



# Histaminintoleranz

Matthias Möhrenschrager

Klinik für Dermatologie und Allergologie  
Hochgebirgsklinik Davos

1

Grundlagen  
Diagnostik  
Therapie

2

## Histamin

- Biogenes Amin
- Synthetisiert und gespeichert in Mastzellen, basophile Granulozyten, Thrombozyten, histaminerge Neurone, enterochromaffine Zellen

Maintz et al. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1185-96

3

## Histamin

Abbau durch

- Diaminoxidase (extrazellulär)
- Histamin N-Methyltransferase (zytosolisch)

Maintz et al. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1185-96

4

## Histamin

- Freisetzung durch immunologische / nicht immunologische Signale

Weidenhiller et al. Z Gastroenterol 2012; 50: 1302-9  
Schwelberger HG. Infl Res 2009; 59 (Suppl. 2): 219-21

5

## Histamin

- Wirkung über membrangebundene Rezeptoren (H1,H2,H3,H4) und intrazelluläre Rezeptoren

Weidenhiller et al. Z Gastroenterol 2012; 50: 1302-9  
Schwelberger HG. Infl Res 2009; 59 (Suppl. 2): 219-21

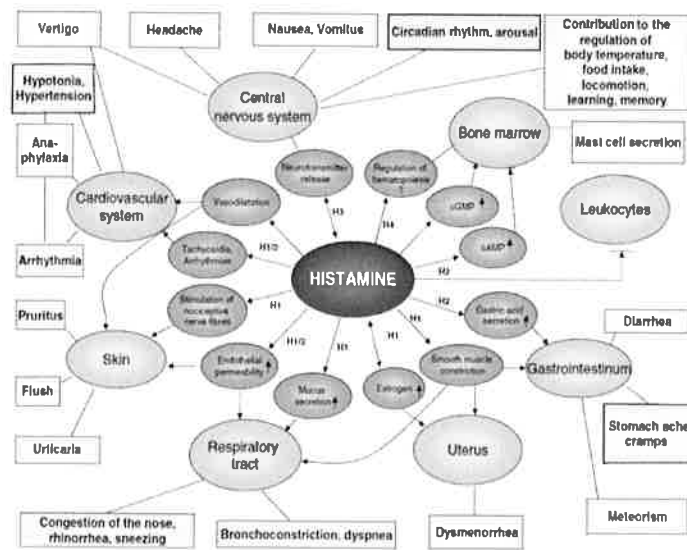
6

# Histamin

- $\geq 23$  Funktionen (Neurotransmitter, Regulator HCl-Produktion Magen, Darmmotilität, Entzündungsmediator, Immunmediator u.a.)

Weidenhiller et al. Z Gastroenterol 2012; 50: 1302-9  
Schwelberger HG. Infl Res 2009; 59 (Suppl. 2): 219-21

7



©Maintz et al. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1185-96

8

## Histaminintoleranz - Definition

- Akute oder chronische
- Nicht immunologisch vermittelte
- Reaktion auf die Zufuhr normaler («allgemein verträglicher»), subtoxischer Mengen von Histamin

Weidenhiller et al. Z Gastroenterol 2012; 50: 1302-9

9

## Prävalenz

- etwa 1% Gesamtbevölkerung

Maintz et al. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1185-96

10

## Verteilung F:M / Alter

- 80% Frauen mittleren Alters

Maintz et al. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1185-96

11

## Diskutierte Ursachen

- Zunahme Angebot (endogen / exogen)  
und / oder
- Beeinträchtigung Abbau  
und / oder
- Veränderung an Rezeptoren (wie Zahl, Affinität)

Maintz et al. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1185-96  
Weidenhiller et al. Z Gastroenterol 2012; 50: 1302-9

12

## Histamingehalt Nahrungsmittel (Auswahl)

Nahrungsmittel	Histamingehalt (mg/kg)	
	Gefroren	Geräuchert oder gepökelt
<b>Fisch</b>		
Makrele	1-20	1-1 788
Hering	1-4	5-121
Sardine		14-150

©Maintz et al. DÄB 2006; 103: A3477-83

13

## Histamingehalt Nahrungsmittel (Auswahl)

Käse	Histamin (mg/kg)
Gouda	10-900
Camembert	0-1 000
Cheddar	0-2 100
Emmentaler	5-2 500
Swisstaler	4-2 500
Parmesan	10-581
<b>Fleisch</b>	
Wurst	n.d.-650
Salami	1-654
geräucherter Schinken	38-271
<b>Gemüse</b>	
Sauerkraut	0-229
Spinat	30-60
Aubergine	26
Tomatenkeetchup	22

