

Leitlinie zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI)

IMKE REESE¹, BARBARA BALLMER-WEBER², KIRSTEN BEYER³, THOMAS FUCHS⁴, JÖRG KLEINE-TEBBE⁵, LUDGER KLIMEK⁶, UTE LEPP⁷, BODO NIGGEMANN³, JOACHIM SALOGA⁸, CHRISTIANE SCHÄFER⁹, THOMAS WERFEL¹⁰, TORSTEN ZUBERBIER¹¹, MARGITTA WORM¹¹

¹Ernährungstherapie, München, Deutschland; ²Allergiestation, Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz; ³Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité-Universitätsmedizin – Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Deutschland; ⁴Abteilung Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Hautklinik der Universitätsmedizin Göttingen, Deutschland; ⁵Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin, Deutschland; ⁶Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, Deutschland; ⁷Praxis für Lungenheilkunde und Allergologie, Stade, Deutschland; ⁸Hautklinik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland; ⁹Allergologische Schwerpunktpraxis, Hamburg, Deutschland; ¹⁰Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; ¹¹Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Deutschland, Member of GA²LEN

Schlüsselwörter

Nahrungsmittel – Unverträglichkeit – Histaminintoleranz – Diaminoxidase – Stuhlanalyse

Abstract

Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind objektiv nachweisbar deutlich seltener als subjektiv empfunden. Insbesondere zum wissenschaftlichen Kenntnisstand nicht allergischer Überempfindlichkeitsreaktionen bestehen große Defizite. Ein Beispiel ist die Histaminunverträglichkeit, die aufgrund der starken Thematisierung in den Medien und im Internet von Betroffenen oftmals als Auslöser ihrer Gesundheitsbeschwerden vermutet wird. Die wissenschaftliche Evidenz für die postulierten Zusammenhänge ist begrenzt, eine verlässliche Laborbestimmung zur definitiven Diagnose nicht vorhanden. Die vorliegende Stellungnahme der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Zusammenarbeit mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA), der Pädiatrischen Allergologie und Umweltmedizin (GPA) sowie der Schweizerischen Gesellschaft für

Allergologie und Immunologie (SGAI) beleuchtet die Datenlage für das Krankheitsbild der Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin, fasst wichtige Aspekte und deren Konsequenzen zusammen und schlägt ein praktikables diagnostisches und therapeutisches Vorgehen vor.

Zitierweise: Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Schäfer C, Werfel T, Zuberbier T, Worm M. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Paediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the Association of German Allergologists (AeDA) and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). Allergo J Int 2017;26:72–9
DOI: 10.1007/s40629-017-0011-5

Entwicklungsstufe
S1

AWMF-Leitlinien-Register-Nummer
061/030

ICD-10-Nummern
T78., T61., K90.4

Englische Fassung
<http://link.springer.com/journal/40629>

1. Hintergrund und Ziel der Leitlinie

Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind objektiv nachweisbar deutlich seltener als subjektiv empfunden. Insbesondere zum wissenschaftlichen Kenntnisstand nicht allergischer Überempfindlichkeitsreaktionen bestehen große Defizite. Ein Beispiel ist die Histaminunverträglichkeit, die aufgrund der starken Thematisierung in den Medien und im Internet von Betroffenen oftmals als Auslöser ihrer Gesundheitsbeschwerden vermutet wird. Die wissenschaftliche Evidenz für die postulierten Zusammenhänge ist begrenzt, eine verlässliche Laborbestimmung zur definitiven Diagnose nicht vorhanden. Obwohl wissenschaftliche Untersuchungen zur Unverträglichkeit gegenüber exogen zugeführtem Histamin bisher vorwiegend bei Erwachsenen durchgeführt wurden, wird die Diagnose auch bei Kindern und Jugendlichen gestellt, mit oftmals einschneidenden Konsequenzen für den Speiseplan der Betroffenen. Inzwischen liegen zwei Berichte über histaminabhängige Verdauungsbeschwerden im Kindesalter vor [1, 2]. Eine retrospektive Beobachtungsstudie aus Spanien [1] diskutiert Histamin als möglichen Auslöser, allerdings wird die Diagnose auf der Basis von niedrigen Diaminoxidase(DAO)-Spiegeln sowie einem Diätversuch ohne nachfolgende Provokation gestellt und entspricht damit nicht den Empfehlungen. Eine Untersuchung aus Deutschland [2] kommt zu dem Ergebnis, dass zwar die Hälfte der Patienten mit Verdacht auf Histaminunverträglichkeit auf histaminarme Diät ansprach, eine Histaminunverträglichkeit aber nur in einem Fall durch doppelblinde, placebo-kontrollierte Provokation nachgewiesen werden konnte.

Die vorliegende Stellungnahme der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie

(DGAKI) in Zusammenarbeit mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) sowie der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI) beleuchtet die Datenlage für das Krankheitsbild der Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin, fasst wichtige Aspekte und deren Konsequenzen zusammen und schlägt ein praktikables diagnostisches und therapeutisches Vorgehen vor.

Als Ursache von (unspezifischen) Gesundheitsbeschwerden wird häufig eine Unverträglichkeit gegenüber exogen zugeführtem Histamin vermutet, obwohl die wissenschaftliche Datenlage für ein derartiges Krankheitsbild begrenzt ist.

