

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) und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA)

IMKE REESE¹, BARBARA BALLMER-WEBER², KIRSTEN BEYER³, STEPHAN ERDMANN⁴, THOMAS FUCHS⁵, JÖRG KLEINE-TEBBE⁶, LUDGER KLIMEK⁷, UTE LEPP⁸, MARGOT HENZGEN⁹, BODO NIGGEMANN¹⁰, JOACHIM SALOGA¹¹, CHRISTIANE SCHÄFER¹², THOMAS WERFEL¹³, TORSTEN ZUBERBIER¹⁴, MARGITTA WORM¹⁴

¹Ernährungstherapie, München; ²Allergiestation, Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz; ³Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité-Universitätsmedizin – Campus Virchow-Klinikum, Berlin; ⁴Praxis für Dermatologie, Bergisch-Gladbach; ⁵Abteilung Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Hautklinik der Universitätsmedizin Göttingen; ⁶Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin; ⁷Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden; ⁸Herz-Lungen-Praxis, Stade; ⁹Pneumologie und Allergologie, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena; ¹⁰Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, Hedwig-von-Rittberg-Zentrum, DRK-Kliniken Berlin Westend; ¹¹Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz; ¹²Allergologische Schwerpunktpraxis, Hamburg; ¹³Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover; ¹⁴Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Member of GA²LEN

Einleitung

Nahrungsmittelunverträglichkeiten sind deutlich seltener objektiv nachweisbar als subjektiv empfunden. Insbesondere zum wissenschaftlichen Kenntnisstand nichtallergischer 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 wissen-

schaftliche 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 ausschließlich bei Erwachsenen durchgeführt wurden, wird die Diagnose auch bei Kindern und Jugendlichen gestellt, mit oftmals einschneidenden Konsequenzen für den Speiseplan der Betroffenen.

Die vorliegende Leitlinie der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Zusammenarbeit mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) fasst wichtige Aspekte zur Histaminunverträglichkeit und deren Konsequenzen für die Diagnostik und Therapie zusammen.

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

Entwicklungsstufe

S1

AWMF-Leitlinien-Register-Nummer

061/030

Erstellungsdatum

23. Juni 2011

Gültigkeit

Bis 31. Mai 2016

Überprüfung

geplant für 2015

ICD-10-Nummern

T78., T61., K90.4

Verwendete Abkürzungen

ÄDA	Ärzteverband Deutscher Allergologen
AD	Atopische Dermatitis
ADH	Aldehyddehydrogenase
DAO	Diaminoxidase
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
GPA	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin
H1	Histaminrezeptor Typ 1
H2	Histaminrezeptor Typ 2
HNMT	Histamin-N-Methyltransferase
IgE	Immunglobulin E

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 (Flush-Symptomatik) sowie Juckreiz und Rötungen am Körper angegeben. Auch gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und/oder Erbrechen bzw. Diarrhö und abdominale Schmerzen werden auf eine Histaminunverträglichkeit zurückgeführt. Seltener, aber ebenfalls möglich, werden respiratorische kardiovaskuläre Symptome wie Blutdruckabfall, Schwindel oder Tachykardie beschrieben [4, 11, 21].

Gemäß der umfangreichen klinischen Symptome ist eine breite Differenzialdiagnostik zu berücksichtigen, die u. a. sowohl Hauterkrankungen wie die Urtikaria als auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Kohlenhydratverwertungsstörungen, die Zöliakie oder allergische Erkrankungen umfasst (Tabelle 1).

Intoxikation durch biogene Amine am Beispiel 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 Immunglobulin-E(IgE)-, aber auch nicht-IgE-abhängiger klinischer Reaktionen.

Auch exogen aufgenommene biogene Amine können Unverträglichkeitsreaktionen hervorrufen: Histaminmengen > 100 mg können leichte und > 1.000 mg schwere Intoxikationen auslösen. Am häufigsten tritt eine Histaminintoxikation nach Verzehr von z. B. verdorbenem Fisch – vor allem aus der Familie der *Scorbridae* (Thunfisch, Makrele etc.) – auf.

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).

