



Antihistaminika bei Histaminunverträglichkeit?

Antihistamines in Histamine Intolerance?

Anna Vögele

Frage

Profitiert eine Patientin mit Histaminunverträglichkeit von einer Einnahme von oralen Antihistaminika?

Antwort

Ein Nutzen von oral eingenommenen Antihistaminika bei vermuteter Histaminunverträglichkeit ist durch die derzeit verfügbare wissenschaftliche Evidenz nicht belegt. Aus dem Wirkmechanismus der Medikamente und einzelnen unkontrollierten Beobachtungsstudien ergibt sich jedoch, dass sie zur Behandlung einzelner Symptome der Histaminunverträglichkeit geeignet sein könnten – zumindest im Rahmen akuter Belastungen (massive Diätfehler, z.B. bei Feierlichkeiten, Rotweinkonsum oder Scombroidvergiftung¹). Es erscheint daher gerechtfertigt, Patienten mit einer vermuteten Histaminunverträglichkeit versuchsweise über einen definierten Zeitraum mit Histaminrezeptor-Typ-1-(H1-) und Histaminrezeptor-Typ-2-(H2-)Blockern der zweiten oder dritten Generationen zu behandeln, um zu überprüfen, ob sich das Beschwerdebild verändert.

Question

Does a patient affected from histamine intolerance benefit from oral intake of antihistamines?

Answer

Effectiveness of oral intake of antihistamines in patients with suspected histamine intolerance can not be proven by the currently available scientific evidence. According to the mechanism of action of antihistamines, they could be effective in the treatment of specific symptoms of histamine intolerance – at least in the context of acute events (massive dietary errors, e.g. at festivities, after red wine consumption or in case of scombroid poisoning²). Depending on the clinical symptoms, it could be attempted to treat patients with suspected histamine intolerance for a determined period of time with histamine receptor type 1 (H1) and histamine receptor type 2 (H2) blockers of the second or third generation to check whether the clinical picture changes.

Hintergrund

Unter Histaminunverträglichkeit versteht man im Allgemeinen eine Unverträglichkeit von Histamin, welches durch die Nahrung aufgenommen wird. Die Symptome sind sehr vielfältig und reichen von klassischen Symptomen wie zum Beispiel plötzlichen Hautrötungen (Flush-Symptomatik), Juckreiz, Übelkeit, Diarrhoe, Kopfschmerzen und abdominalen Schmerzen bis hin zu respiratorisch kardiovaskulären Symptomen wie Blutdruckabfall, Tachykardie oder Schwindel [1–3]. Laut Schätzungen sind 1–2 % der Bevölkerung von Histaminunverträglichkeit betroffen, wobei die Dunkelziffer um einiges höher zu liegen scheint [1]. Histamin ist ein biogenes Amin und kommt endogen vor-

wiegend in Mastzellen und Basophilen vor. Es ist einer der wichtigsten Mediatoren von Immunglobulin(Ig)E- und nicht-IgE-vermittelten klinischen Reaktionen. Der Pathomechanismus der Histaminunverträglichkeit ist bislang nur unzureichend erklärt. Postuliert wird ein Mangel der histaminabbauenden Enzyme Diaminoxidase (DAO) und/oder Histamin-N-Methyltransferase (HNMT) bzw. ein Missverhältnis zwischen Zufuhr und Abbau des Histamins [2].

Wir wollen im Folgenden nun der Frage nachgehen, ob orale Antihistaminika, die verschiedene Histaminrezeptoren im Körper blockieren oder antagonisieren, Patienten mit Histaminunverträglichkeit einen Nutzen bringen können.

Suchbegriffe

- Leitlinien und sekundäre Datenbanken: histamin* OR intolerance
- PubMed: histamine intolerance [TIAB] AND antihistamine*

Ergebnisse

Leitlinien

In der Leitlinien-Datenbank der AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften) wird auf die aktuelle Leitlinie zum *Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin* verwiesen [4]. Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie

EBM-Team der SAKAM (Südtiroler Akademie für Familienmedizin), Bozen

¹ Vergiftung durch verdorbenen Fisch, Scombridae = z.B. Thunfisch oder Makrele. Poisoning resulting from eating spoiled (decayed) fish, scombridae = e.g. tuna or mackerel.

und klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA) 2017 herausgegeben. In dieser Leitlinie wird festgehalten, dass es als pragmatisches Vorgehen denkbar sei, Patienten mit einer vermuteten Histaminunverträglichkeit über einen definierten Zeitraum mit Histaminrezeptor-Typ-1-(H1-) und Histaminrezeptor-Typ-2-(H2-)Blockern zu behandeln, um zu überprüfen, ob sich das Beschwerdebild verändert. Doppelblinde placebokontrollierte prospektive Studien zur Wirksamkeit von H1-/H2-Rezeptorblockern bei einer Unverträglichkeit von exogenem Histamin liegen jedoch nicht vor. Die Autoren schreiben, dass es sich aus dem Wirkmechanismus der Medikamente ergebe, 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 Scombroidvergiftung²) [5–7].

