebo (Toward an interdisciplinary research agenda) *BMJ Books* **2002**; ISBN 0727915940.
- 29 Haberkorn BCM, Ermens AAM, Koeken A, Cobbaert CM and van Guldener C. Improving diagnosis of adult-type hypolactasia in patients with abdominal complaints. *Clin Chem Lab Med* **2012**;50:119–123.
- 30 Harrington LK and Mayberry JF. A re-appraisal of lactose intolerance. *Clin Pract* **2008**;62(10):1541–1546.
- 31 Harvey CB, Wang Y, Darmoul D, Phillips A, Mantei N and Swallow DM. Characterisation of a human homologue of a yeast cell division cycle gene, MCM6, located adjacent to the 50 end of the lactase gene on chromosome 2q21. *FEBS Lett* **1996**;398:135–140.
- 32 Heintze C, Esch T and Braun V. Computer-based health care research in the competence network inflammatory bowel disease. Handling of bowel diseases in general practice. *Med Klin* **2006**;101:357-364.
- 33 Hovde Ø and Farup PG. A comparison of diagnostic tests for lactose malabsorption--which one is the best? *BMC Gastroenterol* **2009**;9:82.
- 34 Icks A, Haastert B, Enck P, Rathmann W and Giani G. Prevalence of functional bowel disorders and related health care seeking: A population-based study. *Gastroenterol* **2002**;40:177-183.
- 35 Ilnyckyj A, Shanahan F, Anton PA, Cheang M and Bernstein CN. Quantification of the placebo response in ulcerative colitis. *Gastroenterol* **1997**;112:1854-1858.
- 36 Itan Y, Powell A, Beaumont MA, Burger J and Thomas MG. The origins of lactase persistence in Europe. *PLoS Comput Biol* **2009**;5(8).
- 37 Jellema P, Schellevis FG, van der Windt DA, Kneepkens CM and van der Horst HE. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance. *QJM* **2010**;103:555-572.

- 38 Jones J, Boorman J, Cann P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome. *Gut* **2000**;(Suppl 2)47:1-19.
- 39 Lahmann C, Henningsen P and Noll-Hussong M. Somatoform pain disorder – overview. *Somatoforme Schmerzen – Ein Überblick. Psychiatr Danub* **2010**;22(3):453–458.
- 40 Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* **2008**; 336(7651):999–1003.
- 41 Klinkman MS. Episodes of care for abdominal pain in a primary care practice. *Arch Fam Med* **1996**;5:279-285.
- 42 Krawczyk M, Wolska M, Schwartz S, et al. Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre. *J Gastrointestin Liver Dis* **2008**;17(2):135-139.
- 43 Ledochowski M, Bair H und Fuchs D. Laktoseintoleranz. *J für Ernährungsmed* **2003**;5:10-16.
- 44 Lock G. Laktosetoleranztest. In: Guder W and Nolte J., eds. *Das Laborbuch für Klinik und Praxis*. München-Jena: Urban & Fischer **2005**: Laborwerte von A-Z:797.
- 45 Lomer MCE, Parkes GC and Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice-myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* **2008**;27(2):93–103.
- 46 Longstreth GF. Definition and classification of irritable bowel syndrome: current consensus and controversies. *Gastroenterol Clin North Am* **2005**;34(2):173–187.
- 47 Magge S and Lembo A. Low-FODMAP diet for treatment of irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* **2012**;8(11):739–745.
- 48 Matthews SB, Waud JP, Roberts AG and Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* **2005**; 81(953):167–173.
- 49 Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR and Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *UEG* **2013**;0:1-9.

