

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2015-08-15-D-185 Gaxilose

Stand: November 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Gaxilose

zur Diagnose der Hypolactasie bei Erwachsenen und älteren Patienten mit klinischen Symptomen einer Lactoseintoleranz

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

nicht angezeigt

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

H₂-Atemtest
Lactosetoleranztest
Biopsie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Inhalt

Indikation für die Recherche für das Diagnostikum Gaxilose (LacTest™):	2
Systematische Recherche:	2
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews	4
Systematische Reviews.....	4
Leitlinien	6
Sonstige Dokumente	6
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	7
Literatur:	9

Indikation für die Recherche für das Diagnostikum Gaxilose (LacTest™):

Hypolactasie bei Erwachsenen und älteren Patienten mit klinischen Symptomen einer Lactoseintoleranz

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Hypolactasie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.09.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **114** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **19** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **1** Quelle, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurde.

Abkürzungen

A	Adenin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
C	Cytosin
DGNM	Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität
DGSV	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DOR	Diagnostisches Odds Ratio
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
G	Guanin
H ₂	Molekularer Wasserstoff
I ²	Maß der Heterogenität
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LBHT	Lactose breath hydrogen test
LI	Laktose-Intoleranz
LR-	Negatives Likelihood Ratio
LR+	Positives Likelihood Ratio
LTT	Laktose Toleranz Test
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ppm	parts per million
QUADAS	Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy Included in Systematic Reviews
TRIP	Turn Research into Practice Database
T	Thymin
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

Über die Recherche wurden keine thematisch relevanten IQWiG Berichte oder G-BA Beschlüsse identifiziert.

Cochrane Reviews

Es wurden keine thematisch relevanten Cochrane Reviews gefunden.

Systematische Reviews

Marton A et al., 2012 [1].	1. Fragestellung Vergleich des H ₂ -Exhalationstests bzw. des Laktose-Toleranz-Tests mit dem Test auf Genotypisierung am C/T-13910
Meta-analysis: the diagnostic accuracy of lactose breath hydrogen or lactose tolerance tests for predicting the North European lactase polymorphism C/T-13910	2. Methodik Population Träger des Polymorphismus C/T-13910 oder G/A-22018 ¹ ; ausgeschlossen wurden Studien mit Populationen afrikanischer oder mittel-asiatischer Herkunft Test: H ₂ -Exhalationstest (LBHT) bzw. Laktose-Toleranz-Test (LTT) mit 20, 25 oder 50g Laktose <ul style="list-style-type: none">• LBHT: "Threshold for defining a positive breath test was 20 parts per million above baseline."²• LTT: Grenzwerte von 1 mmol/L, 1,1 mmol/L, 1,3 mmol/L oder 1,4 mmol/L Referenztest: Genotypisierung mit dem Nordeuropäischen Laktase Polymorphismus C/T-13910-Test Endpunkte Sensitivität, Spezifität, LR+, LR-; DOR zu a) LBHT b) LTT Literatursuche: Publikationen von April 1974 bis Oktober 2010; englischsprachige Publikationen, Suchstrategie beschrieben. Qualitätsbewertung der Studien mit QUADAS: 18 Studien mit

¹ Der Polymorphismus G/A-22018 ist eine Variante, die in Nord-China für die Laktase-Persistenz bzw. Laktase-Non-Persistenz verantwortlich ist. Die zugehörigen Ergebnisse werden hier nicht aufgeführt.

² Mottes et al. (2008): Grenzwert lag bei 20 ppm über dem Nadir.

	<p style="text-align: center;">guter Qualität und eine Studie mit moderater Qualität</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Insgesamt 19 Studien eingeschlossen (n=1794)</p> <p>a) 17 Studien zum Vergleich von LBHT mit C/T-13910, davon 13 Studien ohne Kinder (n=1044 Erwachsene)</p> <p>b) 5 Studie zum Vergleich von LTT mit C/T-13910 (n=320 Erwachsene)</p> <p>Studienpopulation: Konsekutive Patienten, ambulant betreut, z. T. mit funktionellen Darmbeschwerden und freiwillige StudienteilnehmerInnen, mit klinischen Symptomen oder einer auf Eigenangaben beruhenden Laktose-Intoleranz (LI). Ausschluss von StudienteilnehmerInnen mit sekundärer Laktose-Malabsorption (außer bei Nagy et al.³); mittleres Alter: 35,7 Jahre, Altersrange von 2 bis 77 Jahren.</p> <p>Ergebnisse jeweils für Subgruppe der <u>Studien nur mit Erwachsenen</u>:</p> <p>Ad a) LBHT auf Basis von 13 Studien (n=1044)</p> <p>Gepoolte Sensitivität: 0,90% (95% KI: 0,87-0,93); I²=43%</p> <p>Gepoolte Spezifität: 0,91% (95% KI: 0,88-0,93); I²=78%</p> <p>Positives Likelihood Ratio: 12,7 (95% KI: 6,2-26,0); I²=78%</p> <p>Negatives Likelihood Ratio: 0,12 (95% KI: 0,1-0,17); I²=50%</p> <p>DOR_{LBHT}: 194,9 (95% KI: 101,4-374,3)</p> <p>Ad b) LTT auf Basis von 5 Studien (n=320)</p> <p>Gepoolte Sensitivität: 0,94% (95% KI: 0,90-0,97); I²=35%</p> <p>Gepoolte Spezifität: 0,90% (95% KI: 0,84-0,95); I²=0%</p> <p>Positives Likelihood Ratio: 8,6 (95% KI: 5,2-14,3); I²=0%</p> <p>Negatives Likelihood Ratio: 0,08 (95% KI: 0,04-0,17); I²=22%</p> <p>DOR_{LTT}: 125,8 (95% KI: 50,7-312)</p> <p>Kein signifikanter Effekt aufgrund von Verwendung verschiedener Grenzwerte: Spearman Korrelationskoeffizient= 0,37 (p=0,15)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>“LBHT is sensitive, specific and has a high DOR for the C/T-13910 European polymorphism.”</p> <p>“The ‘sensitivity’ of LBHT in the C/T-13910 refers to C/C genotype and the specificity for C/T and T/T alleles.”</p> <p>Falsch negative Ergebnisse z. B. durch Bindung von H₂ in Methan</p>
--	---