In den folgenden Datenbanken fanden sich keine Leitlinien zum Thema: SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida, ISS), NVL (Nationale Versorgungsleitlinien), DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), NICE (National Institute for Health and Care Excellence, London), NZGG (New Zealand Guidelines Group), NHMRC (National Health and Medical Research Council Australia), NCG (National Guideline Clearinghouse; Rockville, USA), CMA Infobase (Canadian Medical Association).

Sekundäre Datenbanken

In den finnischen EBM-Guidelines (*The Finnish Medical Society Duodecim*) findet sich eine Leitlinie mit dem Titel *Food allergy and hypersensitivity in children* von 2017 [8]. In dieser wird eine Unverträglichkeit auf biogene Amine bzw. Histamin in Nahrungsmitteln angeführt. Antihistaminika als Behandlungsmaßnahme werden jedoch nur bei allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel in der Akutbehandlung empfohlen.

In UpToDate findet sich eine Arbeit mit dem Titel *Food intolerance and food allergy in adults: An overview* von 2017, in

der die Histaminintoleranz unter den „nicht bewiesenen Nahrungsmittelintoleranzen“ geführt wird, spricht unter Nahrungsmittelintoleranzen, die nicht ausreichend durch wissenschaftliche Evidenz untermauert bzw. begründet sind. Es heißt weiter, dass es sinnvoll wäre, Studien durchzuführen zu nicht-sedierenden H1- und H2-Antihistaminika bei gastrointestinalen Symptomen bei Patienten, die eventuell unter Histaminunverträglichkeit leiden. Es werden aber keine Studien zu dieser Thematik erwähnt oder identifiziert.

In der Cochrane Database of Systematic Reviews, der Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), in Clinical Evidence und der CDR Database (Centre for Reviews and Dissemination, University of York, Institute for Health Research, NHS) fanden sich keine Arbeiten zum Thema.

Primäre Datenbank: PubMed

In PubMed ergab die Suche mit dem o.g. Suchbegriff fünf Treffer. Keiner davon war eine systematische Übersichtsarbeit oder randomisiert kontrollierte Studie. Zwei Arbeiten bezogen sich nicht auf unser Thema. Die drei verbleibenden werden im Folgenden behandelt [2, 9, 10].

In einem Übersichtsartikel (Review) mit dem Titel *Histamine and histamine intolerance* von 2007 [2] schreiben die Autoren Folgendes: „Die Einnahme von histaminreichen Nahrungsmitteln, Alkohol oder Medikamenten, die Histamin freisetzen oder die DAO hemmen, können bei Patienten mit Histaminunverträglichkeit Kopfschmerzen, Diarrhoe, rhinokonjunktivale Symptome, Asthma, Hypotension, Arrhythmien, Urticaria, Pruritus, Flush-Symptomatik und andere Beschwerden auslösen. Diese Symptome können durch eine histaminfreie Diät vermindert oder durch die Einnahme von Antihistaminika eliminiert werden.“ Sie schreiben weiter, dass bei einer strikt eingehaltenen histaminfreien Diät die Einnahme von Antihistaminika keine weiteren Vorteile bringe.

Unter den einzelnen Kapiteln wird noch einmal:

- die Besserung von Kopfschmerzen durch Antihistaminika erwähnt.
- Diese Aussage stützen die Autoren auf eine Studie von Krabbe und Ole-

sen aus dem Jahr 1980 [11], in welcher drei Patientengruppen Histamin i.v. zur Provokation von Kopfschmerzen verabreicht wurde: erste Gruppe 13 Patienten ohne Kopfschmerzen, zweite Gruppe zehn Patienten mit chronischem Spannungskopfschmerz, dritte Gruppe 25 Migränepatienten. In der ersten Gruppe entwickelte keiner der Patienten Kopfschmerzen, in der zweiten Gruppe entwickelten alle Teilnehmer pulsierende Kopfschmerzen und in der dritten Gruppe entwickelten 13 Patienten schwere, 9 Patienten mäßige und 2 Patienten milde pulsierende Kopfschmerzen. Eine Injektion mit dem H1-Blocker Mepyramin beendete die Kopfschmerzen laut den Autoren sofort („almost immediately“). Der H2-Blocker Cimetidin war weniger effektiv, schnitt jedoch deutlich besser ab als Placebo. Zu dieser Arbeit ist zu sagen, dass es sich bei den beiden verwendeten Wirkstoffen um Antihistaminika der ersten Generation handelt, deren Gebrauch aufgrund starker Nebenwirkungen heute obsolet geworden ist.

