



**University of
Zurich** ^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

Laktoseintoleranz

Bütikofer, S ; Pohl, D ; Misselwitz, B

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-93360>

Journal Article

Originally published at:

Bütikofer, S; Pohl, D; Misselwitz, B (2013). Laktoseintoleranz. Leading Opinions. *Innere Medizin*:40-43.

Diagnose und Management von Laktosemalabsorption und Laktoseintoleranz

Simon Bütikofer¹, Daniel Pohl¹, Benjamin Misselwitz¹

¹Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz

Rämistrasse 100, 8091 Zürich

Verdauung von Laktose – Physiologie und Pathophysiologie

Laktose ist ein Zweifachzucker (Disaccharid), welcher in unterschiedlicher Konzentration in Milch und Milchprodukten praktisch aller Säugetiere enthalten ist. Im Bürstensaum des Dünndarms befindet sich das Enzym Laktase, welches Laktose in seine Bestandteile Glucose und Galaktose spalten kann. Bei ungenügender Aktivität dieses Enzyms gelangt die unverdaute Laktose in das Kolon, wo sie durch die residente Darmflora abgebaut wird. Dabei entstehen kurzkettige Fettsäuren sowie verschiedene Gase wie Wasserstoff, Kohlendioxid und Methan. Unverdaute Laktose wie auch kurzkettige Fettsäuren können eine osmotische Diarrhoe auslösen, die entstehenden Gase bewirken Blähungen, Abdominalschmerzen und Borborygmi (**Abbildung**). Ob es nach Laktosezufuhr zu Symptomen kommt, hängt von der aufgenommenen Laktosemenge, der intestinalen Transitzeit, der jeweiligen Darmflora [1], der individuellen Schmerzempfindlichkeit und psychologischen Faktoren [2] ab.

Laktasedefizienz – Ursachen und Epidemiologie

Die häufigste Ursache einer niedrigen Laktaseaktivität im Dünndarm ist die sogenannte Laktase-Nonpersistenz. Bei den meisten Säugetieren und dem grössten Teil der Weltbevölkerung ist die Aktivität der Laktase am höchsten zum Zeitpunkt der Geburt und nimmt nach der Stillperiode im frühen Kindesalter kontinuierlich ab; bei den meisten Menschen wird im Alter von 5-10 Jahren ein stabiles niedriges Niveau erreicht. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei einem grossen Anteil der nordeuropäischen Bevölkerung und der kaukasischen Amerikanern eine konstant hohe Laktaseaktivität (Laktase-Persistenz). Daher sind sowohl die Laktase-Persistenz als auch die Laktase-Non-persistenz als normale menschliche Phänotypen anzusehen [3]. Die Häufigkeit der Laktase-Nonpersistenz unterliegt starken ethnischen Unterschieden, so wird sie bei ca. 40% der indisch-stämmigen Erwachsenen, bei 70% der Mexikaner und Afroamerikaner und über 90% der Bevölkerung in Südostasien beobachtet. [4, 5]

Aufgrund statistischer Analysen genetischer Daten geht man davon aus, dass Laktasepersistenz erst in den letzten 10'000 Jahren, mit der Entwicklung der Viehzucht entstanden ist. Individuen mit Laktasepersistenz konnten auch als Erwachsene Milch als Quelle von Kalorien, Vitaminen und Flüssigkeit nutzen und hatten wohl dadurch einen Selektionsvorteil [3]. Die genetische Ursache der Laktasepersistenz bei Kaukasiern ist bekannt: es handelt sich um den -13910C/T- Polymorphismus des Laktasegens [6]. In anderen menschlichen Populationen (Afrika, Saudi-Arabien, China) wurden weitere Polymorphismen entdeckt. Somit ist in der menschlichen Evolution die Laktasepersistenz gleich mehrfach entstanden. Laktasepersistenz wird dominant vererbt. Die homozygote Laktasepersistenz (-

13910T/T) führt im Vergleich zur homozygoten Laktase-Non-Persistenz zu einer zehnfach höheren Laktaseaktivität bei Erwachsenen. Heterozygotie (-13910T/C) führt zu einem mittleren Aktivitätslevel und nie zu Laktosemalabsorption [7].