- 50 Moerman DE. General medical effectiveness and human biology: placebo effects in the treatment of ulcer disease. *Med Anthropol* **1983**;14:13-16.
- 51 Moritz K, Hemmer W, Jung P, et al. Effect of a fructose and lactose elimination diet in patients with irritable bowel syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled study. *J Gastroenterol Hepatol* **2013**;2(10):833–839.
- 52 Oliver R and Vavricka SR. Abklärung von chronischen Bauchschmerzen. *Praxis* **2010**;99(7):399-408.
- 53 Patel SM, Stason WB, Legedza A, Ock SM, Kaptchuk TJ, Conboy L, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* **2005**;17:332-340.
- 54 Pitz M, Cheang M and Bernstein CN. Defining the predictors of the placebo response in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2005**;3:237-247.
- 55 Planells Roig M, Bueno Lledó J, Sanahuja Santafé A and Garcia Espinosa R. Quality of life (GIQLI) and laparoscopic cholecystectomy usefulness in patients with gallbladder dysfunction or chronic non-lithiasic biliary pain (chronic acalculous cholecystitis). *Rev Esp Enferm Dig* **2004**;96:442–451.
- 56 Pohl D, Savarino E, Hersberger M, et al. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. *Br J Nutr* **2010**;104:900-907.
- 57 Poynard T and Pignon JP. Acute Treatment of duodenal ulcer. Analysis of 293 randomized clinical trials. John Paris: Libbey Eurotext, **1989**.
- 58 Rotthauwe HW, Emons D und Flatz G. Die Häufigkeit der Lactose-Intoleranz bei gesunden Erwachsenen in Deutschland. *Dtsch med Wochenschr* **1972**;97(10):376-380.
- 59 Saavedra JM, Perman JA. Current concepts in lactose malabsorption and intolerance. *Annu Rev Nutr* **1989**;9:475–502.
- 60 Sahi, T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scandinavian J of Gastroenterol* **1994**;29:7–20.
- 61 Sahi T and Isokoski M. Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption. *Lancet* **1973**;2:823-825.

- 62 Sandblom G, Videhult P, Karlson BM, et al. Validation of gastrointestinal quality of life index in Swedish for assessing the impact of gallstones on health-related quality of life. *Value in Health* **2009**;12(1):181-184.
- 63 Seppo L, Tuure T, Korpela R, Järvelä I, Rasinperä H and Sahi T. Can primary hypolactasia manifest itself after the age of 20 years? A two-decade follow-up study. *Scand J Gastroenterol* **2008**;43(9):1082–1087.
- 64 Shaw ADB and Davies GJB. Lactose Intolerance: Problems in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* **1999**;28:208-216.
- 65 Stein J. Laktose Intoleranz Laktosefreie Ernährung. Bundesverband für Gesundheit und Verbraucherschutz-Info Gesundheit e.V. **2008**;ISBN 978-3-931281-40-3.
- 66 Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM and Lewis JD. A meta-analysis of the placebo response rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterol* **2004**;126:1257-1269.
- 67 Swagerty DL, Walling AD and Klein RM. Lactose intolerance. *Am Fam Physician* **2002**;65:1845-1850.
- 68 Swallow DM. Genetics of lactose persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* **2003**;37:197–219.
- 69 Terjung B und Lammert F. Laktoseintoleranz: Neue Aspekte eines alten Problems. *Dtsch Med Wochenschr* **2007**;132(06):271-275.
- 70 Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F and Cabras F. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* **2012**;3:29–33.
- 71 van den Heuvel-Janssen HAM, Borghouts JAJ, Muris JWM, Koes BW, Bouter LM and Knottnerus JA. Chronic non-specific abdominal complaints in general practice: a prospective study on management, patient health status and course of complaints. *BMC Fam Pract* **2006**;7:12.
- 72 Vandvik PO, Kristensen P, Aabakken L and Farup PG. Abdominal complaints in general practice. *Scand J Prim Health Care* **2004**;22:157-162.
- 73 Vase L, Robinson ME, Verne GN and Price DD. The contributions of suggestion, expectancy and desire to placebo effect in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain* **2003**;105:17-25.

- 74 Verne GN, Robinson ME, Vase L and Price DD. Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients. *Pain* **2003**;105:223-230.
- 75 Vernia P, Di Camillo M, Foglietta T, Avallone VE and De Carolis A. Diagnosis of lactose intolerance and the “nocebo” effect: the role of negative expectations. *Dig Liver Dis* **2010**;42:616-619.
- 76 Vesa TH, Marteau P and Korpela R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr* **2000**;19(Suppl 2):165-175.
- 77 Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C and Schuler J. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* **2013**;37:1074–1083.