2. Vorkommen, Funktionen und Abbauwege von Histamin

Histamin ist ein biogenes Amin und wird durch endogene Synthese aus der Aminosäure Histidin gebildet. Endogen gebildetes und vorwiegend in Mastzellen und Basophilen gespeichertes Histamin ist einer der wichtigsten Mediatoren IgE-, aber auch nicht-IgE-abhängiger klinischer Reaktionen. Histamin wird vom Körper abgebaut; es sind zwei Abbauwege für Histamin bekannt (**Abb. 1**):

- die Methylierung durch die Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) und
- der oxidative Abbau durch die Diaminoxidase (DAO).

Auch exogen aufgenommenes Histamin wird über diese Abbauwege eliminiert. Größere Mengen können Intoxikationen hervorrufen: Histaminmengen über 100 Milligramm (mg) können leichte, Histaminmengen über 1.000 mg schwere Intoxikationen auslösen. Am häufigsten tritt eine Histaminintoxikation nach Verzehr von zum Beispiel verdorbenem Fisch, vor allem aus der Familie der Scombridae (Thunfisch, Makrele etc.), auf.

3. Diagnostik einer Unverträglichkeit auf oral zugeführtes Histamin

Bisher gibt es kein gesichertes Vorgehen zur Diagnostik einer Unverträglichkeit auf oral zugeführtes Histamin. Da die Verdachtsdiagnose vorwiegend anamnestisch gestellt wird, ist es sinnvoll, diverse relevante Aspekte näher zu beleuchten, um folgende Fragen zu klären: Welche Symptomatik kann erwartet werden und welche Differenzialdiagnostik ist sinnvoll? Gibt es Evidenz für den vermuteten Pathomechanismus? Welche Parameter sind zur Diagnostik beschrieben und welche Aussagekraft besitzen sie? Können Medikamente das Krankheitsbild beeinflussen? Darüber hinaus wer-

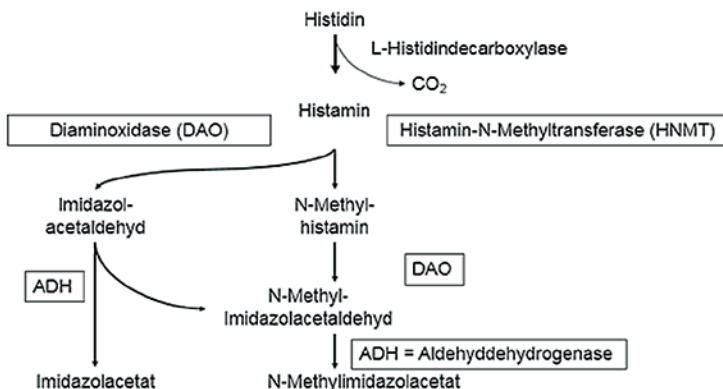


Abb. 1: Abbauwege von Histamin

den Überlegungen zur Absicherung einer Verdachtsdiagnose durch Provokation angestellt und die Schwierigkeiten erörtert, die sich über variable Gehalte in Lebensmitteln ergeben. Als Resümee aus der aufgeführten Datenlage werden Überlegungen zur Begriffsklärung angestellt.

3.1. Symptome und Differenzialdiagnosen bei Patienten mit vermuteter Histaminunverträglichkeit

Das Symptomspektrum bei einer Histaminunverträglichkeit kann mehrere Organsysteme betreffen und ist komplex. Als klassische Symptome werden plötzliche Hautrötungen im Gesicht (Flush-Symptomatik) sowie Juckreiz und Rötungen am Körper angegeben. Auch gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und/oder Erbrechen beziehungsweise Diarrhö und abdominale Schmerzen können histaminabhängig sein. Als seltener, aber ebenfalls möglich, werden Symptome, die den Respirations- trakt betreffen beziehungsweise kardiovaskuläre Symptome, wie Blutdruckabfall, Schwindel oder Tachykardie, beschrieben [3, 4, 5].

Aufgrund der umfangreichen klinischen Symptome ist eine breite Differenzialdiagnostik zu berücksichtigen, die sowohl Hauterkrankungen wie die Urtikaria, aber auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Kohlenhydratverwertungsstörungen, die Zöliakie oder andere allergische Erkrankungen umfasst (Tab. 1).

3.2. Vermuteter Pathomechanismus

Seit Mitte der 1980er-Jahre stehen biogene Amine in Verdacht, auch nach Aufnahme geringer Mengen, das heißt unterhalb der Vergiftungsdosis, bei bestimmten Personen Unverträglichkeitsreaktionen hervorzurufen. Die Diskussion beschränkt sich meist auf die Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber histaminhaltigen Nahrungsmitteln, obwohl andere biogene Amine (Cadaverin, Tryptamin, Tyramin, Serotonin etc.) und/oder Polyamine (Putrescin, Spermin, Spermidin und andere) ebenfalls Unverträglichkeitsreaktionen hervorrufen beziehungsweise den Histaminmetabolismus beeinflussen können [6]. Als Pathomechanismus für Reaktionen auf oral aufgenommenes Histamin wird eine Abbaustörung der katabolisierenden Enzyme, vor allem der DAO, vermutet [4]. Der Begriff der „Histaminintoleranz“ wurde in Anlehnung an den Begriff der Laktoseintoleranz (Milchzuckerunverträglichkeit infolge eines Enzymmangels) geprägt. Bislang fehlen jedoch prospektive, kontrollierte Studien, die einen Enzym- und/oder Enzymaktivitätsmangel als Ursache einer Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin sicher belegen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Histamin über zwei Wege abgebaut werden kann (Abb. 1).