Im Gegensatz zur Laktase-Nonpersistenz zeichnet sich die insgesamt sehr seltene kongenitale Laktasedefizienz durch das vollständige Fehlen des Enzyms aus und führt zu schweren Symptomen schon bei Neugeborenen. Viel häufiger ist jedoch eine sekundäre Laktasedefizienz als Folge unterschiedlichster Dünndarmopathologien wie zum Beispiel Sprue, Giardiasis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [8].

Diagnostik einer Laktosemal digestion

Wichtig ist, dass die Laktase-Nonpersistenz (und die damit verbundene Maldigestion) keineswegs mit einer Laktoseintoleranz gleichgesetzt werden kann. Somit sollten Tests für Laktosemal digestion und Laktoseintoleranz konzeptuell getrennt betrachtet werden.

Zur Evaluation der Laktosemal digestion stehen mehrere aussagekräftige diagnostische Tests zur Verfügung:

- 1) Bei Kaukasiern bietet sich der genetische Test (-13910C/T-Polymorphismus) an, da der -13910T-Genotyp sehr gut mit Laktasepersistenz korreliert [6, 9-11]. Die Aussagekraft des Testes ist bei Nicht-Kaukasiern eingeschränkt, da andere genetische Polymorphismen vorliegen könnten.
- 2) In einer Duodenumbiopsie kann die Laktaseaktivität direkt gemessen werden (z.B. Lactose Intolerance Quick Test). Mit Biopsie und klassischer Histologie können gleichzeitig andere intestinale Pathologien (z.B. Sprue) ausgeschlossen werden. Die Biopsie ist der klassische Referenzstandard zur Diagnose einer Laktosemalabsorption [12, 13], wurde jedoch auch in neuesten Publikationen verwendet [14]. Die möglicherweise ungleichmässige, fleckförmige Expression der Laktase ist eine potentielle Limitation dieses Testes [15].
- 3) Der Laktosetoleranztest misst den Blutzuckeranstieg nach oraler Gabe von Laktose, diagnostisch für eine Malabsorption ist ein Anstieg um weniger als 1.1 mmol/l [16]. Diagnostische Probleme können bei Diabetes mellitus und bakterieller Überwucherung auftreten.
- 4) Beim H₂-Atemtest wird der durch die Kolonflora produzierte Wasserstoff in der Ausatemluft nachgewiesen [17]. Steigt die Wasserstoffkonzentration um weniger als 20 ppm an, ist eine Maldigestion unwahrscheinlich. Falsch positive Resultate werden nach ungenügender Fastenzeit und nach Rauchen gemessen, falsch negative Resultate zeigen sich nach antibiotischer Therapie oder bei einer Kolonflora, welche keinen Wasserstoff produzieren kann.

In unserer klinischen Praxis empfehlen wir bei Kaukasiern den genetischen Test. Bei allen andern Patienten führen wir einen H₂-Atemtest durch.

Die typischen Symptome der Laktoseintoleranz (Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Borborygmi) sind sehr häufig in der Grundversorgung, leider gibt es jedoch keine spezifischen Beschwerden mit guter Prädiktion für eine Laktosemal digestion. Auch vom Patienten selbst gestellte Diagnose einer Laktoseintoleranz ist nur von unsicherem Vorrassagewert bezüglich tatsächlicher Laktosemal digestion

[18]. So bleibt es der Intuition des Grundversorgers überlassen, die Indikation für weitere Tests zu stellen.

Evaluation der Laktoseintoleranz

In einer NIH-Konferenz 2010 wurde Laktoseintoleranz definiert als „*das Auftreten von gastrointestinalen Symptomen nach verblindeter Einnahme von Laktose in einer Person mit Laktosemalabsorption die bei Einnahme eines nicht unterscheidbaren Placebos nicht beobachtet werden*“ [19]. Solche placebokontrollierten Tests werden in der heutigen klinischen Praxis jedoch nicht durchgeführt.