Hypothese einer Histaminintoleranz durch Störung im Histaminabbau

Seit Mitte der 80er-Jahre stehen biogene Amine im Verdacht, auch nach Aufnahme geringer Mengen, d. h. unterhalb der Vergiftungsdosis, bei bestimmten Personen Unverträglichkeitsreaktionen hervorzurufen. Die Diskussion beschränkt sich meist auf die Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber histaminhaltigen Nahrungsmitteln, obwohl andere biogene Amine (Mono- und Polyamine) wie Cadaverin, Tryptamin, Tyramin, Serotonin, Putrescin, Spermin, Spermidin u. a.) ebenfalls Unverträglichkeitsreaktionen

hervorrufen bzw. den Histaminmetabolismus beeinflussen können [3]. Als Pathomechanismus für Reaktionen auf oral aufgenommenes Histamin wird eine Abbaustörung der katabolisierenden Enzyme, vor allem der DAO, vermutet [11].

Der Begriff der „Histaminintoleranz“ wurde in Anlehnung an den Begriff der Laktoseintoleranz (Milchzuckerunverträglichkeit infolge eines Mangels an spaltendem Enzym, der Laktase) 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). Zur Diagnose einer „Histaminintoleranz“ wurden die Bestimmung der DAO-Aktivität (im Serum) und die Bestimmung des Plasmahistaminspiegels bzw. der Methylhistaminkonzentration im Urin vorgeschlagen [4, 11]. Nach der aktuellen Datenlage ist die Diagnose einer Hist-

Tabelle 1

Symptome und Differenzialdiagnosen bei Patienten mit vermuteter Histaminunverträglichkeit

Symptome	Differenzialdiagnose(n)
Flush*	Neuroendokrine Tumoren
Juckreiz*	Urtikaria, Pruritus sine materia, Prurigo
Übelkeit/Erbrechen*	chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Kohlenhydratverwertungsstörungen (Laktoseintoleranz, Fruktosemalabsorption), Zöliakie
Rhinitis*	allergische und nicht allergische Rhinitis
Dyspnoe, Stimmstörung*	allergisches und nicht allergisches Asthma
Blutdruckabfall, Schwindel, Tachykardie*	nahrungsmittelinduzierte Anaphylaxie

* Die Analyse der Symptome in Bezug auf das zeitliche Auftreten gibt wichtige differenzialdiagnostische Hinweise. Nur bei einer zeitlichen Assoziation zur Nahrungsaufnahme (min. < 4 h) besteht ein Verdacht auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten.

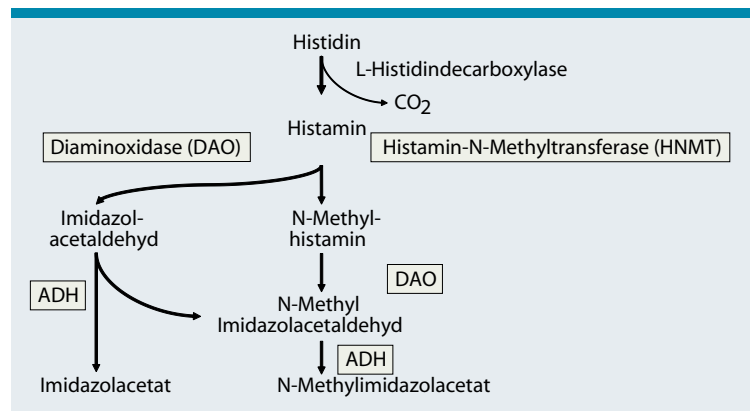


Abb. 1: Abbauwege von Histamin

Guideline

aminunverträglichkeit anhand einer Messung der DAO-Enzymaktivität im Blut nicht als aussagekräftig anzusehen [7, 19].

Als Ursache einer Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin wird ein gestörter Katabolismus von Histamin infolge eines Diaminoxidase-mangels postuliert. Bewiesen ist dieser kausale Zusammenhang bisher nicht.