Als Ursache einer Unverträglichkeit gegenüber oralem Histamin wird ein gestörter Katabolismus von Histamin infolge eines Diaminoxidasemangels postuliert; bewiesen ist dieser kausale Zusammenhang bisher nicht.

3.3. Beschriebene diagnostische Parameter in Hinblick auf deren Aussagekraft

Zur Diagnose einer „Histaminintoleranz“ wurden diverse Parameter vorgeschlagen, die im Folgenden auf ihre Aussagekraft hin beleuchtet werden sollen.

3.3.1. DAO-Aktivität im Serum

Nach der aktuellen Datenlage ist die Diagnosestellung anhand der Messung der DAO-Enzymaktivität im Blut nicht als aussagekräftig anzusehen [7, 8]. Mittels DAO-spezifischer monoklonaler Antikörper ließ sich die DAO zwar in den bekannten Geweben wie Niere, Darm und Plazenta nachweisen, nicht aber im Blutserum – zumindest nicht in relevanter Menge [9]. Diese Beobachtung stellt die Brauchbarkeit einer Serumbestimmung endgültig in Frage.

Dennoch proklamiert eine aktuelle Studie erneut die Aussagekraft für die Bestimmung der DAO im Blutserum [10]. Im deutlichen Gegensatz zu den früheren Arbeiten [7, 8] lagen die DAO-Werte einer limitierten Kontrollgruppe in dieser Untersuchung im Normbereich.

3.3.2. Histamin-50-Pricktest

Eine Untersuchung, die den Verdacht eines verlangsamten Abbaus von Histamin tatsächlich unter-

Tab. 1: Symptome und Differenzialdiagnosen bei Patienten mit vermuteter Histaminunverträglichkeit

Symptome	Differenzialdiagnose(n)
Flush*	neuroendokrine Tumoren
Juckreiz*	Urtikaria, Pruritus sine materia, Prurigo
Übelkeit/Erbrechen*	Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni
Diarrhö und abdominelle Schmerzen*	chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Kohlenhydratverwertungsstörungen (Laktoseintoleranz, Fructosemalabsorption), Zöliakie
Rhinitis*	allergische und nicht-allergische Rhinitis
Dyspnoe, Stimmstörung*	allergisches und nicht-allergisches Asthma
Blutdruckabfall, Schwindel, Tachykardie*	Anaphylaxie

*Die Analyse der Symptome in Bezug auf das zeitliche Auftreten gibt wichtige differenzialdiagnostische Hinweise; nur bei einer zeitlichen Assoziation zur Nahrungsaufnahme (Minuten bis zu vier Stunden) besteht ein Verdacht auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten.

mauern könnte, wurde inzwischen von Kofler und Mitarbeitern veröffentlicht [11]. Bei dem so genannten Histamin-50-Pricktest wird die Quaddel der Positivkontrolle erneut nach 50 Minuten abgelesen. Ist die Quaddelgröße bis dahin weitgehend unverändert, wird von einer Abbaustörung ausgegangen. Allerdings lässt auch diese Methode keine Aussage darüber zu, ob oral aufgenommenes Histamin verlangsamt abgebaut wird und muss daher kritisch gesehen werden.

3.3.3. Messung von Enzymaktivitäten im Darm

Eine diagnostische Aussagekraft kommt möglicherweise der Messung der Enzymaktivität(en) (DAO und gegebenenfalls HNMT) in der Darmschleimhaut zu, da diese als wichtigstes Organ zum Abbau von exogen zugeführtem Histamin gilt. Nach aktuellem Kenntnisstand lassen beim Menschen die Konzentrationen der DAO im Blut – im Gegensatz zum Tiermodell – keinen Rückschluss auf die Enzymaktivität der DAO im Dünndarm zu [12].

Ob die Bestimmung der DAO-Enzymaktivität der Dünndarmschleimhaut Aufschluss über die Abbaupkapazität von exogen zugeführten Histaminmengen gibt, muss durch weitere wissenschaftliche Untersuchungen geklärt werden.

Kuefner und Mitarbeiter zeigten einen Trend für eine erniedrigte DAO-Aktivität in der Colon-Schleimhaut von Patienten mit Nahrungsmittelallergien auf, ohne jedoch Signifikanzniveau zu erreichen [13]. Dagegen war die Aktivität der HNMT deutlich gemindert. Parallel dazu waren die Histaminwerte in der Darmschleimhaut erhöht. Die Autoren sehen die Ursache für den gestörten Histaminmetabolismus im Colon vor allem in der verminderten HNMT-Aktivität. Der Einfluss von exogen zugeführtem Histamin mit der Nahrung wurde in der Arbeit allerdings nicht untersucht.

