

Ist eine laktosereduzierte Diät für Patienten mit einer organisch nicht erklärten Darmstörung geeignet?

Is a Lactose-Restricted Diet Reasonable for Patients with Abdominal Complaints not Organically Explained?

Ruth Magiera¹, Heinz-Harald Abholz¹, Cornelia-Christine Schürer-Maly^{1,2}, Michael Pentzek¹

Hintergrund: Chronische abdominale Beschwerden (CAB) stellen ein häufiges Problem in der Hausarztpraxis dar. Nicht selten ist eine unerkannte Laktoseintoleranz (LIT) die Ursache und eine laktosereduzierte Diät (LRD) sollte die Beschwerden bessern. Die vorliegende Studie sollte klären, in welchem Ausmaß Patienten mit und ohne LIT auf eine LRD ansprechen und ob der Erfolg einer solchen Diät Beweis für eine Ursächlichkeit einer LIT sein kann.

Methoden: In Hausarztpraxen wurden alle Patienten mit CAB ohne diagnostische Erklärung einem LIT-Genetest (LI⁺/LI⁻) unterzogen. Allen gefundenen Patienten, LI⁺ und LI⁻, wurde das Ergebnis mitgeteilt und zu LRD mittels Gespräch und Broschüre geraten. Mittels Telefoninterview wurden das Einhalten der Diät, das Befinden und die spezifische Symptomatik mit standardisiertem Fragebogen (GIQLI) an drei Zeitpunkten erfragt.

Ergebnisse: Teilnehmer waren 25 Praxen mit 210 Patienten, davon 64 LI⁺. Alle Patienten verbesserten sich signifikant ($p < 0,001$) in den GIQLI-Scores, ohne signifikanten Unterschied zwischen LI⁺ und LI⁻. 74 % der LI⁺- und 50 % der LI⁻-Patienten gaben eine subjektive Verbesserung an. 61 % der LI⁺ und 39 % der LI⁻ wollten die Diät nach Beendigung der Studie weiterführen.

Schlussfolgerungen: Die LRD scheint nicht nur einen spezifischen, sondern auch einen unspezifischen (Placebo-)Effekt zu haben. Ähnliches wurde auch in mehreren anderen Studien gezeigt. Es lohnt sich, allen Patienten mit CAB unklarer Genese eine LRD anzubieten, zumal für einen Großteil keine anderen guten Therapiemöglichkeiten bestehen.

Schlüsselwörter: Laktoseintoleranz; genetische Variante 13910CC; laktosereduzierte Diät; Allgemeinmedizin; chronische Abdominalbeschwerden

Introduction: Chronic abdominal complains (CAC) are a frequent problem in family practice. Not uncommonly, undiagnosed lactose intolerance (LIT) is the reason and symptoms should improve under a lactose-restricted diet (LRD). The present study aimed to clarify, to what extent patients with and without LIT respond to a LRD and whether the result of a specific therapy in LIT could prove its causality.

Methods: In family practices all patients with CAC and no definite diagnosis underwent LIT gene testing (LI⁺/LI⁻). All retrieved persons were informed about their status and all were advised to keep to a LRD, verbally and with a brochure. Well-being, adherence to the diet and specific symptoms (the last by the standardized questionnaire GIQLI) were documented at three times by telephone interviews.

Results: 25 practices with 210 patients (64 LI⁺) participated. All patients improved significantly in the GIQLI scores without a significant difference between LI⁺ and LI⁻. 74 % of LI⁺ and 50 % of LI⁻ patients stated a subjective benefit. 61 % of LI⁺ and 39 % of LI⁻ planned to continue the diet after the end of the study.

Conclusions: LRD seems to have a specific as well as an unspecific (placebo) effect. Similar findings have been shown in several studies. It is worthwhile to offer a LRD to all patients with CAC of unknown origin; in particular as for the majority no good therapeutic options are available.

Keywords: Lactose Intolerance; 13910CC Genetic Variant; Lactose Restricted Diet; Family Medicine; Chronic Abdominal Pain

¹ Institut für Allgemeinmedizin, Universität Düsseldorf

² INSTAND e.V., Düsseldorf

Peer reviewed article eingereicht: 26.01.2016, akzeptiert: 10.03.2016

DOI 10.3238/zfa.2016.0390-0396

Hintergrund

Chronische abdominelle Beschwerden (CAB) stellen einen häufigen Behandlungsanlass mit hohem diagnostischen Aufwand in der hausärztlichen Praxis dar [1, 2]. Bei 50 % der Patienten mit CAB kann keine Diagnose gestellt werden [3]. Die Symptomatik wird häufig nur beschrieben und symptomatisch behandelt [4]. Oft handelt es sich dabei um eine jahrelange Beschwerdepersistenz, bei der auch häufig durch eine invasive Diagnostik keine definitive Diagnose gestellt werden kann. Viele Hausärzte führen diese Patienten unter anderem unter der Diagnose Reizdarmsyndrom, Psychosomatose etc. [5–7].

