

# 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) sowie der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI) und der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)

I. Reese<sup>1</sup>, B. Ballmer-Weber<sup>2</sup>, K. Beyer<sup>3</sup>, S. Dölle-Bierke<sup>4</sup>, J. Kleine-Tebbe<sup>5</sup>, L. Klimek<sup>6</sup>, S. Lämmel<sup>7</sup>, U. Lepp<sup>8</sup>, J. Saloga<sup>9</sup>, C. Schäfer<sup>10</sup>, Z. Szépfalusy<sup>11</sup>, R. Treudler<sup>12</sup>, T. Werfel<sup>13</sup>, T. Zuberbier<sup>14</sup> und M. Worm<sup>4</sup>

## Schlüsselwörter

Nahrungsmittel-Unverträglichkeit – Histaminintoleranz – Diaminoxidase – restriktive Diät – Ernährungsmodifikation

## Key words

adverse reaction to food – histamine intolerance – diamine oxidase – restrictive diet – diet modification

## Erstpublikation in Allergologie select, mit freundlicher Genehmigung der Autoren

## Entwicklungsstufe S1

## AWMF-Leitlinien-Register-Nummer 061-030

## Stand Fertigstellung 7/2021

## Überprüfung geplant für 7/2026

## Zitierung:

Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. Guideline on management of suspected adverse reactions to ingested histamine. Allergol Select. 2021 October 5; 5: 305-314. DOI 10.5414/ALX02269E

© 2021  
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle  
ISSN 0344-5062  
DOI 10.5414/ALX02269

<sup>1</sup>Ernährungstherapie, München, <sup>2</sup>Klinik für Dermatologie und Allergologie, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz und Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz, <sup>3</sup>Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité-Universitätsmedizin – Campus Virchow-Klinikum, Berlin, <sup>4</sup>Allergologie und Immunologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, <sup>5</sup>Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin, <sup>6</sup>Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, <sup>7</sup>Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V. – DAAB, Mönchengladbach, <sup>8</sup>Praxis für Lungenheilkunde und Allergologie, Stade, <sup>9</sup>Hautklinik, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, <sup>10</sup>Ernährungstherapie, Schwarzenbek, <sup>11</sup>Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde, Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie, Comprehensive Center Pediatrics, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich, <sup>12</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Leipzig, <sup>13</sup>Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, <sup>14</sup>Comprehensive Allergy Centre Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

## Leitlinie zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin

Nahrungsmittelunverträglichkeiten werden häufiger vermutet als sie objektiv nachweisbar sind. Ein entsprechender Verdacht lässt sich nicht immer durch verlässliche Laborparameter bestätigen. Das führt dazu, dass Menschen mit vermuteten Nahrungsmittelunverträglichkeiten oft über Jahre zum Teil umfangreiche Eliminationsdiäten einhalten und ihre Ernährung unnötig einschränken, wie im Falle der häufig vermuteten Histaminunverträglichkeit. Bei diesem Zustandsbild haben sich Laborparameter wie die Bestimmung der DAO im Serum als nicht aussagekräftig erwiesen. Aufgrund der fehlenden Reproduzierbarkeit von Symptomen gibt es berechtigte Zweifel an der Exis-

tenz einer Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin. Um Betroffenen mit einem entsprechenden Verdacht entgegenzukommen und sie dabei zu unterstützen, von pauschalen und damit häufig unnötigen Verboten zu effektiven individuellen Therapiestrategien zu kommen, empfiehlt die vorliegende Leitlinie 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) und der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) ein praktikables diagnostisches und therapeutisches Vorgehen.

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

### **Guideline on management of suspected adverse reactions to ingested histamine**

Adverse reactions to food or food ingredients are more often perceived than objectively verifiable. However, reliable laboratory tests are often lacking. As a result, people with perceived adverse reactions to food often follow extensive elimination diets for years and unnecessarily restrict their diet, as in the case of the frequently suspected histamine intolerance. In this condition, laboratory parameters such as the determination of diamine oxidase in serum have been shown to be inconclusive. The lack of symptom reproducibility calls into question the clinical picture of adverse reactions to ingested histamine. In order to approach persons with perceived histamine intolerance and to support them in moving from blanket restrictions, which are often unnecessarily strict, to effective personalized therapeutic strategies, the present guideline of the Working Group on Food Allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in cooperation with the Medical Association of German Allergists (AeDA), the Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA) as well as the Swiss Society of Allergology and Immunology (SGAI) and the Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI) recommends a practicable diagnostic and therapeutic approach.