Die gleiche Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass auch bei Patienten mit Colonadenom sowohl die Aktivität der DAO, aber noch deutlicher die Aktivität der HNMT, in geschädigtem Gewebe erniedrigt ist [14]. Bei diesen Patienten fanden die Autoren gering erhöhte Histaminkonzentrationen im Darmgewebe, allerdings korrelierten diese nicht mit der Enzymaktivität. Es wurde gefolgert, dass das Histamin der Colon-Schleimhaut eher durch eine vermehrte Freisetzung als durch einen verminderten Histaminabbau erhöht ist. Der Einfluss von exogen zugeführtem Histamin wurde nicht untersucht.

Der Abbau von Histamin im Darm erfolgt nicht nur über die Diaminoxidase, sondern möglicherweise auch über die Histamin-N-Methyl-Transferase.

3.3.4. Histamin im Stuhl

Inzwischen ist bekannt, dass Vertreter der intestinalen Mikrobiota, und zwar insbesondere Laktobazillen, zum Teil große Mengen von Histamin sezernieren können. Damit wird die Aussagekraft der oftmals als pathologisch eingeschätzten, hohen Histaminwerte im Stuhl in Frage gestellt. Die Arbeitsgruppe von O'Mahony konnte im Mausmodell nachweisen, dass im Darmlumen produziertes Histamin – je nachdem, an welchen Histaminrezeptor (HR) es bindet – nicht nur pro-inflammatorische, sondern auch regulatorische Wirkungen auf das Immunsystem ausüben kann. Bindet das sezernierte Histamin an den Histamin-H₂-Rezeptor (H₂R) wirkt dies eher regulatorisch [15, 16, 17].

Histamin als relevantes Stoffwechselprodukt von Darmbakterien stellt die Aussagekraft der Diagnostik über Stuhlanalyse in Frage.

3.3.5. Histaminkonzentrationen im Plasma

Die Bedeutung der Bestimmung des Histamingehalts im Plasma ist wissenschaftlich umstritten: Giera und Mitarbeiter provozierten Patienten mit vermutterter Histamin-Unverträglichkeit und Kontrollen mit 75 mg Histamin und Placebo [18]. Der Histaminanstieg im Plasma nach Verumgabe war bei den Patienten mit vermutterter Histaminunverträglichkeit minimal, und unterschied sich nicht von dem nach Placebo; auch nicht bei Patienten, die Symptome auf die Provokation zeigten. In der Kontrollgruppe dagegen kam es zu einem deutlichen Histaminanstieg im Plasma nach Verumgabe, allerdings ohne begleitende Symptome.

3.3.6. Methylhistamin im Urin

Die Bestimmung des Methylhistamingehalts im Urin ist kritisch zu hinterfragen, da die Werte für Methylhistamin nicht nur vom Histamingehalt, sondern auch generell vom Proteinanteil der Nahrung abhängen und auch dann ansteigen, wenn eine eiweißreiche, aber histaminarme Kost gegessen wird [19].

Es gibt bisher keine objektiven Parameter, das Vorhandensein einer Unverträglichkeit gegenüber exogen zugeführtem Histamin zu untermauern.

3.4. Bedeutung von Medikamenten

Einer Reihe von Medikamenten wurde ein negativer Einfluss auf die histaminabbauenden Enzyme, primär auf die DAO, zugeschrieben [20, 21]. Erwähnt werden Medikamente wie Acetylcystein, Metamizol,

Verapamil, Metronidazol oder Metoclopramid [22, 23]. Die Datenlage zu diesen älteren Berichten ist nach aktueller Literaturrecherche inkonsistent. Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um den Einfluss dieser und anderer Medikamente auf die histaminabbauenden Enzyme zu validieren und potenzielle pharmakologische Wechselwirkungen bei exogen zugeführtem Histamin zu ermitteln.

Die Bedeutung bestimmter Medikamente im Hinblick auf die Abbaukapazität der Diaminoxidase sollte in weiteren Untersuchungen validiert werden.

3.5. Orale Provokation mit Histamin: Zwischen diagnostischer Schwellendosis und unbeabsichtigter Intoxikation

Die geeignete Methode zur eindeutigen Diagnose einer Unverträglichkeit ist eine titrierte orale Provokation, die idealerweise in einem doppelblind-placebokontrollierten Prüfdesign durchgeführt werden und klinische Parameter als Endpunkt haben sollte. Für die Routineanwendung in der Praxis existiert bei Verdacht auf Histaminunverträglichkeit hierfür bislang kein etabliertes Verfahren. Voraussetzung für eine diagnostisch aussagekräftige, orale Provokation ist die Festlegung einer sinnvollen Provokationsdosis. Diese sollte bei einem ausreichend großen Kollektiv von Gesunden keine Reaktionen auslösen und bei vermeintlich Intoleranten die beschriebenen Symptome induzieren. Kommt es zum Auftreten unerwarteter systemischer Reaktionen, die in der Krankengeschichte nicht beschrieben wurden, ist die provozierte Dosis zu hoch.