³ Nagy et al. (2009): 12% der StudienteilnehmerInnen (Kinder und Erwachsene) hatten andere Erkrankungen.

	<p>oder durch „bacterial adaptation“.</p> <p>“While there were few studies with LTT, accuracy of this test was also good.”</p> <p>Egger’s Plot zeigt Vorliegen von Publikations-Bias.</p> <p>Vorliegen erheblicher Heterogenitäten, auch auf Niveau der Subgruppenanalysen</p>
	<p>5. Anmerkungen FBMed</p> <p>Ein $DOR_{LBHT}=194,9$ bedeutet, dass das Odds für einen positiven LBHT bei Vorliegen einer Laktose-Intoleranz im Vergleich zu einem negativen LBHT fast 195-fach höher ist.</p> <p>Ein $DOR_{LTT}=125,8$ bedeutet, dass das Odds für einen positiven LTT bei Vorliegen einer Laktose-Intoleranz im Vergleich zu einem negativen LTT fast 126-fach höher ist.</p>

Leitlinien

Es wurden keine thematisch relevanten Leitlinien im Rahmen der Recherche gefunden.

Sonstige Dokumente

Wilt et al. (2010) erstellten als Vorbereitung und Basis für eine Konsensus-Konferenz einen HTA-Bericht zu Laktose Intoleranz und Gesundheit. Darin findet sich folgendes Zitat (Seite 30): die Bestimmung eines Goldstandards für die Laktose-Intoleranz “... is critical and difficult. There is no objective laboratory test (intestinal biopsies are rarely done and only assess lactase enzyme levels; physiologic tests: e.g., hydrogen breath tests measure LM to a laboratory challenge and need to be evaluated to determine whether they accurately identify clinically relevant LI.”[2]

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 04.09.2015

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Lactose Intolerance] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Lactose Tolerance Test] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Lactase] explode all trees and with qualifier(s): [Analysis - AN, Deficiency - DF]
#4	(lactose or dairy or milk):ti,ab,kw and (intoleran* or toleran* or malabsorption):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	lactase:ti,ab,kw and (deficien* or non next persisten*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	(alactasia or hypolactasia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
#8	#7 Publication Year from 2010 to 2015

Systematic Reviews, HTAs in Medline (PubMed) am 04.09.2015

#	Suchfrage
1	((lactose intolerance[MeSH Terms]) OR ("lactase/analysis"[MeSH Terms] OR "lactase/deficiency"[MeSH Terms])) OR lactose tolerance test[MeSH Terms]
2	("lactose intolerance, adult type"[Supplementary Concept]) OR "lactase deficiency, congenital"[Supplementary Concept]
3	((lactose[Title/Abstract] OR dairy[Title/Abstract] OR milk[Title/Abstract])) AND (intoleran*[Title/Abstract] OR toleran*[Title/Abstract] OR malabsorption[Title/Abstract])
4	(lactose[Title/Abstract]) AND (maldigest*[Title/Abstract] OR digest*[Title/Abstract] OR disease*[Title/Abstract])
5	(lactase[Title/Abstract]) AND (deficien*[Title/Abstract] OR non-persisten*[Title/Abstract])
6	(Alactasia[Title/Abstract] OR hypolactasia[Title/Abstract])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
9	(#7) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR (meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analy*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND (evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
10	#8 OR #9
11	(#10) AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2015/09/04"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.09.2015

#	Suchfrage
1	((lactose intolerance[MeSH Terms]) OR ("lactase/analysis"[MeSH Terms] OR "lactase/deficiency"[MeSH Terms])) OR lactose tolerance test[MeSH Terms]
2	("lactose intolerance, adult type"[Supplementary Concept]) OR "lactase deficiency, congenital"[Supplementary Concept]
3	((lactose[Title/Abstract] OR dairy[Title/Abstract] OR milk[Title/Abstract])) AND (intoleran*[Title/Abstract] OR toleran*[Title/Abstract] OR malabsorption[Title/Abstract])
4	(lactose[Title/Abstract]) AND (maldigest*[Title/Abstract] OR digest*[Title/Abstract])
5	(lactase[Title/Abstract]) AND (deficien*[Title/Abstract] OR non-persisten*[Title/Abstract])
6	(Alactasia[Title/Abstract] OR hypolactasia[Title/Abstract])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
9	(#8) AND ("2010/01/01"[PDAT] : "2015/09/04"[PDAT])

Literatur:

1. **Marton A, Xue X, Szilagy A.** Meta-analysis: the diagnostic accuracy of lactose breath hydrogen or lactose tolerance tests for predicting the North European lactase polymorphism C/T-13910. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35 (4): 429-40.
2. **Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, Schwarzenberg SJ, Kane RL, Levitt M.** Lactose intolerance and health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2010; (192): 1-410.