## **1. Hintergrund und Ziel der Leitlinie**

Histamin in Nahrungsmitteln wird häufig als Auslöser für eine Vielzahl von Gesundheitsbeschwerden vermutet, allerdings ist die wissenschaftliche Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen aufgenommenem Histamin und reproduzierbaren Symptomen begrenzt und widersprüchlich. Lange wurde das Zustandsbild nur für Erwachsene und insbesondere für Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria und anderen Hautsymptomen postuliert [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Zuletzt wurde vermehrt über gastrointestinale Symptome berichtet [10, 11, 12] und es sind Beschreibungen über betroffene Kinder zu finden [13, 14]. Bereits der Verdacht auf eine Histaminunverträglichkeit führt nicht selten zu umfangreichen diätetischen Einschränkungen, die nicht nur die Vielfalt des Speiseplans, sondern auch das Sozialleben betreffen. Aus Angst vor Reaktionen und Unsicherheit bzgl. des Vorkommens von

Histamin schränken sich Betroffene sehr oft deutlich stärker ein als anamnestisch nachvollziehbar.

Dem steht eine äußerst begrenzte Datenlage zur Wirkung von histaminarmen Diäten gegenüber: Die wenigen durchgeführten Untersuchungen sind Beobachtungsstudien (drei davon zur chronisch spontanen Urtikaria), die keine kausalen Rückschlüsse zulassen [6, 8, 9, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Randomisierte kontrollierte Untersuchungen fehlen. Folglich kommen die Autoren eines systematischen Reviews zur Wirkung von Diäten bei chronisch spontaner Urtikaria zu dem Schluss, dass einzelne Patienten von Diäten, inkl. der histaminarmen Diät, offenbar profitieren, die Evidenz dafür allerdings niedrig ist [21]. In nur wenigen Studien wurden doppelblinde, placebokontrollierte Provokationen mit Histamin durchgeführt, die sehr heterogene Ergebnisse erzielten [7, 18, 22].

Obwohl verschiedene Parameter zur Diagnosestellung einer Unverträglichkeit gegenüber Histamin vermutet werden, gibt es bis heute keine verlässlichen Laborbefunde, mithilfe derer sich eine Diagnose bestätigen oder ausschließen lässt.

Die Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) diskutiert in der vorliegenden Leitlinie 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) und der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) vermutete Mechanismen, postulierte Diagnoseparameter und die Existenz einer Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin. Darüber hinaus wird ein praktikables diagnostisches und therapeutisches Vorgehen beschrieben, um (vermeintlich) Betroffenen den Leidensdruck umfangreicher Eliminationsdiäten und unnötiger Einschränkungen zu ersparen.

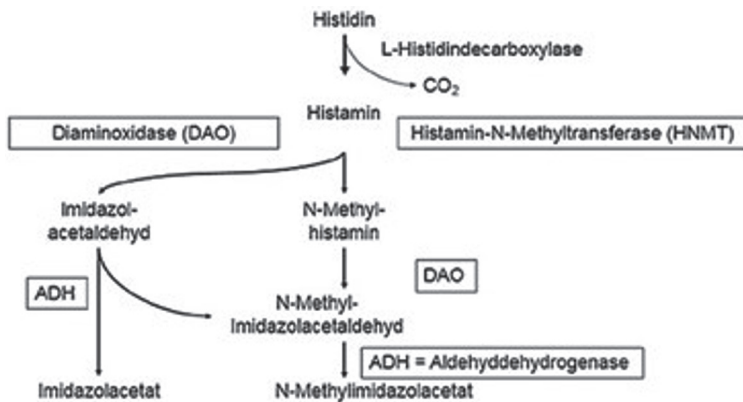


Abb. 1. Abbaupfade von Histamin.

## 2. Vorkommen, Funktionen und Abbaupfade von Histamin

Histamin ist ein biogenes Amin, wird durch endogene Synthese aus der Aminosäure Histidin gebildet und ist an vielen physiologischen Vorgängen beteiligt. Seine überwiegend lokale Wirkung wird über vier Rezeptoren vermittelt: Histamin-H1-Rezeptoren erweitern Blutgefäße, verengen Atemwege und lösen Juckreiz aus. H2-Rezeptoren regulieren die Magensäure-Sekretion, H3-Rezeptoren den Schlaf-Wach-Rhythmus und H4-Rezeptoren modulieren das Immunsystem. Auf zellulärer und lokaler Ebene werden Histamin-Freisetzung und -Effekte fein reguliert – teilweise durch Histamin selbst über seine Rezeptoren [51]. Endogen gebildetes und vorwiegend in Mastzellen und Basophilen gespeichertes Histamin ist einer der wichtigsten Mediatoren IgE-, aber auch nicht IgE-abhängiger klinischer Reaktionen. Endogenes und exogenes Histamin wird über zwei Abbaupfade eliminiert (Abb. 1):

- die Methylierung durch die Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) und
- den oxidativen Abbau durch die Diaminoxidase (DAO).