Die in den bisher vorliegenden Untersuchungen meist gewählte Dosis von 75 mg Histamin löste in einer Studie bei der Hälfte der gesunden Personen Symptome aus [5]. In einer Untersuchung bei Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) kam es nach Gabe einer Dosis von 0,75 mg Histamindihydrochlorid (1 mg Histamin entspricht 1,6 mg Histamindihydrochlorid) je Kilogramm Körpergewicht (mg/kg KG) bei sieben Patienten und vier Kontrollpersonen zu systemischen Reaktionen. Nach Gabe einer Dosis von 1,5 mg/kg KG reagierten 14 AD-Patienten und 11 Kontrollpersonen [24]. In beiden Studien haben die Provokationsdosen auch bei gesunden Kontrollen Reaktionen ausgelöst, sodass subtoxische Wirkungen zu vermuten sind. Es ist daher zweifelhaft, ob diese Dosierungen geeignet sind, um überempfindliche Personen zu diagnostizieren.

3.5.1. Empfohlenes Vorgehen

Als mögliches Vorgehen (Abb. 2) zur Objektivierung des Auftretens von Symptomen nach

Histaminaufnahme wird bis zum Vorliegen eines validierten Testsystems folgendes Vorgehen vorgeschlagen: Bei den Patienten sollte zunächst eine dreistufige Ernährungsumstellung (Tab. 2) durchgeführt werden. Anschließend ist eine titrierte Provokation in aufsteigender Dosierung in zwei-Stunden-Abständen, zum Beispiel 0,5 mg/kg KG, 0,75 mg/kg KG bis 1,0 mg/kg KG mit Histamindihydrochlorid zu erwägen, um die individuell verträgliche Dosis festzulegen. Eine titrierte Histaminprovokation muss unter ärztlicher Aufsicht erfolgen, da systemische Reaktionen wie Übelkeit oder Erbrechen bis zu vorübergehenden Kreislaufdysregulationen auftreten können. In der Regel treten diese Symptome kurzfristig auf und können durch die Gabe von Antihistaminika beherrscht werden.

3.5.2. Einflussfaktoren auf das Ergebnis der Provokation

Bei der Provokation muss berücksichtigt werden, dass die individuelle Empfindlichkeit sehr stark schwanken kann und zahlreiche Begleitfaktoren einen Einfluss auf die Darmpermeabilität haben können, unter anderem:

- die Einnahme von Acetylsalicylsäure, anderen nicht steroidal Antiphlogistika und weiteren Medikamenten,

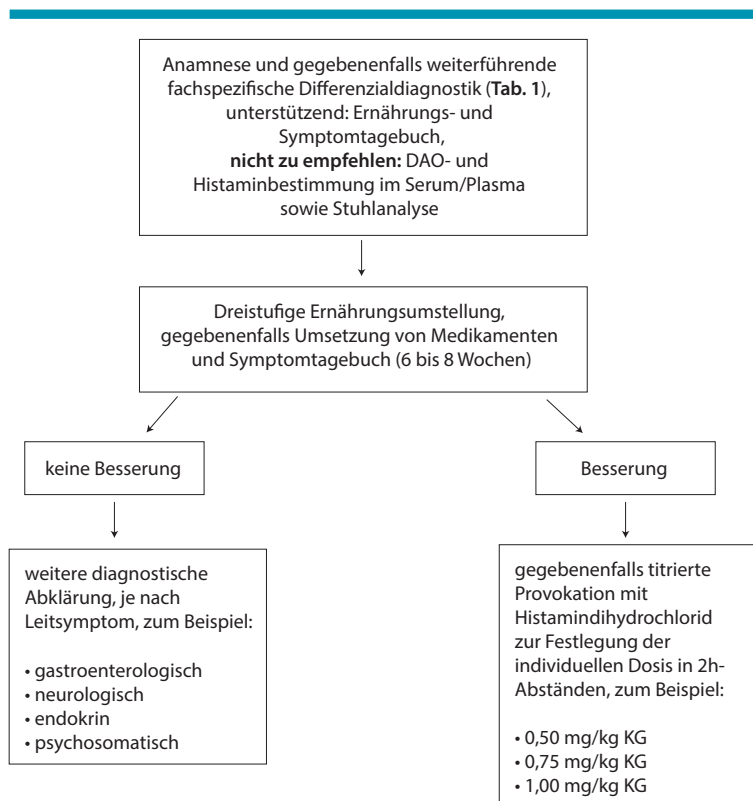


Abb. 2: Vorschlag zum Vorgehen bei Histaminunverträglichkeit

Tab. 2: Phasen der dreistufigen Ernährungsumstellung

Phase	Ziel	Empfehlung	Dauer
1. Phase: Karenz	weitestgehende Beschwerdereduktion	<ul style="list-style-type: none"> — Gemüse betonte Mischkost mit Beschränkung der Zufuhr an biogenen Aminen, insbesondere der Histaminzufuhr — Nährstoffoptimierung — Veränderung der Mahlzeitenzusammensetzung — Prinzipien der leichten Vollkost 	10 bis 14 Tage
2. Phase: Testphase	Erweiterung der Nahrungsmittelauswahl unter Berücksichtigung individueller Einflussfaktoren (Stress, Menstruation, Medikamenteneinnahme etc.)	<ul style="list-style-type: none"> — gezielte Wiedereinführung verdächtiger Nahrungsmittel unter Beachtung der individuellen Kostvorgaben des Patienten — strikte Diätvorgaben „aufweichen“ — Ermittlung der individuellen Histaminverträglichkeit 	bis zu 6 Wochen
3. Phase: Dauerernährung	dauerhafte, bedarfsdeckende Nährstoffzufuhr, hohe Lebensqualität	— individuelle Ernährungsempfehlungen, die sich an der individuellen Histaminverträglichkeit unter der Berücksichtigung exogener Einflussfaktoren orientieren	