In einer Studie zur Häufigkeit von Laktoseintoleranz (LIT) bei Patienten mit CAB ohne eine definitive Diagnose in Hausarztpraxen, zeigte sich bei einem erheblichen Anteil eine genetische Veranlagung zu einer LIT; die CAB dieser Patienten verbesserte sich dann unter einer laktosereduzierten Diät [8]. Es wird in der Literatur allgemein davon ausgegangen, dass im Falle eines positiven genetischen Tests, kombiniert mit typischen abdominellen Schmerzen, eine Laktoseintoleranz sehr wahrscheinlich ist. Der „Beweis“ aber wird darin gesehen, dass dazu noch eine laktosefreie Diät (LRD) zu einer Besserung der Symptomatik bzw. zu deren Sistieren führen muss [9, 10]. Andererseits ist aus der Literatur (s. Diskussion) ebenfalls bekannt, dass Diäten auch bei Menschen mit Beschwerden, die eine solche spezifische Diät eigentlich nicht erfordern, zu Verbesserungen der Symptomatik führen können. Wir haben daher die Studie so durchgeführt, dass auch die Personen, die keine LIT hatten, eine LRD angeboten bekamen.

Die hier vorgelegte Publikation soll klären, ob ein positiver Effekt einer laktosefreien Diät (LDR) bei Patienten *ohne* Veranlagung zu einer LIT besteht und damit einem Placeboeffekt entsprechen könnte. Dies war primär schon durch die Literatur nahegelegt, entspricht aber nicht dem Paradigma, dass die Diagnose einer LIT durch das Ansprechen auf eine LRD erst belegt wird.

Anders als in der zuvor publizierten Arbeit [8] liegt der Schwerpunkt auf den folgenden Fragen:

- In welchem Ausmaß führt eine LDR-Diät auch bei CAB-Patienten ohne ei-

ne LIT zu einem Erfolg im Sinne der Symptomminderung? Dies wird im Vergleich zu den LI⁺-Personen beantwortet, wozu hier eigens erweiterte statistische Auswertungen für diese Publikation notwendig waren.

- Wenn ein nennenswerter Diäterfolg nachweisbar sein sollte, wie kann dieser erklärt werden? Dies wird als Interpretation anhand der Literaturlage in der „Diskussion“ beantwortet.
- Ist der Erfolg der spezifischen Therapie bei LIT, nämlich der LRD, überhaupt ein Beweis für deren Ursächlichkeit? Diese Frage betrifft das Paradigma, dass nur durch den Diäterfolg eine LIT bewiesen werden kann.

Methoden

Bei der Studie handelt es sich um eine epidemiologische, nicht-randomisierte, zweiarmlige Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe, aber mit zwei Kollektiven unterschiedlicher genetischer Charakteristik (LI⁺/LI⁻) (Abb. 1).

Rekrutierung

Eine Abschätzung der notwendigen Fallzahl – mindestens 40 LI⁺-Patienten – erfolgte anhand von Daten aus der Literatur und der eigens durchgeführten Pilotstudie zur anzunehmenden Häufigkeit dokumentierter Patienten mit CAB und des Anteils von LIT-Patienten [8].

Aus der Pilotstudie [8] war anzunehmen, dass jede Hausarztpraxis etwa acht solcher Patienten in ihrer Praxiskartei führt, somit waren 25 Hausarztpraxen notwendig. Diese wurden aus dem Pool der Lehrärzte des eigenen Instituts und weiterer Düsseldorfer Hausärzte gewonnen.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwischen Mai und November 2011. Im Durchschnitt wurden pro Praxis 10 ± 6 Patienten rekrutiert. Die Patienten wurden von ihren Hausärzten über die Studie aufgeklärt und mussten der Teilnahme zustimmen. Um die einzuschließenden Patienten aufzufinden, wurden die Hausärzte angehalten, in ihrer elektronischen Praxiskartei mithilfe spezieller und von der Studienleitung vorgegebener (Verdachts-)Diagnosen nach den Patienten zu suchen, die aufgrund dieser Diagnosen auch eine LIT als Erklärung ihrer

Symptome haben könnten (methodische Details: [8]).

Einschlusskriterien

Aufgenommen werden sollten nur Patienten, deren CAB während des letzten Jahres aufgetreten waren *und* bei denen diese schon über mindestens vier Wochen bestanden *sowie* für die keine befriedigende oder belegte/beweisende Diagnose bestand. Die Patienten mussten über 16 Jahre alt und mittels Aufklärungsbogen zur Teilnahme bereit sein. Auszuschließen waren Patienten mit einer geschätzten Lebenserwartung von unter drei Monaten oder Schwangere.

Ethik

Die Daten wurden von der Studienleitung pseudonymisiert. Patienten, die im Verlauf der Studie ausschieden, wurden anonymisiert und nur mit Alter, Geschlecht und Befund dokumentiert. Die Ethikkommission der Universität Düsseldorf hat die Studie unter der Nummer 3364 gebilligt.