Die Histamin-N-Methyltransferase findet sich intrazellulär in den meisten Körpergeweben, während die DAO im Darm, in den Nieren und in der Plazenta produziert wird und extrazellulär wirkt. Mit Hilfe monoklonaler Antikörpern konnte die DAO auch in der Spermienflüssigkeit, nicht aber im Serum nachgewiesen werden [23]. Der Histaminab-

bau kann durch gleichzeitige Aufnahme von Alkohol behindert werden, da die gleichen Abbauenzyme zum Einsatz kommen [24].

Größere Mengen an Histamin können Intoxikationen hervorrufen: Für Histaminmengen über 100 mg sind leichte, für Mengen über 1.000 mg schwere Intoxikationen beschrieben, wobei die verträgliche Menge auch davon abhängt, in welcher Form Histamin aufgenommen wird. So wird Histamin in Käse deutlich besser toleriert als Histamin in (verdorbenem) Fisch vor allem aus der Familie der Scombridae (Thunfisch, Makrele etc.) [25]. Letztere ist Folge einer Histaminüberdosierung und nicht einer Unverträglichkeit auf Histamin, d. h. jeder Mensch reagiert auf die Zufuhr unnatürlich großer Mengen von Histamin. Trotzdem bestehen Zweifel daran, ob beobachtete Vergiftungserscheinungen tatsächlich allein auf das im verdorbenen Fisch enthaltene Histamin zurückzuführen sind [26].

## 3. Diagnostik einer Unverträglichkeit auf oral zugeführtes Histamin

Ein gesichertes Vorgehen zur Diagnostik einer Unverträglichkeit auf oral zugeführtes Histamin ist nicht beschrieben.

Bevor die Verdachtsdiagnose, die vorwiegend anamnestisch nach Ausschluss anderer Ursachen, gestellt wird, ist es sinnvoll, verschiedene relevante Aspekte näher zu beleuchten, um folgende Fragen zu klären: Welche Symptomatik kann erwartet werden und welche Differenzialdiagnostik ist sinnvoll (3.1)? Gibt es Evidenz für den vermuteten Wirkmechanismus (3.2)? Welche Parameter sind zur Diagnostik beschrieben und welche Aussagekraft besitzen sie (3.3)? Können Medikamente das Krankheitsbild beeinflussen (3.4)? Darüber hinaus werden Überlegungen zur Absicherung einer Verdachtsdiagnose durch Provokation angestellt (3.5) und die Schwierigkeiten erörtert, die sich über variable Gehalte in Lebensmitteln ergeben (3.6).

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

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

\*Die Analyse der Symptome in Bezug auf das zeitliche Auftreten gibt wichtige differenzialdiagnostische Hinweise; nur bei einer zeitlichen Assoziation zur Nahrungsaufnahme (Minuten bis zu 4 Stunden) besteht ein Verdacht auf Nahrungsmittelunverträglichkeiten.

**Ein kausaler Zusammenhang einer Unverträglichkeit gegenüber oralem Histamin im Kontext eines gestörten Katabolismus von Histamin infolge eines Diaminoxidase-mangels ist nicht bewiesen. Daher wird im Folgenden ausschließlich der Begriff der Histaminunverträglichkeit verwendet**

### 3.1. Symptome und Differenzialdiagnosen bei Patienten mit vermuteter Histaminunverträglichkeit

Histaminrezeptoren befinden sich in vielen Organen im Körper, sodass eine komplexe Symptomatik naheliegend ist, wenn Histamin als Auslöser angenommen wird. Als klassische Symptome einer Histaminunverträglichkeit werden plötzliche Erytheme im Gesicht (Flush-Symptomatik) sowie Juckreiz und Erytheme am Körper angegeben. Auch gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und/oder Erbrechen beziehungsweise Diarrhö und abdominale Schmerzen können durch Histamin ausgelöst werden. Als seltener, aber ebenfalls möglich, werden Symptome, die den Respirationstrakt betreffen beziehungsweise kardiovaskuläre Symptome, wie Blutdruckabfall, Schwindel oder Tachykardie, beschrieben [2, 4, 27].