Allgemein betrachtet sind subjektive Nahrungsmittelunverträglichkeiten häufig und werden von bis zu 25% aller Individuen beschrieben. Jedoch haben bei kontrollierter und verblindeter Testung nur jeweils 25-40% dieser Patienten auf die entsprechenden Nahrungsmittel reagiert [20, 21]. Für die Symptomentstehung bei Laktoseintoleranz scheint ein Placeboeffekt ebenfalls wichtig und relevant zu sein. So können bei verblindeter Testung Personen mit Laktosemalabsorption 12-15g (entsprechend 200-250 ml Milch) in der Regel ohne Symptome aufnehmen [22, 23]; in einer typischen Studie fanden sich bei 30% der getesteten Patienten mit selbst-diagnostizierter Laktoseintoleranz keine Laktosemalabsorption [22].

Momentan werden in der klinischen Praxis bei der Durchführung des H₂-Atemtests und des Laktosetoleranztests gleichzeitig Symptome in standardisierter Form erhoben. Das schliesst die Möglichkeit eines Placebo-Effektes bei Symptomen keinesfalls aus. Es bleibt abzuwarten, ob verblindetes Testen, wie von der NIH-Konferenz empfohlen, in die klinische Praxis eingeführt werden kann. Dabei könnte das verblindete Testen verschiedener Laktose-Dosen helfen die symptomlos tolerierbare Laktosedosis objektiv zu eruieren [24]. Das könnte eine individuelle laktosearme Ernährung erleichtern.

Therapie der Laktoseintoleranz und deren Langzeiteffekte

Die Therapie der Laktoseintoleranz besteht in einer laktosearmen Ernährung. Eine komplett Laktose-freie Diät ist jedoch nicht notwendig. Wie erwähnt führt die tägliche Einnahme von 12-15g Laktose (enthalten in 250 ml Milch) in der Regel nicht zu relevanten Symptomen [22, 23], wogegen die Ingestion von 50g Laktose (1 Liter Milch) bei Malabsorption praktisch immer zu Beschwerden führt. Die Menge an Laktose, welche in Tabletten verarbeitet ist (meist weniger als 400mg) ist in der Regel zu gering, um abdominale Symptome auszulösen [25]. Bei Auftreten von Symptomen nach Einnahme sehr kleiner Mengen an Milchprodukten, muss auch an eine Allergie gegen Milchproteine gedacht werden. Der Laktosegehalt verschiedener Milchprodukte ist sehr unterschiedlich. So enthält Hartkäse beispielsweise nur sehr wenig Laktose und ist dennoch eine wertvolle Kalziumquelle (**Tabelle**). Die Aufnahme von Laktose in kleinen Portionen über den Tag verteilt vermindert ausserdem das Auftreten von Symptomen. Zur Patienteninformation bezüglich des Laktosegehaltes verschiedener Nahrungsmittel und eventuell zum kritischen Überprüfen der Ernährungsvorstellungen der Patienten sollte eine eingehende Ernährungsberatung durchgeführt werden. Auf jeden Fall sollten Patienten ermutigt werden, die individuell verträgliche Menge an Milchprodukten mit ihrer Nahrung aufzunehmen.

Als zweite Therapiemöglichkeit bietet sich die Laktasesubstitution an. Unterschiedliche Produkte sind verfügbar und können einerseits direkt der Nahrung zugesetzt oder als Tablette mit der Nahrung

aufgenommen werden können. Das individuelle Ansprechen auf diese Medikation und die Wirksamkeit der einzelnen Präparate ist jedoch sehr unterschiedlich [26].

Die Langzeiteffekte einer laktosearmen Ernährung sind unbekannt. Milchprodukte sind eine wichtige Kalziumquelle in der Ernährung vieler Menschen. Die meisten anderen Nahrungsmittel enthalten nur wenig Kalzium, dennoch sind alternative Kalziumquellen verfügbar. Es gibt in der Literatur Hinweise, dass verminderter Konsum von Milchprodukten insbesondere bei Frauen zu einem erhöhten Osteoporose- und Frakturrisiko führt [27]. Aktuelle Richtlinien empfehlen eine tägliche Kalziumaufnahme von 1'000mg bei Erwachsenen, 1'300mg bei Adoleszenten und 1'200mg für Personen über 50 Jahre [28]. Bislang gibt es keine Studie über Effekte und Sicherheit einer medikamentösen Kalziumsubstitution bei Laktoseintoleranz. Es erscheint jedoch sinnvoll, eine ausreichende Kalziumzufuhr durch eine ausgewogene Ernährung sicherzustellen. Bei Vorliegen anderer Risikofaktoren für Osteoporose sollte bei Individuen mit Laktosemalabsorption eine medikamentöse Kalziumsubstitution erwogen werden.