Bevorzugter Abbau von exogenem Histamin im Darm

Eine diagnostische Aussagekraft kommt möglicherweise der Messung der Enzymaktivität(en) (DAO und ggf. HNMT) in der Darmschleimhaut zu, da diese als wichtigstes Organ zum Abbau exogen zugeführten Histamins gilt. Nach aktuellem Kenntnisstand lassen beim Menschen – im Gegensatz zum Tiermodell – die Konzentrationen der DAO im Blut allerdings keinen Rückschluss auf die Enzymaktivität der DAO im Dünndarm zu¹ [5].

Bedeutung von Medikamenten

Einer Reihe von Medikamenten wurde ein negativer Einfluss auf die histaminabbauenden Enzyme, primär auf die DAO zugeschrieben [15, 16]. Hier werden Medikamente wie Acetylcystein, Metamizol, Verapamil, Metronidazol oder Metoclopramid erwähnt [1, 14]. 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 gilt es in weiteren Untersuchungen zu validieren.

Abbauwege von Histamin in der Darmschleimhaut

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

Kuefner et al. [9] zeigten einen Trend für eine erniedrigte DAO-Aktivität in der Kolonschleimhaut von Patienten mit Nahrungsmittelallergien auf, ohne jedoch Signifikanzniveau zu erreichen.

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 Kolon vor allem in der verminderten HNMT-Aktivität. Der Einfluss von exogen mit der Nahrung zugeführtem Histamin wurde in der Arbeit allerdings nicht untersucht.

Die gleiche Arbeitsgruppe [10] konnte zeigen, dass auch bei Patienten mit Kolonadenom sowohl die Aktivität der DAO als auch noch deutlicher die Aktivität der HNMT in geschädigtem Gewebe erniedrigt sind. 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 Kolonschleimhaut eher durch eine vermehrte Freisetzung als durch einen verminderten Histaminabbau erhöht ist. Der Einfluss exogen zugeführten Histamins wurde nicht untersucht.

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

Histaminkonzentrationen im Plasma

Die Bedeutung der Bestimmung des Histamingehalts im Plasma ist wissenschaftlich umstritten: Giera et al. [2] provozierten Patienten mit vermuteter Histaminunverträglichkeit und Kontrollen mit 75 mg Histamin und Placebo. Der Histaminanstieg im Plasma nach Verumgabe war bei den Patienten mit vermuteter 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.

Methylhistamin im Urin

Die Bestimmung des Methylhistamingehalts im Urin ist kritisch zu hinterfragen, da die Werte für Methylhistamin nicht nur vom Histamin-, sondern auch generell vom Proteinanteil der Nahrung abhängen und auch dann ansteigen, wenn eine eiweißreiche, aber histaminarme Kost gegessen wird [6].

Es gibt bisher keine objektiven Parameter für das Vorhandensein einer Unverträglichkeit gegenüber exogen zugeführtem Histamin.

Orale Provokation mit Histamin – zwischen diagnostischer Schwellendosis und unbeabsichtigter Intoxikation

Die geeignete Methode zur Sicherung einer Histaminunverträglichkeit wäre eine titrierte orale Provokation, die idealerweise in einem doppelblinden placebo-

¹Persönliche Mitteilung Raithel 2009

kontrollierten Provokationstest durchgeführt wird und klinische Parameter als Endpunkt haben sollte. Für die Routineanwendung in der Praxis existiert 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 [21]. In einer Untersuchung bei Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) kam es nach einer Dosis von 0,75 mg/kg KG Histamindihydrochlorid (1 mg Histamin entspricht 1,6 mg Histamindihydrochlorid) bei sieben Patienten und vier Kontrollpersonen zu systemischen Reaktionen, nach einer Dosis von 1,5 mg/kg KG bei 14 AD-Patienten und elf Kontrollen [22]. 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.