Da alle beschriebenen Symptome auch durch endogen freigesetztes Histamin ausgelöst sein könnten, kann eine breite Differenzialdiagnostik nötig sein, um zugrunde liegende Pathomechanismen zu eruieren. Diese umfassen sowohl Hauterkrankungen wie die (chronische) Urtikaria, aber auch gastrointestinale Erkrankungen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Kohlenhydratverwertungsstörungen, die Zöliakie sowie eine Mastozytose und allergische Erkrankungen (Tab. 1).

### 3.2. Vermuteter Wirkmechanismus

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 [1]. Als Wirkmechanismus für Reaktionen auf oral aufgenommenes Histamin wurde eine Abbaustörung der katabolisierenden Enzyme, vor allem der Diaminoxidase (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. Darüberhinaus wird Histamin nicht nur über die DAO, sondern auch über die Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) abgebaut (Abb. 1).

Zwei Studien, die postulieren, dass eine orale Supplementation der DAO die Symptome von Betroffenen verbessern kann, wurden durch den Hersteller der Kapseln unterstützt [22, 28]. Die erste Studie hatte das Ziel, „histaminassoziierte Beschwerden durch Provokation mit einer standardisierten Menge an Histamin zu objektivieren und zu quantifizieren und zu prüfen, ob oral verabreichte Diaminoxidase (DAO) das Beschwerdeausmaß beeinflusst“ [22]. Bei 39 Patienten, die eingangs auf eine offene Provokation mit 75 mg Histamin in Pfefferminztee reagierte hatten, konnten durch doppelblinde, placebokontrollierte Provokationen weder Haupt- noch Nebensymptome reproduziert werden. Damit war der primäre Endpunkt der Studie nicht erreicht und es ist unklar, wie die Autoren zu der Schlussfolgerung kommen, dass die Einnahme der DAO-Kapseln zu einer „statistisch signifikanten Reduktion von Be-



**Die Wirksamkeit einer Supplementation von Diaminoxidase ist bisher wissenschaftlich nicht belegt und wird nicht empfohlen**

schwerden“ führte. Die zweite Untersuchung war eine Anwendungsbeobachtung ohne Kontrollgruppe: In einer Pilotstudie wurde die Symptomatik mit und ohne DAO-Einnahme bei 28 Betroffenen verglichen. Das gewählte Design ist nicht geeignet, kausale Effekte zu zeigen, sondern birgt ein großes Risiko, Placeboeffekte zu beschreiben [28].

### 3.3. Beschriebene diagnostische Parameter in Hinblick auf deren Aussagekraft

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

#### 3.3.1. DAO-Aktivität im Serum

Die Diagnosestellung anhand der Messung der DAO-Enzymaktivität im Blut ist nicht aussagekräftig. Untersuchungen bei Betroffenen im Vergleich zu gesunden Kontrollen legen nahe, dass die Werte zwischen Betroffenen und Gesunden vergleichbar sind [29, 30]. Mittels DAO-spezifischer monoklonaler Antikörper ließ sich die DAO auch nicht im Serum – zumindest nicht in relevanter Menge – sondern nur in den bekannten Geweben wie Niere, Darm und Plazenta sowie in Spermenflüssigkeit nachweisen [23]. Diese Beobachtung stellt die Aussagekraft einer Serumbestimmung endgültig in Frage.

Dennoch proklamieren neuere Studien immer wieder die Aussagekraft der DAO-Bestimmung im Serum bzw. nutzen diese zur Identifizierung von Betroffenen mit „Histaminintoleranz“ [11, 15, 16, 31].

#### 3.3.2. Histamin-50-Pricktest

Eine Untersuchung, die den Verdacht eines verlangsamten Abbaus von Histamin tatsächlich untermauern könnte, wurde von Kofler und Mitarbeitern veröffentlicht [32]. Bei dem so genannten Histamin-50-Pricktest wird die Quaddel der Positivkontrolle (Histaminquaddel) 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 ebenfalls verlangsamt abgebaut wird. Nachfolgeuntersuchungen der Autoren oder von anderen Arbeitsgruppen liegen bis heute nicht vor.

#### 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 angesehen wird. Nach aktuellem Kenntnisstand lässt die Aktivität der DAO im Blut beim Menschen – im Gegensatz zum Tiermodell – keinen Rückschluss auf die Enzymaktivität der DAO im Dünndarm zu [33].