©Maintz et al. DÄB 2006; 103: A3477-83

14

## Histamingehalt Genussmittel (Auswahl)

Alkohol	Histamin (mg/L)
Weißwein	n.d.-10
Rotwein	n.d.-30
obergäriges Bier	n.d.-14
untergäriges Bier	n.d.-17
Champagner	670 µg/L
Rotweinessig	4 000 µg/L

©Maintz et al. DÄB 2006; 103: A3477-83

15

## Nahrungsmittel / Additiva mit potenziell histaminfreisetzender Wirkung (Auswahl)

- Pflanzlich
  - Zitrusfrüchte
  - Papaya
  - Erdbeeren
  - Ananas
  - Nüsse
  - Tomaten
  - Spinat
  - Schokolade
- Tierisch
  - Fisch
  - Schalentiere
  - Schwein
  - Eiweiß
- Andere
  - Additiva
  - Lakritz
  - Gewürze

©Maintz et al. DÄB 2006; 103: A3477-83

16



## Medikamente / Alkohol: DAO- / HNMT - Inhibition

Substanz	DAO-Inhibition	HNMT-Inhibition
Antiarrhythmika	Chinidin, Propafenon	
Antibiotika	Ampicillin, Clavulansäure Chloroquin, Cefuroxim Isoniazid, Paromomycin Metronidazol	Chloroquin, Metronidazol
Antidepressiva	Amtryptilin	
Antemetika	Metoclopramid	
Alkohol	Azetalddehyd	
Benzodiazepine	Diazepam	
Calcium- antagonisten	Verapamil	
Diuretika	Furosemid	
Histamin-2- Antagonisten	Cimetidin	
Mukolytika	Azetylcystein, Ambroxol	
Muskel- Relaxantien		Pancuronium, Suxamethonium
Neuroleptika	Haloperidol	
Schmerzmittel	Melamizol	

©Weidenhiller et al. Z Gastroenterol 2012; 50: 1302-9

17

## DAO – Inhibition: weitere Beispiele

- Chronische Entzündung intestinale Mukosa

Wantke et al. Allergy Proc 1994; 15: 27-32

Sattler et al. J Neuronal Transm Suppl 1990; 32: 291-314

Weidenhiller et al. Z Gastroenterol 2012; 50: 1302-9

18

## Histaminintoleranz: Diagnostische Verfahren (Auswahl)

19

## Diaminoxidase-Aktivität im Serum?

### **Diagnosestellung Histaminintoleranz fraglich**

Kleine-Tebbe et al. Bundesgesundheitsbl 2016; 59: 705-22

Schwelberger et al. J Neural Transm 2013; 120: 1019-26

Kofler et al. Allergologie 2009; 32: 105-9

Töndury et al. Allergologie 2008; 31: 350-6

Böttcher et al. HNO 2008; 56: 776-83

20

## Histamin-50-Prick-Test?

21

## Histamin-50-Prick-Test

- Hinweis für Abbaustörung des Histamins in der Haut

Reese et al. Allergo J Int 2017; 26: 72-9

22

## Histamin-50-Prick-Test

- Keine Aussage, ob **oral** aufgenommenes Histamin verlangsamt abgebaut wird

Reese et al. Allergo J Int 2017; 26: 72-9

23

## Histamin im Stuhl?

24

## Hintergrund

Intestinale Mikroorganismen (wie Laktobazillen) können zum Teil grosse Mengen von Histamin sezernieren

➤ Klinische Bedeutung von als pathologisch eingeschätzten hohen Histaminwerten im Stuhl fraglich

Reese et al. Allergo J Int 2017; 26: 72-9

25

Histaminkonzentration im Plasma?