- verschiedene, vor allem entzündliche, Darmerkrankungen,
- ein gleichzeitiger Alkoholgenuss,
- der Hormonstatus
- sowie wahrscheinlich auch die Zusammensetzung der Darmflora und weitere Faktoren.

Eine geeignete Histamindosis und ein geeignetes Ablaufschema zur Durchführung oraler Provokationstestungen können aufgrund fehlender Daten derzeit nicht vorgeschlagen werden. Bis dahin können titrierte Provokationen durch Abschätzung der individuell verträglichen Dosis wichtige Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer Histaminverwertungsstörung geben.

3.6. Variabler Histamingehalt in Nahrungsmitteln

Die Diagnostik und Therapie einer Histaminunverträglichkeit ist dadurch erschwert, dass der Histamingehalt in Nahrungsmitteln in Abhängigkeit von Reifegrad, Lagerdauer und Verarbeitung stark schwankt. Folglich können die enthaltenen Histaminmengen trotz gleicher Sortenwahl sehr unterschiedlich sein. So schwankt beispielsweise der Gehalt von Histamin in Emmentaler Käse von < 0,1 bis 2.000 mg/kg oder der Gehalt von geräucherter Makrele von < 0,1 bis 1.788 mg/kg [25]. Folglich ist es schwierig, den Histamingehalt einzelner Mahlzeiten abzuschätzen.

Darüber hinaus sind einige der beschriebenen diätetischen Empfehlungen nicht wissenschaftlich belegt. So werden beispielsweise in vielen histaminarmen Kostformen Nahrungsmittel verboten, die kein Histamin enthalten (z. B. Hefe) oder es wird geraten, so genannte „Histaminliberatoren“ (phar-

makologisch aktive Substanzen, die eine Histaminausschüttung bewirken) zu meiden, ohne dass deren Existenz in Lebensmitteln beziehungsweise ihre klinische Bedeutung für das Auftreten von Nahrungsmittelnunverträglichkeiten sicher belegt ist [26]. Die inkonsistente Datenlage zu biogenen Aminen in Nahrungsmitteln erschwert sichere Empfehlungen zur Diagnosestellung und Festlegung therapeutischer Maßnahmen.

Der Histamingehalt von Nahrungsmitteln unterliegt – auch bei gleicher Sortenwahl – je nach Reifegrad, Lagerdauer oder bestimmten Verarbeitungsprozessen starken Schwankungen und erschwert damit die Diagnosestellung und Beratung.

3.7. Begriffsklärung: Histaminunverträglichkeit oder Histaminintoleranz

Zusammenfassend ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht gesichert, ob eine individuelle Empfindlichkeit auf oral zugeführtes Histamin als Krankheitsbild einer „Histaminintoleranz“ im Sinne eines Enzymdefekts bezeichnet werden kann. Möglicherweise handelt es sich weniger um ein isoliertes Krankheitsbild als vielmehr um einen „Symptomenkomplex, der nur in einzelnen Fällen auf Histamin allein zurückgeführt werden kann“ [27]. Das würde auch erklären, warum anamnestisch beschriebene Symptome auf geringe Mengen von Histamin häufig nicht reproduzierbar sind [27, 28]. Möglicherweise kommt es bei Betroffenen nur unter bestimmten Begleitumständen (siehe oben) zu Beschwerden. In diesem Zusammenhang könnte eine Veränderung der

Dünndarmpermeabilität als Voraussetzung für die Entstehung von Symptomen bedeutsam sein. Allerdings wirft die Untersuchung von Komericki und Mitarbeitern [27, 28] die Frage auf, ob das Beschwerdebild überhaupt durch oral aufgenommenes Histamin beeinflussbar ist. Die beschriebene Wirkung einer Einnahme des histaminabbauenden Enzyms DAO milderte das Beschwerdebild unabhängig davon, ob Histamin zugeführt wurde oder nicht [28].

Wir schlagen vor, dass bis zur Klärung des zugrundeliegenden Pathomechanismus für Reaktionen auf sehr geringe Histaminmengen, das heißt weit unterhalb der toxikologisch relevanten Dosis, der Begriff der Histaminunverträglichkeit bevorzugt wird.

Eine Klärung der Begriffsunterschiede Histaminunverträglichkeit und Histaminintoleranz steht noch aus.