Als praktikables 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 (**Tabelle 2**) durchgeführt werden. Anschließend dient eine titrierte Provokation

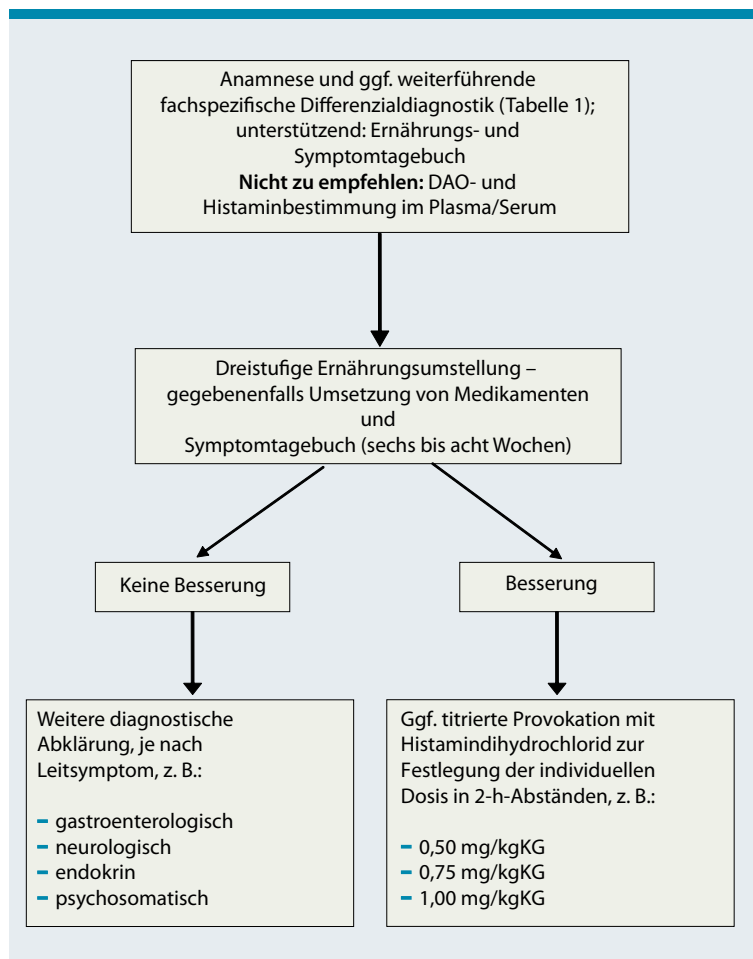


Abb. 2: Vorschlag zum Vorgehen bei Histaminunverträglichkeit

Phasen der dreistufigen Ernährungsumstellung			Tabelle 2
Phase	Ziel	Empfehlung	Dauer
1: Karenz	weitestgehende Beschwerdereduktion	histaminarme Kost durch Beschränkung der Zufuhr an biogenen Aminen, insbesondere der Histaminzufuhr; Nährstoffoptimierung; Veränderung der Mahlzeitenzusammensetzung; Prinzipien der leichten Vollkost	10 bis 14 Tage
2: Testphase	Erweiterung der Nahrungsmittelauswahl unter Berücksichtigung individueller Einflussfaktoren (Stress, Menstruation, Medikamenteneinnahme etc.)	gezielte Wiedereinführung histaminreicherer Nahrungsmittel unter Beachtung der individuellen Kostvorgaben des Patienten; strikte Diätvorgaben „aufweichen“; Ermittlung der individuellen Histaminverträglichkeit	bis zu 6 Wochen
3: Dauerernährung	dauerhafte bedarfsdeckende Nährstoffzufuhr; hohe Lebensqualität	individuelle Ernährungsempfehlungen, die sich an der individuellen Histaminverträglichkeit unter der Berücksichtigung exogener Einflussfaktoren orientieren	

Guideline

in aufsteigender Dosierung in Zweistundenabständen (z. B. 0,5 mg/kg KG, 0,75 mg/kg KG bis 1,0 mg/kgKG) mit Histamin Dihydrochlorid dazu, 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.

Allerdings 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 nichtsteroidalen Antiphlogistika und weiteren Medikamenten,
- verschiedene – vor allem entzündliche – Darm-erkrankungen,
- gleichzeitiger Alkoholenuss,
- 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 zur Abschätzung der individuell verträglichen Dosis wichtige Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer Histaminabbaustörung geben.

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 <0,1–2.000 mg/kg oder der Gehalt in geräucherter Makrele von <0,1–1.788 mg/kg [13]. Daher ist es schwierig, den Histamingehalt einzelner Mahlzeiten abzuschätzen.