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 und Mitarbeiter beschrieben einen statistisch nicht-signifikanten Trend für eine erniedrigte DAO-Aktivität in der Colon-Schleimhaut von Patienten mit Nahrungsmittelallergien [34]. 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 [35]. Bei diesen Patienten fanden die Autoren gering erhöhte Histaminkonzentrationen im Dickdarmgewebe, 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. Auch in dieser Arbeit wurde der Einfluss von exogen zugeführtem Histamin nicht untersucht.

**Die Bestimmung der Diaminoxidase-Aktivität im Serum hat keine diagnostische Aussagekraft**

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

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

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

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

### 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-H<sub>2</sub>-Rezeptor (H<sub>2</sub>R) wirkt dies eher regulatorisch [36, 37, 38].

### 3.3.5. Histaminkonzentrationen im Plasma

Die Bedeutung der Bestimmung des Histamingehalts im Plasma ist wissenschaftlich umstritten: Giera und Mitarbeiter provozierten Patienten mit vermuteter Histamin-Unverträglichkeit und Kontrollen mit 75 mg Histamin und Placebo [39]. 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.

### 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 [40].

## 3.4. Bedeutung von Medikamenten

Einer Reihe von Medikamenten wurde ein negativer Einfluss auf die histaminab-

bauenden Enzyme, primär auf die DAO, zugeschrieben [41, 42]. Erwähnt werden Medikamente wie Acetylcystein, Metamizol, Verapamil, Metronidazol oder Metoclopramid [43, 44]. 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.

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

Die geeignete Methode zur eindeutigen Diagnose bzw. Ausschluss einer Unverträglichkeit ist eine titrierte orale Provokation, die idealerweise in einem doppelblind, placebokontrollierten Prüfdesign durchgeführt wird und klinisch definierte 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 Personen mit einer vermeintlichen Unverträglichkeit 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 [27]. 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 vierzehn AD-

**Sollte es im Rahmen der titrierten Provokation zu einer klinischen Reaktion auf Histamin, nicht jedoch auf Placebo kommen, kann die auslösende Dosis Histamin erneut Placebo-kontrolliert provoziert werden, um ein Zufallsereignis auszuschließen**

Patienten und elf Kontrollpersonen [18]. 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.

Andererseits hat sich in einer multizentrischen Studie aus Österreich gezeigt, dass die Symptome nach Gabe von 75 mg Histamin nicht reproduzierbar sind [22]. Während in der offenen Provokation 39 von 56 Patienten eindeutig auf Histamin in Pfefferminztee reagierten, waren die Reaktionen in einem nachfolgenden DBPCFC Design bei den Ansprechern auf die offene Provokation nicht reproduzierbar. Im Gegenteil, es traten sogar Reaktionen nach Placebo auf, was nahelegt, dass die Erwartungshaltung des Patienten einen relevanten Einfluss auf das Provokationsergebnis hat.

### Hinweise für die Praxis

Sollte im Anschluss an das unter Abschnitt 4 beschriebene Vorgehen trotz aller Ungewissheiten eine Provokation erwogen werden, ist zu empfehlen, diese titriert in aufsteigender Dosierung in 2-Stunden-Abständen (zum Beispiel 0,5 mg/kg KG, 0,75 mg/kg KG bis 1,0 mg/kg KG) mit Histamindihydrochlorid durchzuführen, 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.

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

- Einnahme von Acetylsalicylsäure, anderen nicht steroidalen Antiphlogistika und weiteren Medikamenten
- verschiedene Darmerkrankungen, insbesondere entzündliche
- gleichzeitiger Alkoholgenuß,
- der Hormonstatus

- sowie wahrscheinlich auch die individuelle Zusammensetzung der Darmmikrobiota und weitere Faktoren.

Sollte es im Rahmen der titrierten Provokation zu einer klinischen Reaktion auf Histamin, nicht jedoch auf Placebo kommen, kann die auslösende Dosis Histamin erneut placebokontrolliert provoziert werden, um ein Zufallsereignis auszuschließen.