4. Praktisches Vorgehen im Alltag

Auch ohne Kenntnis des zugrunde liegenden Pathomechanismus können Patienten bei Verdacht auf eine Histaminunverträglichkeit im Hinblick auf ein verändertes Ernährungsverhalten sinnvoll beraten werden. Vorab sollten allerdings mögliche Differenzialdiagnosen (siehe 3.1.) abgeklärt und gegebenenfalls therapiert werden. Bleibt der Verdacht einer Histaminunverträglichkeit bestehen, können anhand eines Symptom- und Ernährungstagebuchs verdächtige Mengen von biogenen Aminen individuell eingegrenzt werden und Begleitumstände, die eine Überempfindlichkeit induzieren beziehungsweise fördern, identifiziert werden.

Einflussfaktoren, die die Empfindlichkeit gegenüber Histamin erhöhen, können verschiedenster Art sein (siehe 3.5.2.). Bei weiblichen Patienten werden prämenstruell vermehrt Beschwerden beobachtet [4]. Aber auch diätetische Faktoren wie die Lebensmittelauswahl oder die Zusammensetzung der Mahlzeiten sowie die Mahlzeitenabstände können das Beschwerdebild beeinflussen.

4.1. Ernährungsumstellung

Die bisherigen Erfahrungen (z. B. im Rahmen individueller Ernährungstherapien) zeigen, dass sich die Verträglichkeit von Histamin und biogenen Aminen durch eine dreistufige Kostumstellung (Tab. 2) erhöhen lässt. Inwieweit durch eine Veränderung der Ernährung tatsächlich biologische Effekte erzielt werden und der natürliche Verlauf der Unverträglichkeit beeinflusst wird beziehungsweise, wie stark psychologische Effekte durch eine kompetente Beratung erzielt werden, muss in kontrollier-

ten Untersuchungen abgegrenzt und untersucht werden.

Das beschriebene Vorgehen (Abb. 2) wird aufgrund des eingeschränkten Wissens über den Pathomechanismus einer Histaminunverträglichkeit empfohlen, um pauschalen, restriktiven und dauerhaft histaminarmen Diätformen, die die Lebensqualität der Patienten unnötig einschränken, zu vermeiden.

Eine diagnostische Abklärung verbunden mit einer individuellen Ernährungstherapie, die vor allem die Nährstoffoptimierung im Fokus hat und die Patienten zu einer sicheren Abgrenzung des Beschwerdebildes hinführt, ist gegenüber pauschalen, restriktiven Diätformen zu bevorzugen.

4.2. Bedeutung von Antihistaminika

Doppelblind-placebokontrollierte, prospektive Studien zur Wirksamkeit von H1- und H2-Rezeptorblockern bei einer Unverträglichkeit von exogen zugeführtem Histamin liegen nicht vor. Jedoch ergibt sich aus dem Wirkmechanismus der Medikamente, dass sie zur Behandlung einzelner Symptome (z. B. Flush durch H1-Blocker) oder Übelkeit/Erbrechen durch H2-Blocker geeignet sein sollten – zumindest im Rahmen akuter Belastungen (massive Diätfehler, zum Beispiel bei Feierlichkeiten oder Scromboid-Vergiftung) [29, 30, 31].

Es ist als pragmatisches Vorgehen denkbar, Patienten mit einer vermuteten Histaminunverträglichkeit über einen definierten Zeitraum mit H1/H2-Rezeptorblockern zu behandeln, um zu überprüfen, ob sich das Beschwerdebild verändert.

5. Schlussbemerkung und Ausblick

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Ausführungen, dass die Diagnose einer Histaminunverträglichkeit bislang ausschließlich klinisch erfolgt, ohne dass aussagekräftige Laborparameter zur Verfügung stehen. Das therapeutische Vorgehen sollte sich maßgeblich an der individuellen Verträglichkeit der Betroffenen orientieren. Pauschale Einschränkungen der Nahrungsmittelauswahl sind lediglich diagnostisch von Bedeutung, stellen aber langfristig keine Hilfe für betroffene Patienten dar.

Es sind weitere Forschungsarbeiten notwendig, um die Bedeutung der Messung von Biomarkern, Einflussfaktoren der Darmfunktion und -barriere sowie Konzentrationen zur pharmakologischen Wirkung von Histamin aufzuklären. Bis dahin kann mittels einer fachkompetenten Ernährungsberatung vermieden werden, dass Patienten Kostformen befolgen, die zu einer unnötigen Einschränkung der Lebensqualität führen.

Verfahren zur Konsensbildung

Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaft(en) erarbeitet im informellen Konsens eine Empfehlung, die vom Vorstand der Fachgesellschaft(en) verabschiedet wird. Die Empfehlungen der Leitlinie wurden nach umfangreicher Literatursuche im informellen Konsens aller Experten erstellt.