26

## Histaminkonzentration im Plasma

- Bedeutung der Bestimmung für die Diagnosestellung  
Histaminintoleranz fraglich

Reese et al. Allergo J Int 2017; 26: 72-9

27

## Methylhistamin im Urin?

28

## Methylhistamin im Urin?

- Abhängigkeit der Methylhistaminwerte im Urin vom Gehalt an Histamin sowie an Protein in der Nahrung
- **Anstieg** bei eiweissreicher, **histaminarmer** Kost

Reese et al. Allergo J Int 2017; 26: 72-9

Keyzer et al. Agents Actions 1984; 15: 189-94

29

## Methylhistamin im Urin?

- Abhängigkeit der Methylhistaminwerte im Urin vom Gehalt an Histamin sowie an Protein in der Nahrung
- Anstieg bei eiweissreicher, histaminarmer Kost
- **Für die Diagnosestellung einer Histaminintoleranz kritisch zu hinterfragen**

Reese et al. Allergo J Int 2017; 26: 72-9

Keyzer et al. Agents Actions 1984; 15: 189-94

30

Analyse von Einzelnukleotid-  
Polymorphismen des  
Diaminoxidase-Gens?

31

Fragestellung:  
Typische Genpolymorphismen des DAO-  
Gens bei Patienten mit  
Histaminintoleranz?

32



Total N=484  
Klinischer Verdacht auf  
Histaminunverträglichkeit N=285  
Kontrollen N=199

Maintz et al. Allergy 2011; 66: 893-902

33

Ergebnisse I  
DAO-Aktivität im Serum war signifikant  
assoziiert mit 7 single nucleotide  
polymorphisms innerhalb des DAO-  
Gens  
DAO-Genvarianten beeinflussen deutlich  
DAO-Expression und DAO-Aktivität

Maintz et al. Allergy 2011; 66: 893-902

34

**Ergebnis II**  
**Nachweis von single nucleotide  
polymorphisms innerhalb des DAO-  
Gens erlauben keine Identifizierung von  
Personen mit Histaminintoleranz-  
Verdacht**

Maintz et al. Allergy 2011; 66: 893-902

35

?

36

## 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 REESE<sup>1</sup>, BARBARA BALLMER-WEBER<sup>2</sup>, KRISTEN BEYER<sup>3</sup>, THOMAS FUCHS<sup>4</sup>, JÖRG KLEINE-TEBBE<sup>5</sup>, LUDGER KLIMKE<sup>6</sup>, UTE LEPP<sup>7</sup>,  
BODO NIGGEMANN<sup>8</sup>, JOACHIM SALOGA<sup>9</sup>, CHRISTIANE SCHAFER<sup>9</sup>, THOMAS WERFEL<sup>10</sup>, TORSTEN ZUBERBIER<sup>11</sup>, MARGITTA WORM<sup>11</sup>

©Allergo J Int 2017; 26: 72-9

37

### Vorschlag für Histaminintoleranz – Abklärung I

- ✓ Anamnese
- ✓ Körperliche Untersuchung
- ✓ Differenzialdiagnosen
- ✓ Histamin-arme Diät
- ✓ Symptomtagebuch
- DAO / Histamin (Serum / Plasma /  
Urin / Stuhl)

Reese et al. Allergo J Int 2017; 26: 72-9

38

## Vorschlag für Histaminintoleranz – Abklärung II

### Keine Verbesserung unter Histamin- armer Diät

#### ➤ Vertiefte Abklärung

- Gastroenterologie
- Neurologie
- Endokrinologie
- Psychosomatik u.a.

Reese et al. Allergo J Int 2017; 26: 72-9

39

## Histaminintoleranz - DD

Symptome	Differenzialdiagnose(n)
Flush*	neuroendokrine Tumoren
Juckreiz*	Urtikaria, Pruritus sine materia, Prurigo
Übelkeit/Erbrechen*	Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni
Diarrhö und abdominale Schmerzen*	chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Kohlenhydratverwertungsstörungen (Laktose-Intoleranz, 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.*

(C)Reese et al. Allergo J Int 2017; 26: 72-9

40

Vorschlag für Histaminintoleranz –  
Abklärung III

**Verbesserung unter Histamin-armer Diät**

- Titrierter, Nocebo-kontrollierter,  
doppelblinder oraler Provokationstest mit  
Histamin-Lösung  
0,5 mg / 0,75 mg / 1,00 mg / kg KG

Reese et al. Allergo J Int 2017; 26: 72-9

41

Histaminintoleranz - Therapie

- Histamin-arme Diät
- H1-Blocker (Cetirizin, Fexofenadin,  
u.a.)
- H2-Blocker (Ranitidin)

Reese et al. Allergo J Int 2017; 26: 72-9

42



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit  
Hochgebirgsklinik Davos  
[matthias.moehrenschlager@hgk.ch](mailto:matthias.moehrenschlager@hgk.ch)