Darüber hinaus sind einige der vorliegenden diätetischen Empfehlungen nicht wissenschaftlich belegt. So werden beispielsweise in vielen gängigen histaminarmen Kostformen Nahrungsmittel verboten, die kein Histamin enthalten (z. B. Hefe), oder es wird geraten, sogenannte „Histaminliberatoren“ (pharmakologisch aktive Substanzen, die eine Histaminausschüttung bewirken) zu meiden, ohne dass deren Existenz in Lebensmitteln bzw. ihre klinische Bedeutung für das Auftreten von Nahrungsmittel-

unverträglichkeiten sicher belegt ist² [20]. 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.

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 oral aufgenommenes Histamin allein zurückgeführt werden kann“ [8]. Folglich sind anamnestisch beschriebene Symptome auf geringe Mengen von Histamin häufig nicht reproduzierbar [8]. Es ist möglich, dass es bei Betroffenen nur unter bestimmten Begleitumständen (s. oben) zu Beschwerden kommt. In diesem Zusammenhang könnte eine Veränderung der Dünndarmpermeabilität als Voraussetzung für die Entstehung von Symptomen bedeutsam sein.

Wir schlagen vor, dass bis zur Klärung des zugrunde liegenden Pathomechanismus für Reaktionen auf sehr geringe Histaminmengen, d. h. weit unterhalb der toxikologisch relevanten Dosis, der Begriff der Histaminunverträglichkeit bevorzugt wird.

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 (Nahrungsmittelallergien, Kohlenhydratverwertungsstörungen, entzündliche Veränderungen der Darmschleimhaut etc.) abgeklärt und ggf. therapiert werden. Bleibt der Verdacht einer Histaminunverträglichkeit bestehen, können anhand eines Symptom- und Ernährungstagebuchs verdächtige Mengen biogener Amine individuell eingegrenzt und Begleitumstände, die eine Überempfindlichkeit induzieren bzw. fördern, identifiziert werden.

Einflussfaktoren, die die Empfindlichkeit gegenüber Histamin erhöhen, können verschiedenster Art

²Brief der Versuchsanstalt der Hefeindustrie, 2006.

sein. Bei weiblichen Patienten wurde prämenstruell vermehrt über Beschwerden berichtet [11]. Aber auch diätetische Faktoren wie die Lebensmittelauswahl oder die Zusammensetzung der Mahlzeiten sowie die Mahlzeitenabstände das Beschwerdebild beeinflussen können.

Die bisherigen Erfahrungen (z. B. im Rahmen individueller Ernährungstherapien) zeigen, dass sich die Verträglichkeit von Histamin und biogenen Aminen durch eine dreistufige Kostumstellung (**Tabelle 2**) erhöhen lässt. Inwieweit durch eine Veränderung der Ernährung tatsächlich biologische Effekte erzielt und der natürliche Verlauf der Unverträglichkeit beeinflusst werden bzw. wie stark psychologische Effekte durch eine kompetente Beratung erzielt werden, muss in kontrollierten Untersuchungen abgegrenzt und weiter untersucht werden.

Das beschriebene Vorgehen (**Abb. 2**) wird aufgrund des eingeschränkten Wissens über den Pathomechanismus einer Histaminunverträglichkeit empfohlen, um pauschale, restriktive und dauerhafte histaminarme 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 Beschwerdebilds hinführt, ist gegenüber pauschalen, restriktiven Diätformen zu bevorzugen.

Bedeutung von Antihistaminika

Doppelblinde placebokontrollierte prospektive Studien zur Wirksamkeit von Histaminrezeptor-Typ-1(H1)- und Histaminrezeptor-Typ-2(H2)-Blockern 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, z. B. bei Feierlichkeiten, oder Scromboidvergiftung) [12, 17, 18]. 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.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Ausführungen, dass die Diagnose einer Histaminunverträglichkeit bislang ausschließlich klinisch erfolgt, ohne dass aussagekräftige Laborparameter zur Verfügung stehen. Das therapeutische Vorgehen orientiert sich an der individuellen Verträglichkeit der Betroffenen. Pauschale Einschränkungen der Nahrungsmittelaus-

wahl sind lediglich diagnostisch von Bedeutung, stellen aber langfristig keine Hilfe für betroffene Patienten dar.