Anhang

1) **Vorstudie** (Mai 2008, unveröffentlicht):

Cornelia – C. Schürer-Maly¹, **Jörg Schmeck**², **Erich Maly**², **Michael Hill**³, **Ulrich Steinberg**³, **Friedrich E. Maly**⁴

1 Abteilung für Allgemeinmedizin, Universität Düsseldorf, Moorenstrasse 5, 40225 Düsseldorf

2 Praxis für Innere Medizin, Hülsmannstrasse 6, 45355 Essen

3 Praxis für Allgemeinmedizin, Hülsmannstrasse 6, 45355 Essen

4 Praxis für Laboratoriumsmedizin, Am Bärenkamp 22, 40589 Düsseldorf

Laktoseintoleranz: Ursache von unspezifischen Abdominalbeschwerden?

Einleitung

Oberbauchbeschwerden, Durchfall oder Verstopfung gehören zu den wichtigen Konsultationsanlässen in der allgemeinmedizinischen Praxis, lassen sich aber oft nur schwer diagnostisch einordnen. Die adulte Form des Laktasemangels ist der weltweit häufigste Enzymdefekt, seine Prävalenz liegt in Deutschland bei ca. 17 Prozent der erwachsenen Bevölkerung. Seit 2002 ist der gendiagnostische Nachweis einfach und mit einer hohen Validität möglich.

Wie oft ein Laktasemangel für unspezifische gastrointestinale Beschwerden verantwortlich ist, wurde bisher bei Erwachsenen in Deutschland nicht untersucht. Wir stellten uns daher die Frage: Wie häufig ist die mit Laktasemangel assoziierte Genmutation mit abdominellen Beschwerden assoziiert?

Methoden

Wir untersuchten bei insgesamt 332 konsekutiven Patienten mit Abdominalbeschwerden, aus zwei allgemeinmedizinisch-/ hausärztlich-internistischen Praxen, von Januar 2006 bis März 2008 im Laktasegen die Häufigkeit der Mutation -13910CC. Die Tests wurden mittels Real-Time-PCR und Schmelzkurvenanalyse durchgeführt.

Ergebnisse

In 120 Fällen (36,1%) wurde die Mutation nachgewiesen. Damit war der Nachweis bei unseren selektierten Patienten mit Oberbauchbeschwerden mehr als doppelt so häufig wie im Bevölkerungsdurchschnitt. Detaildaten zu weiteren gastrointestinalen Erkrankungen der Patienten und therapeutische Ergebnisse werden noch ausgewertet.

Schlussfolgerungen

Der gendiagnostische Nachweis einer Laktoseintoleranz ist für die Patienten weniger zeitintensiv und belastend als der herkömmliche Laktose-Toleranztest oder die Sicherung mittels H₂-Atemtest. Es stellt sich die Frage, ob der Gentest andere aufwändige Diagnostik ersetzen bzw. einsparen kann. Welche Konsequenzen sich daraus für die Abklärung und Therapie von Abdominalbeschwerden ergeben, bleibt noch zu klären.

Damit wurde der Nachweis einer Disposition für Laktoseintoleranz im Rahmen der Voruntersuchung bei Patienten mit Abdominalbeschwerden 2,4 mal häufiger erbracht als im normalen Bevölkerungsdurchschnitt laut der Studie von Flatz 1982. Aufgrund dieses Ergebnisses, das eine höhere Prävalenz von Laktoseintoleranz vermuten lässt, als nach der letzten Prävalenzstudie (15% im Bundesdurchschnitt) (Flatz, et al., 1982) anzunehmen, wurde die LIAM Studie entwickelt.

Da die Voruntersuchung Patienten nur aus zwei allgemeinmedizinisch / hausärztlich-internistischen Praxen rekrutiert hatte, sollte die größere Interventionsstudie (LIAM Studie) dieses Ergebnis nun in mehr Praxen verifizieren und untersuchen.

2) GIQLI-Fragebogen:

Gastrointestinaler Lebensqualitätsindex nach Eypasch

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Bitte kreuzen Sie die am besten zutreffende Antwort an.