Leiter

Prof. Dr. Margitta Worm, Berlin

Prof. Dr. Margitta Worm

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1
10117 Berlin, Deutschland
E-Mail: margitta.worm@charite.de

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt vorliegt. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Zitierweise

Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Schäfer C, Werfel T, Zuberbier T, Worm M. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Paediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the Association of German Allergologists (AeDA) and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo J Int* 2017;26:72–9

DOI: 10.1007/s40629-017-0011-5

Literatur

1. Rosell-Camps A, Zibetti S, Pérez-Esteban G, Vila-Vidal M, Ferrés-Ramis L, García-Teresa-García E. Histamine intolerance as a cause of chronic digestive complaints in pediatric patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:201–206
2. Hoffmann KM, Gruber E, Deutschmann A, Jahnel J, Hauer AC. Histamine intolerance in children with chronic abdominal pain. *Arch Dis Child* 2013;98:832–33
3. Jarisch R. Histamin-Intoleranz, Histamin und Seekrankheit. Stuttgart: Thieme; 2004
4. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1185–96
5. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers after oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:305–11
6. Häberle M. Biogene Amine – Klinische und lebensmittelchemische Aspekte. *Zbl Haut* 1987;153:157–68
7. Töndury B, Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P, Seifert B, Ballmer-Weber B. Histaminintoleranz: Wie sinnvoll ist die

Bestimmung der Diaminoxidase-Aktivität im Serum in der alltäglichen klinischen Praxis? *Allergologie* 2008;31:350–56

8. Kofler H, Aberer W, Deibl M, Hawranek TH, Klein G, Reider N, Fellner N. Diamine oxidase (DAO) serum activity: not a useful marker for diagnosis of histamine intolerance. *Allergologie* 2009;32:105–109
9. Schwelberger HG, Feurle J, Houen G. New tools for studying old questions: antibodies for human diamine oxidase. *J Neural Transm (Vienna)* 2013;120:1019–26
10. Mušič E, Korošec P, Šilar M, Adamič K, Košnik M, Rijavec M. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125:239–43
11. Kofler L, Ulmer H, Kofler H. Histamine 50-Skin-Prick Test: A Tool to Diagnose Histamine Intolerance. *ISRN Allergy*; 2011
12. Jarisch R. Leserbrief. *Allergologie* 2009; 32: 41–2
13. Kuefner MA, Schwelberger HG, Weidenhiller M, Hahn EG, Raithel M. Both catabolic pathways of histamine via histamine-N-methyltransferase and diamine oxidase are diminished in the colonic mucosa of patients with food allergy. *Inflamm Res* 2004;53 Suppl 1:S31–2
14. Kuefner MA, Schwelberger HG, Hahn EG, Raithel M. Decreased histamine catabolism in the colonic mucosa of patients with colonic adenoma. *Dig Dis Sci* 2008;53:436–42
15. Ferstl R, Frei R, Schiavi E, Konieczna P, Barcik W, Ziegler M, Lauener RP et al. Histamine receptor 2 is a key influence in immune responses to intestinal histamine-secreting microbes. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:744–746.e3
16. Frei R, Ferstl R, Konieczna P, Ziegler M, Simon T, Rugeles TM, Mailand S et al. Histamine receptor 2 modifies dendritic cell responses to microbial ligands. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:194–204
17. Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy* 2014;69:273–81
18. Giera B, Straube S, Konturek P, Hahn EG, Raithel M. Plasma histamine levels and symptoms in double blind placebo controlled histamine provocation. *Inflamm Res* 2008;57 Suppl 1:S73–4
19. Keyzer JJ, Breukelman H, Wolthers BG, van den Heuvel M, Kromme N, Berg WC. Urinary excretion of histamine and some of its metabolites in man: influence of the diet. *Agents Actions* 1984;15:189–94
20. Sattler J, Häfner D, Klotter HJ, Lorenz W, Wagner PK. Food-induced histaminosis as an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). *Agents Actions* 1988;23:361–65
21. Sattler J, Lorenz W. Intestinal diamine oxidases and enterally-induced histaminosis: studies on three prognostic variables in an epidemiological model. *J Neural Transm Suppl* 1990;32:291–314
22. Befani O, Shiozaki TS, Turini P, Gerosa P, Mondovi B. Inhibition of diamine oxidase activity by metronidazole. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;212:589–94
23. Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47:81–8
24. Worm M, Fiedler EM, Dölle S, Schink T, Hemmer W, Jarisch R, Zuberbier T. Exogenous histamine aggravates eczema in a subgroup of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2009;89:52–6
25. Pechanek U, Pfannhauser W, Woidich H. Untersuchung über den Gehalt biogene Amine in vier Gruppen von Lebensmitteln des österreichischen Marktes. *Z Lebensm Unters Forsch* 1983;176:335–40
26. Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude Elberink JN, Kluijn-Nelemans JC, Dubois AE. Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Neth J Med* 2005;63:244–49

27. Komericki P, Klein G, Hawranek T, Land R, Reider N, Strimtzter T, Kranzelbinder B, Aberer W. Oral verabreichte Diaminoxidase (DAO) bei Patienten mit Verdacht auf Histamin-Intoleranz. *Allergologie* 2008;31:190
28. Komericki P, Klein G, Reider N, Hawranek T, Strimtzter T, Lang R et al. Histamine intolerance: lack of reproducibility of single symptoms by oral provocation with histamine: a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Wien Klin Wochenschr* 2011;123:15–20
29. Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, Roberts LJ 2nd. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. *N Engl J Med* 1991;324:716–20
30. Steinbrecher I, Jarisch R. Histamin und Kopfschmerz. *Allergologie* 2005;28:85–91
31. Taylor SL. Histamine food poisoning: toxicology and clinical aspects. *Crit Rev Toxicol* 1986;17:91–128