Ausblick

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.

Beteiligte Gesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (federführende Fachgesellschaft)
- Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin
- Ärzteverband Deutscher Allergologen (mitbeteiligte Gesellschaften)

Verfahren zur Leitlinien-Entwicklung

Literaturrecherche, Konsensus von Experten

Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe)

Allergologen, Ärzte, die Patienten mit Nahrungsmittelunverträglichkeiten behandeln, Ernährungsfachkräfte

Versorgungssektor und Patientenzielgruppe

Ambulant, Nahrungsmittelunverträglichkeit

Koordinator

Prof. Dr. med. Margitta Worm

Prof. Dr. med. Margitta Worm

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

Erklärung zum Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur

1. Befani O, Shiozaki TS, Turini P, Gerosa P, Mondovi B.. Inhibition of diamine oxidase activity by metronidazole. *Biochem Biophys Res Comm* 1995; 212: 589–94
2. Giera B, Straube S, Konturek P, Hahn EG, Raithe M. Plasma histamine levels and symptoms in double blind placebo controlled histamine provocation. *Inflamm Res* 2008; 57: 1–2
3. Häberle M. Biogene Amine – Klinische und lebensmittelchemische Aspekte. *Zbl Haut* 1987; 153: 157–68
4. Jarisch R (Hrsg). Histamin-Intoleranz. Histamin und Seerkrankheit. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme, 2004
5. Jarisch R. Leserbrief. *Allergologie* 2009; 32: 41–2
6. Keyzer JJ, Breukelman H, Wolthers BG, Heuvel M van den, Kromme N, Berg WC. Urinary excretion of histamine and

Guideline

- some of its metabolites in man: influence of the diet. *Agents Actions* 1984; 15(3-4): 189–94
7. Kofler H, Aberer W, Deibl M, Hawranek T, Klein G, Reider N, Fellner N. Diamine oxidase (DAO) serum activity: not a useful marker for diagnosis of histamine intolerance. *Allergologie* 2009; 32: 105–9
 8. Komericki P, Klein G, Hawranek T, Land R, Reider N, Strimzinger T, Kranzelbinder B, Aberer W. Oral verabreichte Diaminoxidase (DAO) bei Patienten mit Verdacht auf Histamin-Intoleranz. *Allergologie* 2008; 31: 190
 9. Kuefner MA, Schwelberger HG, Weidenhiller M, Hahn EG, Raithel M. Both catabolic pathways of histamine via histamine-N-methyl-transferase and diamine oxidase are diminished in colonic mucosa of patients with food allergy. *Inflamm Res* 2004; 53: 31–2
 10. 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
 11. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1185–96
 12. Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, Roberts LJ II. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid fish poisoning. *N Engl J Med* 1991; 324: 716–20
 13. Pechanek U, Pfannhauser W, Woidich H. Untersuchung über den Gehalt biogener Amine in vier Gruppen von Lebensmitteln des österreichischen Marktes. *Z Lebensm Unters Forsch* 1983; 176: 335–40
 14. Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol* 2009; 47(2): 81–8
 15. 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
 16. 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(3-4): 361–5
 17. Steinbrecher I, Jarisch R. Histamin und Kopfschmerz. *Allergologie* 2005; 28: 84–91
 18. Taylor SL. Histamine food poisoning: toxicology and clinical aspects. *Crit Rev Toxicol* 1986; 17(2): 91–128
 19. 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: 350–6
 20. Vlieg-Boerstra BJ, Heide S van der, Oude Elberink JNG, Kluin-Nelemans JC, Dubois AEJ. Mastozytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence? *Netherlands J Med* 2005; 63: 7
 21. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Rappersberger K, Jarisch R. Histamine intolerance-like symptoms in healthy volunteers by oral provocation with liquid histamine. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25: 305–11
 22. 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 Venerol* 2009; 89: 52–6