Untersuchung

Ob eine Disposition zu einem Laktasemangel vorlag oder nicht, wurde mittels Gentest untersucht. Dieser ist als diagnostische Methode etabliert und schien die Methode zu sein, die den Patienten und den Ärzten am wenigsten Mühen/Beschwerden bereitet. Eine mögliche, wenn auch seltene, sekundäre LIT aufgrund von anderen Darmerkrankungen konnte über diesen Weg jedoch übersehen werden (weitere Details zur Diagnostik einer LIT in [8–10]). In einem Telefoninterview mit den Studienteilnehmern wurde die Diätcompliance sowie das Beschwerdebild zu T1 (4 Wo.) und T2 (8 Wo.) erfragt. 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 Diät-Compliance um eine subjektive Größe – allerdings eine, die auch im Alltag jeglicher Arztscheidung typisch ist.

Dokumentation

Vom Hausarzt wurde ein Erfassungsbogen für jeden Patienten ausgefüllt, auf

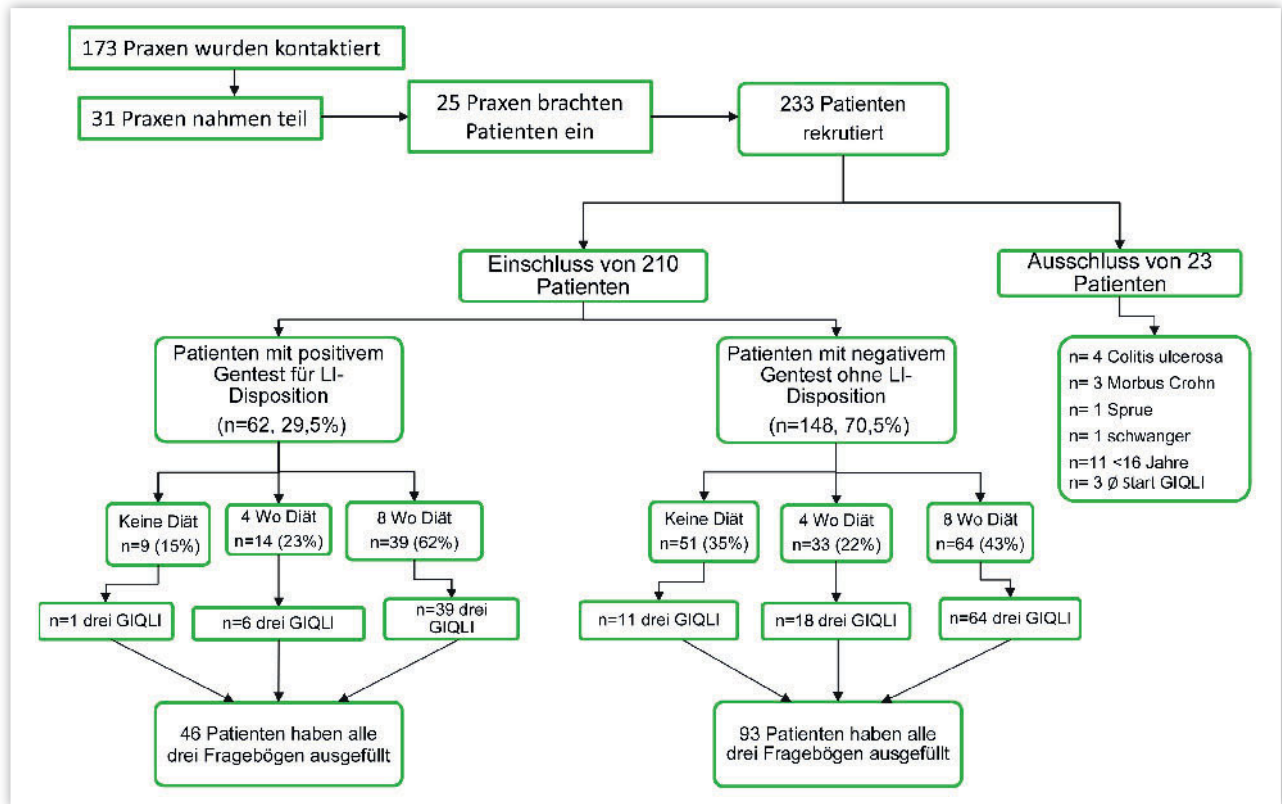


Abbildung 1 Flowchart der Studie

dem unter anderem vermerkt werden musste, mit welcher Therapie eine aktuelle Behandlung seiner CAB erfolgte und welche bisherige Diagnostik durchgeführt worden war.

Die Studienteilnehmer füllten in der Praxis einen standardisierten und validierten Fragebogen (T0) zur gastrointestinalen Beeinträchtigung aus (GIQLI [11]). Dieser wurde anschließend nach vier (T1) und acht (T2) Wochen mittels Telefoninterviews nochmals ausgefüllt. Bei T2 wurde zudem gefragt, ob die Diät auch nach der Studie weiter eingehalten werden würde.