Take-home Messages

- Laktosemaldigestion ist durch das Herunterregeln des Enzyms Laktase im Dünndarm in der Kindheit bedingt (Laktase-Nonpersistenz)
- Laktosemaldigestion bedingt durch Laktase-Nonpersistenz tritt weltweit häufiger als Laktasepersistenz auf. Es handelt sich um einen physiologischen Zustand und keine Krankheit.
- Laktoseintoleranz bezeichnet das Auftreten von Symptomen bedingt durch Laktoseeinnahme. Laktoseintoleranz ist nicht synonym mit Laktosemaldigestion zu verwenden.
- Das Auftreten von Symptomen bei Laktosemaldigestion ist von Laktosemenge, der intestinalen Transitzeit, der jeweiligen Darmflora und der individuellen Schmerzempfindlichkeit abhängig.
- Therapie der Laktoseintoleranz ist eine laktosereduzierte, keine laktosefreie Ernährung. Dabei ist auf eine ausreichende Kalziumzufuhr zu achten.
- Zur Evaluation einer Laktosemalabsorption empfehlen wir bei Kaukasiern die Durchführung eines Gentests. Bei allen anderen Patienten ist ein H₂-Atemtest die Diagnostik der Wahl.

Tabelle: Laktose- und Kalziumgehalt verschiedener Nahrungsmittel (pro 100g)

Milchprodukte	Laktosegehalt [g]	Kalziumgehalt [mg]
Kuhmilch	6.3	107
Kuhmilch, fettreduziert	6.1	109
Buttermilch, 2% Fett	5.6	149
Rahm, 35% Fett	1.8	61
Ziegenmilch	3.7	113
Butter	0	17
Margarine, 70% Fett	0	7
Hartkäse	0.1	885
Camembert	0.1	484
Mozarella	0.1	606
Yoghurt, nature	5	193
Speiseeis	3.3	52
Weitere Nahrungsmittel	Laktosegehalt [g]	Kalziumgehalt [mg]
Sojamilch, kalziumangereichert	0	119
Hühnerei	0	38
Erbsen	0	30
Tomaten	0	9
Spinat	0	170
Kartoffel	0	4
Vollkornbrot	0	87
Reis (weiss)	0	7
Rindfleisch	0	8
Apfel	0	5
Banane	0	6
Broccoli	0	33
Karotte	0	30

Werte angegeben entsprechend [29].

Abbildung: Abbau von Laktose in Dünndarm und Kolon.

A: Hydrolyse von Laktose im Dünndarm durch die im Bürstensaum vorhandene Laktase, anschliessend aktive Resorption der Monosaccharide über Natrium-/Glucose-Co-Transporter. B: Bei Passage von Laktose ins Kolon infolge ineffizienter Spaltung im Dünndarm erfolgt die Spaltung durch eine bakterielle Galaktosidase und eine anschliessende bakterielle Fermentation der Einfachzucker.

1. Zhao, J., et al., *Lactose intolerance in patients with chronic functional diarrhoea: the role of small intestinal bacterial overgrowth*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. **31**(8): p. 892-900.