1. Wie häufig in den letzten 2 Wochen hatten Sie Schmerzen im Bauch ?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
2. Wie oft in den letzten 2 Wochen hat Sie Völlegefühl im Oberbauch gestört ?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
3. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich belästigt durch Blähungen oder das Gefühl zu viel Luft im Bauch zu haben ?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
4. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Windabgang gestört ?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
5. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch Rülpsen oder Aufstoßen belästigt ?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
6. Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie auffallende Magen oder Darmgeräusche ?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
7. Wie oft in den letzten 2 Wochen fühlten Sie sich durch häufigen Stuhlgang gestört ?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)
8. Wie oft in den letzten 2 Wochen hatten Sie Spaß und Freude am Essen ?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(4) (3) (2) (1) (0)
9. Wie oft haben Sie bedingt durch Ihre Erkrankung auf Speisen, die Sie gerne essen, verzichten müssen?
die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
(0) (1) (2) (3) (4)

10. Wie sind Sie während der letzten 2 Wochen mit dem alltäglichen Stress fertig geworden ?
 die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
 (4) (3) (2) (1) (0)
11. Wie oft in den letzten 2 Wochen waren Sie traurig darüber, dass Sie krank sind ?
 die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
 (0) (1) (2) (3) (4)
12. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie nervös oder ängstlich wegen Ihrer Erkrankung ?
 die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
 (0) (1) (2) (3) (4)
13. Wie häufig in den letzten 2 Wochen waren Sie mit Ihrem Leben allgemein zufrieden ?
 die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
 (4) (3) (2) (1) (0)
14. Wie häufig waren Sie in den letzten 2 Wochen frustriert über Ihre Erkrankung ?
 die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
 (0) (1) (2) (3) (4)
15. Wie häufig in den letzten 2 Wochen haben Sie sich müde oder abgespannt gefühlt ?
 die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
 (0) (1) (2) (3) (4)
16. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen unwohl gefühlt ?
 die ganze Zeit, meistens, hin und wieder, selten, nie
 (0) (1) (2) (3) (4)
17. Wie oft während der letzten Woche (1 Woche !) sind Sie nachts aufgewacht ?
 jede Nacht, 5-6 Nächte, 3-4 Nächte, 1-2 Nächte, nie
 (0) (1) (2) (3) (4)
18. In welchem Maß hat Ihre Erkrankung zu störenden Veränderungen Ihres Aussehens geführt ?
 sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht
 (0) (1) (2) (3) (4)
19. Wie sehr hat sich, bedingt durch die Erkrankung, Ihr allgemeiner Kräftezustand verschlechtert ?
 sehr stark, stark, mäßig, wenig, überhaupt nicht
 (0) (1) (2) (3) (4)

3) Praxisfragebogen:

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

vielen Dank für Ihre Teilnahme an der LIAM - Studie. Bitte nehmen Sie sich ein paar Minuten Zeit, die nachstehenden Fragen zu beantworten.

Wir werden Ihre Angaben selbstverständlich vertraulich behandeln!

Angaben zu Ihrer Person: W M Alter _____

Welche **Facharztbezeichnung** führen Sie?

- FA f. Allgemeinmedizin
- Allgemeinarzt
- Praktischer Arzt
- Internist
- Andere _____

Sind Sie alleine oder in einer **Gemeinschaftspraxis/Praxisgemeinschaft** tätig?

- Alleine
- Gemeinschaftspraxis/Praxisgemeinschaft

Seit wann sind Sie **niedergelassen**? Seit _____

Wie viele **Patienten** besuchen Ihre Praxis im Quartal?

- Unter 800
- 800 bis 1000
- 1000-1200
- über 1200

Bankverbindung (Für die Aufwandsentschädigung)

Bank _____

KtoNr. _____ BLZ _____

4) Patienten-Einwilligung:

Seite 1

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Die Abteilung für Allgemeinmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf führt ein Forschungsprojekt zum Thema „Häufigkeit der **Laktoseintoleranz (Milchzuckerunverträglichkeit) in der Hausarztpraxis**“ durch.

Wir möchten herausfinden, ob eine Milchzuckerunverträglichkeit möglicherweise der Grund für Ihre Beschwerden ist. Dazu benötigen wir eine Blutprobe von Ihnen. Zu den Risiken der Blutabnahme gehört das Entstehen blauer Flecken im Bereich der Einstichstelle. Es besteht das sehr geringe Risiko einer lokalen oder allgemeinen Infektion. In extrem seltenen Fällen kann es zu einer Verletzung eines Hautnervs, evtl. sogar mit chronischem Verlauf, kommen.