Intervention

Die Patienten wurden in solche aufgeteilt, die nach Gentest die Prädisposition zu einem Laktasemangel hatten (LI+) und solche, die dies nicht hatten (LI-). Beide Gruppen wurden von den Hausärzten über den Befund informiert und über den möglichen Nutzen einer LRD aufgeklärt. Dabei erhielten die LI-Patienten die Information, dass auch bei Ihnen möglicherweise diese Diät einen Erfolg haben könnte. Bei Bedarf durften auch Laktasetabletten verwendet wer-

den. Dies wurde den Patienten sowohl mündlich von den jeweiligen Hausärzten als auch zusätzlich mittels einer Broschüre [12] von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung vermittelt. Dabei durften die Hausärzte ihre Form der Übermittlung und Erklärung verwenden, sollten aber auf jeden Fall auch bei den LI-Patienten die Möglichkeit des Ausprobierens der Diät anbieten.

Statistik

Ziel der Analysen war es, die Einflüsse zweier Faktoren und deren Wechselwirkung auf den GIQLI-Score zu klären:

- Unterscheiden sich die GIQLI-Scores zwischen den beiden LI-Gruppen (= Haupteffekt des Faktors „Laktoseintoleranz ja/nein“, unabhängig vom Messzeitpunkt)?
- Unterscheiden sich die GIQLI-Scores zwischen den Messzeitpunkten T0, T1, T2 (Haupteffekt des Faktors „Messzeitpunkt“, unabhängig von der LI-Gruppe)?
- Verändern sich die GIQLI-Scores im Zeitverlauf je nach LI-Gruppe unterschiedlich (Wechselwirkungseffekt der Faktoren „Laktoseintoleranz“ x „Messzeitpunkt“)?

Dazu wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt (mit dem GIQLI-Score als abhängige Variable, den LI-Gruppen (LI+/LI-) als Zwischensubjektfaktor und dem Messzeitpunkt (T0, T1, T2) als Innersubjektfaktor. Die ANOVA ist das Verfahren der Wahl, um die genannten Effekte in einem Analyseschritt zu beschreiben. Es wurde sowohl eine Analyse *per protocol* mit Patienten durchgeführt, für die alle drei Fragebögen vollständig vorlagen (T0, T1 und T2), als auch eine Intention-to-treat-Analyse aller 210 Probanden, bei der fehlende GIQLI-Werte durch den jeweils letztvorliegenden Wert ersetzt wurden (last observation carried forward). Alle Analysen wurden mit SPSS 20 (IBM Corporation, Armonk/New York, United States) durchgeführt.

Ergebnisse

Patienten

Wie der Abbildung 1 zu entnehmen ist, haben wir 210 Probanden eingeschlossen: 62 LI+ (29,5%) (26 Männer, 36 Frauen), 148 LI- (70,5%) (25 Männer, 123

Frauen). Das mittlere Alter der LI⁺ betrug 40 ± 16 Jahre, bei LI⁻ 45 ± 18 Jahre.

Es zeigte sich, dass die Gruppe der Patienten mit CAB zu etwa einem Drittel eine Disposition zur LIT aufwies (Patienten mit homozygoter Ausprägung: LCT-13910 CC, 29,5 %). Die übrigen Patienten wurden in Wildtypen (LCT-13910 TT, 25 % des Gesamtkollektivs) und in die heterozygoten Träger der Mutation (LCT-13910 CT, 45 % des Gesamtkollektivs) unterteilt und in der Analyse als laktosetolerant zusammengefasst.

Diät-Compliance

Insgesamt zeigte sich eine Diät-Compliance von 71 %. Die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Diät bestanden darin, dass sie über die lange Zeitperiode nicht möglich war; bedingt z.B. durch Lebensstil oder Kosten oder weil die betreffenden Patienten durch die Diät keinen Nutzen bemerkten. Patienten, die eine Disposition für eine LIT hatten, wiesen eine signifikant höhere Diät-Compliance auf (85,5 %) als Patienten mit negativem Gentestergebnis (65,5 %) (χ^2 (df 1) = 9,02; $p < 0,003$).

GIQLI-Scores

Die Voraussetzungen zur Durchführung einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung sind erfüllt: Die Normalverteilung der GIQLI-Scores ist für T0 und T2 nachgewiesen (Kolmogorov-Smirnov-Tests $p > 0,50$), während die T1-Werte leicht schief verteilt sind ($p = 0,022$). Der Mauchly-Test auf Sphärität unterstützt 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).

Es werden daher im Folgenden die Ergebnisse der ANOVA *per protocol* beschrieben. In Abbildung 2 sind die Effekte der LI-Gruppe und des Messzeitpunkts auf die GIQLI-Scores dargestellt.