2. Tomba, C., et al., *Is the subjective perception of lactose intolerance influenced by the psychological profile?* *Aliment Pharmacol Ther*, 2012. **36**(7): p. 660-9.
3. Ingram, C.J., et al., *Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence.* *Hum Genet*, 2009. **124**(6): p. 579-91.
4. Scrimshaw, N.S. and E.B. Murray, *The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance.* *Am J Clin Nutr*, 1988. **48**(4 Suppl): p. 1079-159.
5. Itan, Y., et al., *A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes.* *BMC Evol Biol*, 2010. **10**: p. 36.
6. Enattah, N.S., et al., *Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia.* *Nat Genet*, 2002. **30**(2): p. 233-7.
7. Enattah, N.S., et al., *Correlation of intestinal disaccharidase activities with the C/T-13910 variant and age.* *World J Gastroenterol*, 2007. **13**(25): p. 3508-12.
8. Eadala, P., et al., *Association of lactose sensitivity with inflammatory bowel disease--demonstrated by analysis of genetic polymorphism, breath gases and symptoms.* *Aliment Pharmacol Ther*, 2011. **34**(7): p. 735-46.
9. Hogenauer, C., et al., *Evaluation of a new DNA test compared with the lactose hydrogen breath test for the diagnosis of lactase non-persistence.* *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005. **17**(3): p. 371-6.
10. Ridefelt, P. and L.D. Hakansson, *Lactose intolerance: lactose tolerance test versus genotyping.* *Scand J Gastroenterol*, 2005. **40**(7): p. 822-6.
11. Krawczyk, M., et al., *Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre.* *J Gastrointest Liver Dis*, 2008. **17**(2): p. 135-9.
12. Newcomer, A.D., et al., *Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency.* *N Engl J Med*, 1975. **293**(24): p. 1232-6.
13. Metz, G., et al., *Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia.* *Lancet*, 1975. **1**(7917): p. 1155-7.
14. Furnari, M., et al., *A Comparison Between Lactose Breath Test and Quick Test on Duodenal Biopsies for Diagnosing Lactase Deficiency in Patients With Self-reported Lactose Intolerance.* *J Clin Gastroenterol*, 2012.
15. Maiuri, L., et al., *Mosaic pattern of lactase expression by villous enterocytes in human adult-type hypolactasia.* *Gastroenterology*, 1991. **100**(2): p. 359-69.
16. Arola, H., *Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption.* *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1994. **202**: p. 26-35.
17. Gasbarrini, A., et al., *Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference.* *Aliment Pharmacol Ther*, 2009. **29** Suppl 1: p. 1-49.
18. Jellema, P., et al., *Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance.* *QJM*, 2010. **103**(8): p. 555-72.
19. Brannon, P.M., et al., *NIH Consensus Development Conference Statement: Lactose Intolerance and Health.* *NIH Consens State Sci Statements*, 2010. **27**(2).
20. Young, E., et al., *A population study of food intolerance.* *Lancet*, 1994. **343**(8906): p. 1127-30.
21. Gelincik, A., et al., *Confirmed prevalence of food allergy and non-allergic food hypersensitivity in a Mediterranean population.* *Clin Exp Allergy*, 2008. **38**(8): p. 1333-41.
22. Suarez, F.L., D.A. Savaiano, and M.D. Levitt, *A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance.* *N Engl J Med*, 1995. **333**(1): p. 1-4.
23. Shaukat, A., et al., *Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance.* *Ann Intern Med*, 2010. **152**(12): p. 797-803.

24. Yang, J., et al., *Prevalence, presentation and effects on intake of dairy products of lactose intolerance in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome*. J Clin Gastroenterol Hepatol in press, 2012.
25. Montalto, M., et al., *Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms*. Aliment Pharmacol Ther, 2008. **28**(8): p. 1003-12.
26. Ramirez, F.C., K. Lee, and D.Y. Graham, *All lactase preparations are not the same: results of a prospective, randomized, placebo-controlled trial*. Am J Gastroenterol, 1994. **89**(4): p. 566-70.
27. Wilt, T.J., et al., *Lactose intolerance and health*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2010(192): p. 1-410.
28. Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Information Center, U.S.D.o.A. <http://fnic.nal.usda.gov/>. accessed 20th of December 2012. Available from: <http://fnic.nal.usda.gov/>.
29. NUTTAB 2010, F.S.A., New Zealand, *Quelle:* <http://www.foodstandards.gov.au/consumerinformation/nuttab2010/>, accessed 20th of December 2012.