### 3.6. Variabler Histamingehalt in Nahrungsmitteln

Der Histamingehalt in Nahrungsmitteln schwankt stark in Abhängigkeit von Reifegrad, Lagerdauer und Verarbeitung. Folglich können die enthaltenen Histaminmengen trotz gleicher Sortenwahl sehr unterschiedlich sein. So variiert beispielsweise der Gehalt von Histamin in Emmentaler Käse von < 0,1 bis 2.000 mg/kg oder der Gehalt in geräucherter Makrele von < 0,1 bis 1.788 mg/kg [45]. Folglich ist es schwierig, den Histamingehalt einzelner Mahlzeiten abzuschätzen. Aufgrund von Beobachtungen, dass Histamin je nach Nahrungsmittelmatrix unterschiedlich toleriert wird [25] und dass Provokationen mit oral verabreichtem Histamin nicht reproduzierbar sind [22] ist kritisch zu hinterfragen, ob eine quantitative Einordnung von Nahrungsmitteln in Bezug auf den Histamingehalt überhaupt sinnvoll ist.

Einige der beschriebenen diätetischen Empfehlungen sind nicht wissenschaftlich belegt [47]. So werden beispielsweise in sogenannten histaminarmen Kostformen Nahrungsmittel verboten, die kein Histamin enthalten (zum Beispiel Hefe) oder es wird geraten, so genannte „Histaminliberatoren“ (pharmakologisch aktive Substanzen, die eine Histaminausschüttung bewirken sollen) zu meiden, ohne dass deren Existenz in Lebensmitteln beziehungsweise ihre klinische Bedeutung für das Auftreten von Nahrungsmittelunverträglichkeiten sicher belegt ist [46].

Eine Abschätzung der Verträglichkeit von histaminhaltigen Nahrungsmitteln aufgrund der Höhe ihres Histamingehalts ist nicht sinnvoll, da Gehalte stark schwanken und Zweifel daran bestehen, dass Histamin der (alleinige) auslösende Faktor ist.

**Eine Abschätzung der Verträglichkeit von histaminhaltigen Nahrungsmitteln aufgrund der Höhe ihres Histamingehalts ist nicht sinnvoll, da Gehalte stark schwanken und Zweifel daran bestehen, dass Histamin der (alleinige) auslösende Faktor ist**