- Haupteffekt des Faktors „Laktoseintoleranz“ (LI-Gruppe): Die GIQLI-Werte der Gruppen LI⁺ und LI⁻ unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($F(1,137) = 0,457$; $p = 0,500$; $\eta^2 = 0,003$). Das Beschwerdeausmaß im GIQLI ist also unabhängig von der Laktosetoleranz/-intoleranz.
- Haupteffekt des Faktors „Messzeitpunkt“: Es zeigt sich ein starker Effekt

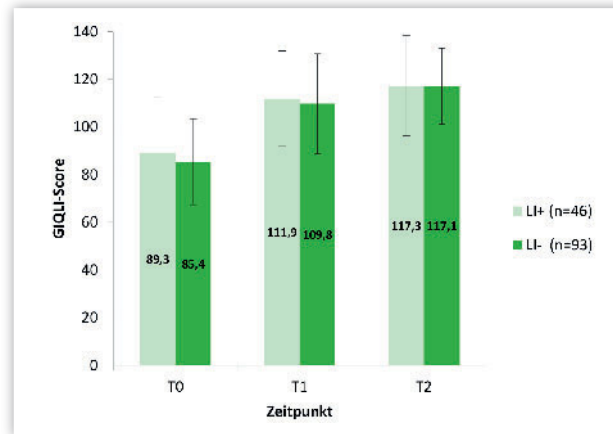


Abbildung 2 Effekt der LRD; Mittelwert und SD des GIQLI-Scores

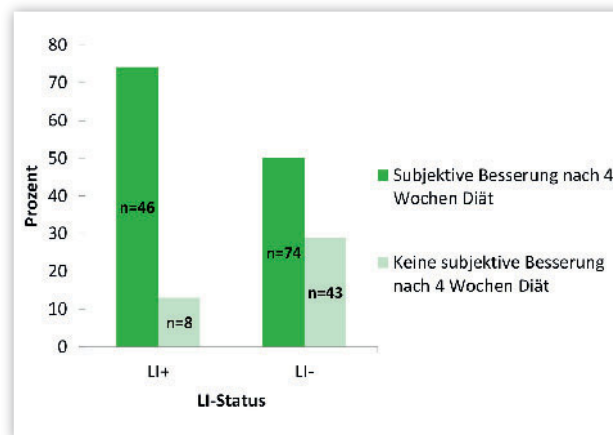


Abbildung 3 Subjektive Verbesserung nach vier Wochen Diät (n = 171 Patienten, die Auskunft erteilt haben)

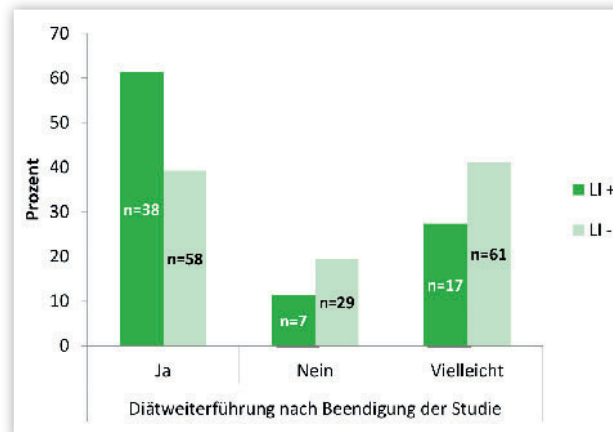


Abbildung 4 Bereitschaft für eine Diätweiterführung nach Studienabschluss, Angaben von 210 Patienten

des Messzeitpunkts auf die GIQLI-Scores ($F(2,274) = 229,402$; $p < 0,001$), mit über 60 % Varianzaufklärung durch diesen Faktor ($\eta^2 = 0,626$). Paarweise Vergleiche zeigen signifikante Steigerungen von T0 (vor Intervention) zu T1 (nach vier Wochen Diät) ($GIQLI + 23,5$), von T1 zu T2 (nach 8 Wochen Diät) ($GIQLI + 6,4$) und von T0 zu T2 ($GIQLI + 29,9$) (alle $p < 0,001$). Die Beschwerden bessern sich also stetig im Zeitverlauf – und das unabhän-

gig von der Laktosetoleranz/-intoleranz.

- Wechselwirkung „Laktoseintoleranz x Messzeitpunkt“: Der Verlauf der GIQLI-Scores über die drei Messzeitpunkte ist nicht signifikant unterschiedlich für LI⁺ vs. LI⁻ ($F(2,274) = 0,794$; $p = 0,453$; $\eta^2 = 0,006$). Ein differenzieller Effekt der Diät auf laktoseintolerante im Vergleich zu laktosetoleranten Probanden konnte folglich nicht gefunden werden.

Die Intention-to-treat-Analyse mit allen Probanden ($N(LI^+) = 62$ und $N(LI^-) = 148$) zeigt ein identisches Ergebnismuster: signifikanter Haupteffekt des Messzeitpunkts (erwartungsgemäß etwas geringer, aber immer noch sehr stark ($\eta^2 = 0,486$)), keine signifikanten Effekte der LI-Gruppen-Zugehörigkeit und der Interaktion aus Messzeitpunkt x Laktoseintoleranz (Details nicht gezeigt).