Falls das Resultat zeigt, dass Sie tatsächlich eine genetische Veranlagung zu einer Milchzuckerunverträglichkeit haben, sollten Sie zunächst 10 Wochen lang eine milchzuckerfreie Diät einhalten. Sie bekommen dann von Ihrem Hausarzt/Ihrer Hausärztin ein Merkblatt dazu. Wir werden uns bei Ihnen telefonisch nach vier und 10 Wochen nach dem Erfolg der Diät erkundigen.

Ihre sonstige Behandlung/Betreuung bei Ihrem Hausarzt/Ihrer Hausärztin wird unverändert fortgesetzt.

Alle erhobenen Daten werden streng vertraulich behandelt. Alle an der Studie beteiligten Personen sind Ärzte und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Die Ergebnisse des Forschungsprojektes dienen ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz:

- a. Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.
- b. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die erhobenen Daten in Papierform und auf elektronischen Datenträgern dokumentiert werden.
- c. Ich bin aber darüber aufgeklärt, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Untersuchung beenden kann und dass mir daraus keine Nachteile entstehen. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies für wissenschaftliche Zwecke erforderlich ist.
- d. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie bis zur vollständigen Auswertung aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.
- e. Die Datei mit den personenbezogenen Daten ist nur von der für die Verarbeitung verantwortlichen Stelle (Abteilung für Allgemeinmedizin) einzusehen und darf nicht an Dritte weitergegeben werden.

Patient

ArztNr Pat.Nr.

Praxisstempel

Einwilligung zur genetischen Analyse im Sinne des Gendiagnostikgesetzes

Hiermit gebe ich mein Einverständnis zur genetischen Untersuchung auf Milchzuckerunverträglichkeit IM Laboratorium Prof. Maly, Düsseldorf.

Mit meiner Unterschrift bestätige ich nach erfolgter Aufklärung und ggf. genetischer Beratung meine Einwilligung zu der geplanten genetischen Untersuchung. Eine Weitergabe der Untersuchungsergebnisse an Familienangehörige und deren behandelnde Ärzte erfolgt nur mit meiner Zustimmung.

Ja	Nein	Bitte kreuzen Sie in den drei Spalten entsprechend an.
		Überschüssiges Untersuchungsmaterial wird zum Zwecke der Nachprüfbarkeit der Ergebnisse archiviert.
		Ich bin damit einverstanden, dass die erhobenen Ergebnisse entsprechend der gesetzlichen Vorgaben auch über die gesetzlich vorgegebenen 10 Jahre hinaus archiviert werden.
		Ich stimme der Nutzung meiner anonymisierten Probe bzw. der meines Kindes für Laboranalytische Qualitätskontrollmaßnahmen oder wissenschaftliche Zwecke/Publication zu.

Ich habe den vorstehenden Text gelesen und verstanden. Ich erkläre mich mit einer Teilnahme an dem Forschungsprojekt einverstanden.

Die Einverständniserklärung kann jederzeit widerrufen werden.

Ort, Datum: _____

 Unterschrift des Patienten / der Patientin
 der / des Erziehungsberechtigten

 Stempel und Unterschrift der gemäß GenDG bzw.
 verantwortlichen ärztlichen Person (Einsender)

5) Patienten-Erfassungsbogen:

Patient

ArztNr

Pat.Nr.

Praxisstempel

Datum: _____

In der Praxis bekannt seit: _____

Aktuell in Behandlung wegen:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____

Bisherige Diagnostik:	Datum	Ergebnis
Labor		
Sonographie		
Gastroskopie		
Koloskopie		
Andere:		

Weitere Bemerkungen:

Aktuelle Medikation _____

LI-abgenommen ja nein

Einverständnis ja nein

Einschluss ja

nein

Nächster Termin: _____ 2010

6) Befundmitteilung:

Bitte per Fax an C. Schürer, LIAM-Studie. 0211 - 81 18755

Arzt Nr.: __ /Name: _____ Pat. Nr.: __ aktuelles Datum: _____

Patient: Name: _____ Geb.Datum: _____

Einschlussdatum: _____

LI pos neg. Befunddatum/Nr.: _____

Pat. über Diät aufgeklärt ja nein

Patient besitzt Diätanleitung ja nein

Patient willigt in Diät ein ja nein

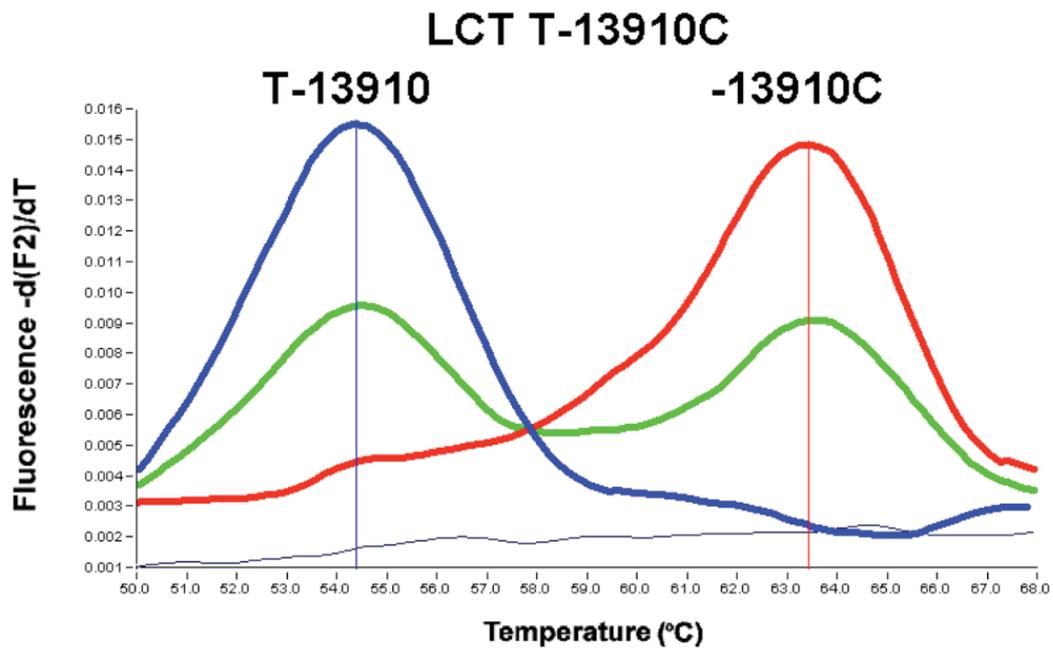
Patient beginnt Diät am: _____

Laktasetabletten? ja nein

Wieder einbestellt ja am: _____

nein

Bemerkungen:



Datum: _____

ID-Nr: /_

(hier als Beispiel alle Genotypen: blau Wildtyp TT, rot Homozygot CC, grün CT)

Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die ideelle und inhaltliche Unterstützung zahlreicher Personen nicht machbar gewesen. Ihnen möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank aussprechen.

Zuallererst möchte ich meiner Betreuerin Frau Dr. Cornelia Schürer-Maly dafür danken, dass sie mich immer und auf vielfältige Weise mit ihrer aufbauenden, freundschaftlichen und unkomplizierten Art unterstützt hat. Sie stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite und machte, auch dank ihrer Erfahrung und Vehemenz, diese Doktorarbeit und hieraus resultierenden Veröffentlichungen überhaupt erst möglich.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Abholz möchte ich ebenfalls ganz herzlich für seine investierte Mühe und Zeit danken. Ich konnte jederzeit auf seine Expertise vertrauen, mit der er mir durch schnelle Antworten und wertvolle Korrekturen allzeit zur Seite stand.

Ganz besonderen Dank gilt zudem meinen Eltern Lydia und Eugen Magiera, meinen Großeltern Stefanie und Paul Rim, meinen Brüdern Martin, Alexander und Matthias sowie meinem Freund Jan, die mir nicht nur die Voraussetzungen gaben, eine medizinische Doktorarbeit beginnen zu können, sondern mich auch während der gesamten Zeit bis hin zur Fertigstellung auf ihre jeweils persönliche Art tatkräftig unterstützten.

Weiterer Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Allgemeinmedizin der Universität Düsseldorf für ihre freundliche Unterstützung. Insbesondere Herrn Dr. Pentzek und Herrn Dr. Mortsiefer sei hier für ihre wertvolle Mithilfe nochmals gedankt.

Ein großes Dankeschön gilt schließlich den Hausärzten aus dem Großraum Düsseldorf, die durch ihre Mitarbeit diese Arbeit überhaupt erst ermöglichten.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, 14.11.2015

Ruth Jutta Magiera