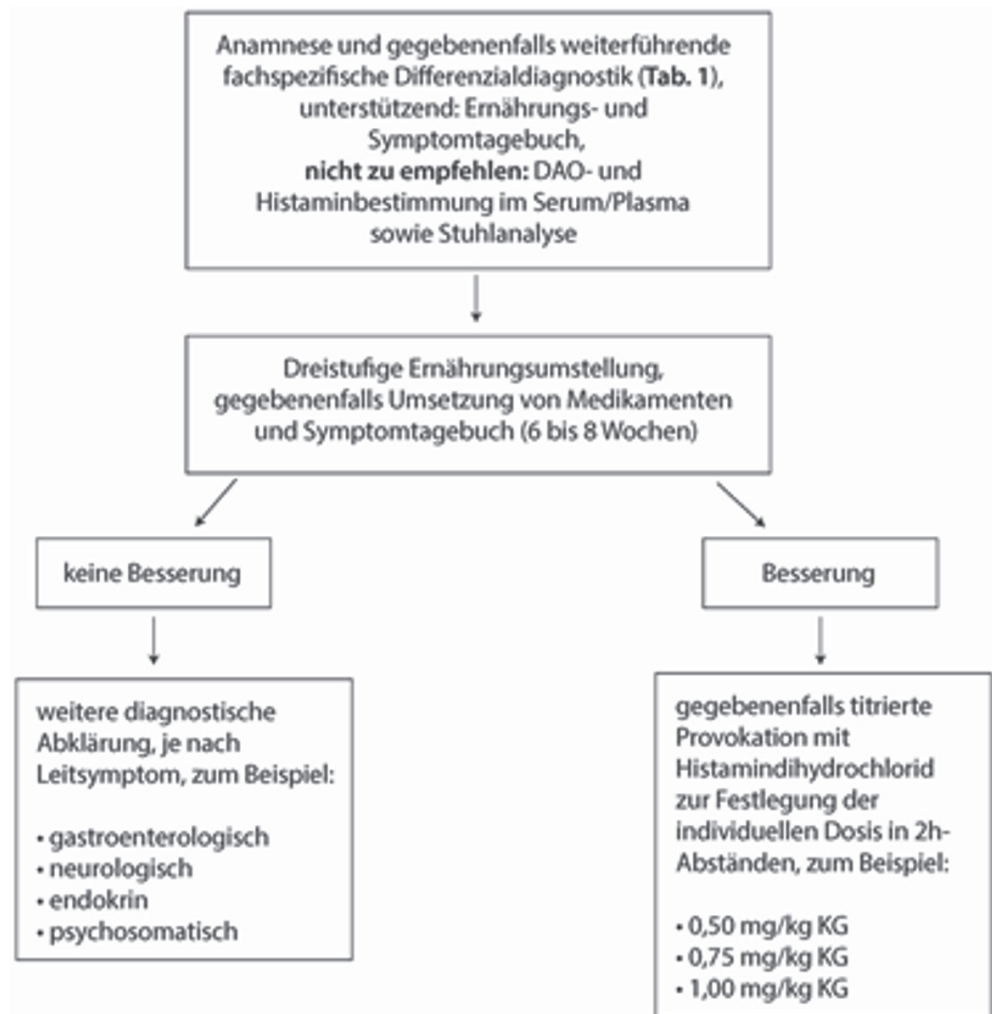


Abb. 2. Vorschlag zum Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin.

#### 4. Praktisches Vorgehen im Alltag

Folgendes Vorgehen zur Objektivierung des Auftretens von Symptomen nach oraler Histaminzufuhr wird vorgeschlagen (Abb. 2):

Zu Beginn sollten mögliche Differenzialdiagnosen (siehe 3.1.) abgeklärt und gegebenenfalls therapiert werden. Bleibt der Verdacht einer Histamin-Unverträglichkeit 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 verschiedene Ur-

sachen haben und wurden als Einflussfaktoren bei Provokationen bereits angesprochen (siehe 3.5.). Bei weiblichen Patienten werden prämenstruell vermehrt Beschwerden beobachtet [4].

Im Mittelpunkt des Vorgehens steht eine dreistufige Ernährungsumstellung (Tab. 2). Diese sollte nicht nur zur Be- oder Entkräftigung der Verdachtsdiagnose eingesetzt werden, sondern dient auch der Rückführung zu einer uneingeschränkten Ernährung oder individuell festgelegten Elimination. Betroffene können von einem veränderten Ernährungsverhalten zugunsten einer Optimierung der Verdauungsvoraussetzungen profitieren. So werden durch Änderung der Mahlzeitenstruktur und geänderte Kombination der Makronährstoffanteile (Fett, Kohlenhydrate und Eiweiße) auf Basis einer gemüsebetonten Kost Einfluss auf die Magenverweildauer so-



Tab. 2. Phasen der dreistufigen Ernährungsumstellung.

Phase	Ziel	Empfehlung	Dauer
1. Phase: Karenz	weitestgehende Beschwerdereduktion	Gemüsebetonte Mischkost mit Beschränkung der Zufuhr an biogenen Aminen, insbesondere der Histaminzufuhr Im Vordergrund der diätetischen Maßnahme steht die Optimierung der Verdauungsvoraussetzungen durch: – Nährstoffoptimierung, – Veränderung der Mahlzeitenzusammensetzung, – Prinzipien der angepassten Vollkost	10 – 14 Tage
2. Phase: Testphase	Erweiterung der Nahrungsmittelauswahl unter Berücksichtigung individueller Einflussfaktoren (Stress, Menstruation, Medikamenteneinnahme etc.)	gezielte Wiedereinführung verdächtiger Nahrungsmittel unter Beibehaltung der optimierten Verdauungsvoraussetzungen strikte Diätvorgaben „aufweichen“ Ermittlung der individuellen Histaminverträglichkeit	bis zu 6 Wochen
3. Phase: Dauerernährung	dauerhafte, bedarfsdeckende Nährstoffzufuhr bei hoher Lebensqualität	individuelle Ernährungsempfehlungen auf Basis optimierter Verdauungsvoraussetzungen, die sich an der individuellen Histaminverträglichkeit unter der Berücksichtigung exogener Einflussfaktoren orientieren	

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

wie Transitzeiten genommen und damit optimierte Voraussetzungen für eine vollständige Nährstoffaufnahme geschaffen. Dieses Vorgehen hat sich bei der Therapie von Kohlenhydratverwertungsstörungen inzwischen durchgesetzt und schafft die Basis für deutlich weniger Einschränkungen aufgrund der besseren Verdauungssituation [47].

#### 4.1. Ernährungsumstellung

Die bisherigen Erfahrungen 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 oder der natürliche Verlauf der Toleranz beeinflusst wird, muss in kontrollierten Untersuchungen abgegrenzt und untersucht werden. Diese Studien könnten auch klären, inwieweit zusätzliche psychologische Effekte durch eine kompetente Beratung erzielt werden. Eine dreistufige Ernährungsumstellung wird trotz des eingeschränkten und widersprüchlichen Wissens über den zugrundeliegenden Pathomechanismus einer Histaminunverträglichkeit empfohlen, um (vermeintlich) Betroffenen entgegenzukommen und sie dabei zu unterstützen, von pauschalen und damit häufig unnötigen Verboten zu effektiven individuellen Therapiestrategien zu kommen.