Aufgrund des Ergebnisses, d.h. Verbesserung beider Gruppen unabhängig vom LI-Status, haben wir weitere Analysen angestellt, um zu prüfen, ob sich aufgrund der Diäteinhaltung Unterschiede zwischen der LI⁺-Gruppe und der LI⁻-Gruppe bezüglich der Reaktion auf die Diät ergeben. Dafür haben wir analysiert, wie viele Patienten sich laut dem Score-Ergebnis um 30 % verbessert haben. Die 30%-ige Verbesserung der Symptomatik wurde als Anhalt für einen Diäterfolg angenommen. Es ergaben sich folgende Ergebnisse: 62 % der LI⁺-Patienten und 60 % der LI⁻-Patienten zeigten eine 30%-ige Verbesserung. Nach vier Wochen Diät hatten sich 54 % ($n = 13$) der LI⁻ nicht verbessert, bei den LI⁺ waren es nur 45,8 % ($n = 11$). Nach acht Wochen war das Ergebnis ohne Unterschied zwischen den Gruppen.

Untersucht man die subjektive Verbesserung (mir geht es besser ja/nein), so zeigte sich Folgendes (Abb. 3): Von den LI⁺-Patienten fühlten sich nach vier Wochen (T1) 74 % und nach acht Wochen (T2) noch 64,5 % besser. Bei den LI⁻-Patienten verzeichneten nach vier Wochen Diät hingegen nur 50 % eine Verbesserung und nach acht Wochen waren es 44 %. Dennoch gab ein großer Anteil beider Gruppen eine subjektive Verbesserung der Beschwerden nach der LRD an.

Im Rahmen des T2-Telefonats wurden die Teilnehmer gefragt, ob sie sich vorstellen könnten, die Diät weiterzuführen. 61 % der LI⁺-Patienten wollten sie fortführen. Und obwohl die LI⁻-Patienten darüber informiert worden waren, dass sie nicht genetisch prädisponiert sind, wollten hier 39 % die Diät weiterführen (Abb. 4).

Diskussion

Ergebnis unserer Interventionsstudie war, dass sich unter einer Diät-Therapie die Symptomatik von CAB nicht nur bei den LI⁺-, sondern auch bei den LI⁻-Pa-

tienten in einem hohen Anteil verbesserte. Besonders erwähnenswert ist auch, dass etwa 40 % der LI⁻-Patienten diese Therapie fortführen wollten.

Entgegen der allgemein geltenden diagnostischen Prämisse, dass die Diagnose einer LIT immer einen belegenden diagnostischen Test *und* ein Ansprechen auf eine LRD voraussetzt, zeigt unsere Studie, dass die zweite Bedingung gar nicht ein so hartes Kriterium zu sein scheint.

Erklärung über einen Bias

- In unserer Studie wurde die LIT nicht durch einen H₂-Atemtest geprüft. Deswegen kann ein Anteil an positiv getesteten Patienten entweder keine klinisch relevante oder nur eine sehr milde LIT haben. Damit aber wäre der Effekt der Diät in der LI⁺-Gruppe insgesamt vermindert – und somit der Unterschied zur LI⁻-Gruppe auch geringer.
- Zudem muss beachtet werden, dass das Reizdarmsyndrom und die LIT die zahlenmäßigen Hauptgruppen der ungeklärten CAB sind [13]. Es ist daher wahrscheinlich, dass Patienten mit einer LIT zusätzlich auch an einem Reizdarmsyndrom leiden [5]. Damit würde bei den LI⁺-Patienten, die weniger an ihrer LIT sondern überwiegend an einem Reizdarmsyndrom litten, ein Diäteeffekt vermindert werden – und damit wäre der Unterschied zur LI⁻-Gruppe ebenfalls geringer.
- Das Ergebnis unserer Studie könnte auch dadurch beeinflusst worden sein, dass unsere LI⁺-Gruppe in Wirklichkeit 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 worden. Allerdings ist schwer zu begründen, warum gerade bei den LI⁺ die Compliance besonders gering gewesen sein sollte.

Erklärung bezüglich eines Placeboeffekts

Ein ganz anderer Zugang zum Verständnis unserer Ergebnisse ergibt sich aus den Untersuchungsgruppen selbst: Wir haben eine Gruppe von Patienten mit abdominalen Beschwerden untersucht, die diagnostisch nicht definitiv einer Diagnose zuzuordnen waren. Derartige Pa-

tienten weisen häufig – allein oder als Komorbidität – psychosomatische Krankheitsbilder auf [11]. Für diese Patienten kann Aufmerksamkeit und Zuwendung – so wie dies jede Studie mit enger Betreuung darstellt – oft auch hilfreich in Bezug auf ihre Beschwerden sein. Sowohl die Diät als auch unser Kümmern durch die regelmäßigen Nachfragen und die Tatsache, dass die Beschwerden aktuell noch einmal und dann noch mittels eines ganz neuen Tests untersucht wurden, kann einen erheblichen Placeboeffekt gehabt haben. Aus der Literatur wissen wir dies: In einer Studie an Patienten mit CAB, 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 % der Studienteilnehmer mit hoher Compliance bei der Diäteinhaltung, aber auch bei 30–50 % der Probanden mit geringer Diät-Compliance [15].

Eine Studie von Kaptchuk et al. [16] verdeutlicht den Zusammenhang von Placeboeffekt und Arzt-Patienten-Beziehung: Es wird separiert, inwieweit sich die Placeboantwort bezüglich eines therapeutischen Rituals (Placebo hier als Scheinakupunktur) und einer supportiven Patienten-Arzt-Beziehung, beziehungsweise den beiden Komponenten kombiniert verhält: In einer sechswöchigen, verblindeten, dreiarmlig-randomisierten kontrollierten Studie wurden 262 Patienten mit Reizdarmsyndrom untersucht. Es wurde die globale Symptomverbesserung sowie die Lebensqualität gemessen. In der Gruppe ohne Zuwendung, aber mit Scheinakupunktur besserten sich 44 %, in der mit zusätzlicher ärztlicher Zuwendung 62 %. In der Gruppe ohne Therapie besserten sich dagegen nur 28 % der Patienten.

Patel et al. [17] untersuchten den Placeboeffekt bei Patienten mit Reizdarmsyndrom mithilfe einer Metaanalyse von publizierten placebokontrollierten 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

Ruth Magiera ...

... geboren 1988 in Mülheim an der Ruhr, Studium der Humanmedizin in Düsseldorf. Dissertation am Institut für Allgemeinmedizin der HHU Düsseldorf. Seit Anfang 2015 Assistenzärztin für Anästhesiologie in Mülheim an der Ruhr.

Studien zeigte sich eine Placeboantwort, die zwischen 16 und 71 % lag. Es wird darauf hingewiesen, dass die Einschlusskriterien und die Zahl der Praxisbesuche der Patienten signifikante Prädiktoren für den Placeboeffekt waren.

Pitz et al. [18] präsentierten in einem Review von 84 placebokontrollierten Studien an Reizdarmpatienten, dass die Frequenz an Placebo-Verabreichungen, die Länge der Behandlungs- und damit Studiendauer, neben dem spezifischen Effekt der eingesetzten Substanz, mit einer gemessenen Verbesserung der Symptomatik und des Wohlbefindens in Beziehung stehen.

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 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. 69 % der Mesalazin-Gruppe vs. 67 % der Placebo-Gruppe verbesserten sich im Sinne von zufriedenstellender Abnahme von abdominalen Schmerzen; statistisch bestand kein Unterschied [19].

Eine placebokontrollierte Studie, die den Effekt einer fruktose- und laktosearmen Diät bei Patienten mit Reizdarm untersuchte, stellte fest, dass sich unter diesen Patienten sowohl Fruktose- und Laktose-Malabsorber, als auch beides kombiniert findet und dass sich die Patienten unter einer laktose-/fruktosearmen Diät – unabhängig, ob eine Malabsorption vorlag – besserten oder auch nicht. So wurde den Reizdarmpatienten, die eigentlich eine Fruktose-Malabsorption aufwiesen, eine LRD gegeben. Die Beschwerden besserten sich, trotz für sie unspezifischer Diät, signifikant. Auch die Reizdarmpatienten, die in dieser Stu-

die einen negativen Atemtest bezüglich beider Kohlenhydrate hatten, besserten sich signifikant – unabhängig davon, ob laktose- oder fruktosearme Diät angeboten wurde [20].

Vernia et al. [21] beschreiben eine leicht andere, aber ebenfalls auf einen Placebo-/Noceboeffekt hinweisende Studienkonstellation: 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 Trinken 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 auch noch mit einem Placebo getestet (Glucose), woraufhin 44 % wiederum die identischen Symptome entwickelten. Auch 26 % der Patienten aus der Kontrollgruppe zeigten die gleichen abdominalen Symptome.

Vor dem Hintergrund einiger hier dargestellter Studien erscheint unser Ergebnis nicht so erstaunlich, wie es auf den ersten Blick aussieht. Diätmaßnahmen sind erhebliche Interventionen – vor allem dann, wenn die Patienten sie befolgen und damit aktiv „Eigentherapie“ betreiben. Dies ist immer wieder ein angeführter Mechanismus zur Erklärung von Placeboeffekten [22].

Allerdings würde man erwarten, dass dieser Placeboeffekt in beiden Gruppen – LI⁺ und LI⁻ – gleich sein müsste, wenn dieser auch additiv zum spezifischen Effekt in der LI⁺-Gruppe hinzukäme. Formal entspricht dies der Konstellation, die man bei jeglicher placebokontrollierten Vergleichsstudie auch hat. Zahlenmäßig auf unsere Studie übertragen, würde sich dies bei uns in der Differenz des Ansprechens auf die Diät mit 74 versus 50 % (nach z.B. vier Wochen Diät) ausdrücken.