Eine diagnostische Abklärung verbunden mit einer individuellen symptomorientierten Ernährungstherapie, die vor allem die Nährstoffoptimierung im Fokus hat und die Patienten zu einer sicheren Abgrenzung des Beschwerdebildes hinführt, ist als Vorgehen zu empfehlen und 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 zum Beispiel Flush durch H1-Blocker oder Übelkeit/Erbrechen durch H2-Blocker geeignet sein sollten – zumindest im Rahmen akuter Belastungen (kumulative Aufnahme stark histaminhaltiger Nahrungsmittel, zum Beispiel im Rahmen von Feierlichkeiten oder bei Scromboid-Vergiftung) [48, 49, 50].

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

Die Diagnose, aber auch der Ausschluss einer Histaminunverträglichkeit soll/muss klinisch erfolgen. Die vorgeschlagene dreistufige Ernährungsumstellung kann (vermeintlich) Betroffenen angeboten werden, wenn sich diese aufgrund der Annahme einer Histaminunverträglichkeit stark eingeschränkt ernähren und an einer verminderten Lebensqualität, vor allem im sozialen Bereich, sehr leiden.

Es sind weitere Forschungsarbeiten notwendig, um die Bedeutung von Biomarkern, Einflussfaktoren der Darmfunktion und -barriere sowie Konzentrationen zur systemischen Wirkung von Histamin aufzuklären. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass eine wichtige Eigenschaft von Histamin die physiologisch lokal begrenzte Wirkung mit feiner Regulation durch sich selbst ist. Damit zählen Histamin und andere vasoaktive Substanzen zu den „Autacoids“, also vasoaktiven Botenstoffen die in unmittelbarer Nähe ihrer Produktion ihre Wirkung entfalten und dort auch wieder abgebaut und herunter reguliert werden.

Mit dem jetzigen Wissensstand geht es primär darum, mittels einer fachkompetenten ernährungstherapeutischen Beratung zu vermeiden, dass Patienten Kostformen befolgen, die zu einer unnötigen Einschränkung des Speiseplans und dadurch der Lebensqualität führen.

## Verfahren zur Konsensbildung

Eine repräsentativ und interdisziplinär 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.

## Konsensfindung

Nach Fertigstellung wurde das Manuskript der Leitlinie an alle Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften mit der Bitte um Zustimmung geschickt. Alle Zustimmungen gingen zeitgerecht ein.

## Darlegung und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Autoren wurden aufgefordert, Ihre Interessenskonflikte und den Umgang mit diesen über das Portal der AWMF darzulegen. Diese wurden geprüft mit dem Ergebnis, dass keine bzw. keine bedeutsamen Interessenskonflikte vorlagen.

Eine Zusammenfassung der Interessenkonflikterklärung ist auf der AWMF-Website unter <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/●●●.html> abrufbar.

## Literatur

- [1] Häberle M. Biogene Amine – Klinische und lebensmittelchemische Aspekte. Zentralblatt Haut. 1987; 153: 157-168.
- [2] Jarisch R. Histamin-Intoleranz, Histamin und Seekrankheit. Stuttgart, New York: Thieme, 2004.
- [3] Maintz L, Bieber T, Novak N. Die verschiedenen Gesichter der Histaminintoleranz: Konsequenzen für die Praxis. Dtsch Arztebl Int. 2006; 103: 3477.
- [4] Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. Am J Clin Nutr. 2007; 85: 1185-1196. [CrossRef PubMed](#)
- [5] Skypala JJ, Williams M, Reeves L, Meyer R, Venter C. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence. Clin Transl Allergy. 2015; 5: 34. [CrossRef PubMed](#)
- [6] Guida B, De Martino CD, De Martino SD, Tritto G, Patella V, Trio R, D'Agostino C, Pecoraro P, D'Agostino L. Histamine plasma levels and elimination diet in chronic idiopathic urticaria. Eur J Clin Nutr. 2000; 54: 155-158. [CrossRef PubMed](#)
- [7] Siebenhaar F, Melde A, Magerl M, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Histamine intolerance in patients with chronic spontaneous urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30: 1774-1777. [CrossRef PubMed](#)
- [8] Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, Staubach P. A popular myth – low-histamine diet improves chronic