Limitationen

Eine gewisse Schwäche der Studie ist, dass die Praxen Patienten mit CAB rekrutieren sollten, bei denen *auch* an eine LIT zu denken war. Damit ist nur eine Teilgruppe der CAB-Patienten untersucht worden – und somit gilt, streng genommen, unsere Schlussfolgerung nur für diese Teilgruppe. Eine weitere Schwäche ist die hohe „Drop-out“-Rate von 28,6 %, also das Fehlen der Patienten, die im Follow-Up mittels Fragebogen nicht oder nur unvollständig geantwortet haben. Überdies haben 22,5 % der Patienten nicht die LRD eingehalten. Und zudem haben wir keine Kontrollgruppe(n) ohne Diät.

Eine Stärke der Studie ist, dass wir keine idealtypischen Schulungsprogramme installiert haben, sondern uns sehr nahe an der Behandlungswirklichkeit in den Hausarztpraxen mit sehr unterschiedlichen Umgangsformen und Auffassungsgaben aufseiten der Patienten gehalten haben.

Schlussfolgerungen

Da anscheinend ein großer Teil von Patienten mit chronischen, aber keiner Diagnose zuordenbaren Abdominalbeschwerden auf eine LRD ansprechen und da fernerhin bekannt ist, dass die Behandlung des Reizdarmsyndroms – als nur ein Beispiel organisch nicht gut erklärter Störungen – oft wenig erfolgreich ist [23], sollte bei CAB unklarer Genese daran gedacht werden, probatorisch eine LRD als Maßnahme vorzuschlagen.

Schließlich legt das Ergebnis unserer Studie nahe, dass wir – wie so oft – nicht nur eine spezifische Therapie (ob nun additiv oder allein wirkend), hier die LRD, einsetzen, sondern mit dieser auch einen unspezifischen Placeboeffekt erzielen.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Cornelia-Christine Schürer-Maly
Institut für Allgemeinmedizin
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
schuerer@uni-duesseldorf.de

Literatur

1. Heintze C, Esch T, 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
2. Vandvik PO, Kristensen P, Aabakken L, et al. Abdominal complaints in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2004; 22: 157–162
3. Klinkman MS. Episodes of care for abdominal pain in a primary care practice. *Arch Fam Med* 1996; 5: 279–285
4. Britt H, Valenti L, Miller G, et al. Presentations of abdominal pain in Australian general practice. *Aust Fam Physician* 2004; 33: 968–969
5. Shaw AD, Davies GJ. Lactose Intolerance: problems in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 208–216
6. Lahmann C, Henningsen P, Noll-Husong M. Somatoforme Schmerzen – ein Überblick. *Psychiatr Danub* 2010; 22: 453–458
7. Longstreth GF. Definition and classification of irritable bowel syndrome: current consensus and controversies. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 173–187
8. 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 interventional study without control group. *Clinical Laboratory* 2014; 60: 1617–1625
9. Haberkorn BC, Ermens AA, Koeken A, Cobbaert CM, van Guldener C. Improving diagnosis of adult-type hypolactasia in patients with abdominal complaints. *Clin Chem Lab Med* 2011; 50: 119–123
10. Usai-Satta P, Scarpa M, Oppia F, et al. Lactose malabsorption and intolerance: What should be the best clinical management? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3: 29–33
11. Eypasch E, Williams JI, 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
12. Stein J. Laktose-Intoleranz – Laktosefreie Ernährung. Bundesverband für Gesundheit und Verbraucherschutz-Info Gesundheit e.V. 2008
13. Litschauer-Poursadrollah M, El-Sayad S, Wantke F, Fellingner C, Jarisch R. Bauchschmerzen, Blähbauch, Diarrhoe: Fruktosemalabsorption, Laktoseintoleranz oder Reizdarmsyndrom? *Wien Med Wochenschrift* 2012; 62: 506–512
14. Oliver R, Vavricka SR. Abklärung von chronischen Bauchschmerzen. *Praxis* 2010; 99: 399–408
15. Born P. The clinical impact of carbohydrate malabsorption. *Arab J Gastroenterol* 2011; 12: 1–4
16. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008; 336: 999–1003
17. Patel SM, Stason WB, Legedza A, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 332–340
18. Pitz M, Cheang M, Bernstein CN. Defining the predictors of the placebo response in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 237–247
19. Barbara G, Cremon C, Annese V, et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut* 2016; 65: 82–90
20. 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: 833–839
21. Vernia P, Di Camillo M, Foglietta T, et al. Diagnosis of lactose intolerance and the “nocebo” effect: the role of negative expectations. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 616–619
22. Benedetti F. Placebo effects. Understanding the mechanisms in health and disease. Oxford: Oxford University Press, 2009
23. Mertz HR. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 2136–2146

**DEGAM im Netz**

www.degam.de
www.degam-leitlinien.de
www.degam-patienteninfo.de
www.tag-der-allgemeinmedizin.de
www.degam2016.de
www.online-zfa.de
www.degam-famulaturboerse.de
www.facebook.com/degam.allgemeinmedizin