- die Besserung nach Antihistaminikagabe von Flush-Symptomatik, Kopfschmerz, Niesen, Asthmaanfällen und anderen anaphylaktoiden Reaktionen, die durch Rotweinkonsum hervorgerufen werden, erwähnt. Die Autoren verweisen hier auf drei Arbeiten der Autoren Wantke, Götz und Jarisch (bei der letzten hier angeführten Arbeit war Götz nicht beteiligt):

– In einer unkontrollierten Beobachtungsstudie aus dem Jahr 1993 [12] wurde eine histaminfreie Diät als Intervention an Patienten mit Histaminunverträglichkeit untersucht. Die Symptome, die bei sechs Teilnehmerinnen nach Diätfehlern auftraten, waren durch Gabe der Antihistaminika Terfenadin und Loratadin reversibel.

– In einer Interventionsstudie aus dem Jahr 1994 [13] wurden 22 Patienten, welche nach Rotweinkonsum erhöhte Plasma-Histaminwerte aufwiesen und Symptomatik entwickelten, nach einer Prämedikation mit dem Antihistaminikum Terfenadin einer neuerlichen Rotweinprovokation unterzogen. Laut den Autoren eliminierte die Terfenadin-Gabe bei 10

von 12 Patienten die Symptome mit statistischer Signifikanz ($p < 0,05$).

– In einer Übersichtsarbeit von 1996 [9] wird eine Therapie mit Antihistaminika bei Kopfschmerzen, die bei Patienten mit Histaminunverträglichkeit nach Rotweinkonsum auftreten, empfohlen. Neben einer histaminfreien Diät wird auch die Einnahme von einem H1-Antihistaminikum für 14 Tage empfohlen. Ob sich diese Aussage auf wissenschaftliche Erkenntnisse/Literatur stützt, ist nicht klar.

In einem Übersichtsartikel von Götz aus dem Jahr 1996 [10] wird beschrieben, dass die Diagnosestellung der Histaminunverträglichkeit klinisch durch das Vorhandensein von chronischen Kopfschmerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Flush-Symptomatik, Urticaria, asthmaähnlichen Symptomen, Rhinitis u.a. erfolgt. Histaminarme Nahrungsmittel und bei Be-

darf zusätzlich H1-Antihistaminika seien effiziente Maßnahmen bei Histaminunverträglichkeit. Auch bei dieser Aussage ist unklar, ob und ggf. auf welcher Art wissenschaftlicher Literatur sie basiert.

Kommentar

Die wissenschaftliche Evidenz zum Thema Histaminunverträglichkeit ist allgemein sehr spärlich. Noch spärlicher finden sich wissenschaftliche Artikel zu einer eventuellen Behandlung von Histaminunverträglichkeit mit Antihistaminika, doppelblinde placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit von H1-/H2-Rezeptorblockern zur Linderung der Symptomatik fehlen gänzlich. Die wenigen vorhandenen Studien sind Beobachtungsstudien und Interventionsstudien ohne Kontrollgruppe. In den vorhandenen Übersichtsartikeln werden Expertenmeinungen geäußert, von denen

nicht klar ist, ob und ggf. auf welcher Art von Studienevidenz sie begründet sind.

Aus dem Wirkmechanismus der Medikamente ergibt sich jedoch, dass sie zur Behandlung einzelner Symptome der Histaminunverträglichkeit geeignet sein könnten (z.B. Flush durch H1-Blocker oder Übelkeit/Erbrechen durch H2-Blocker) – zumindest im Rahmen akuter Belastungen (massive Diätfehler, z.B. bei Feierlichkeiten, Rotweinkonsum oder Scombroidvergiftung!). In Anbetracht weitgehend fehlender Studienevidenz erscheint also ein Therapieversuch gerechtfertigt. In diesem Sinne ist es denkbar, Patienten mit einer vermuteten Histaminunverträglichkeit über einen definierten Zeitraum versuchsweise mit Histaminrezeptor-Typ-1-(H1-) und Histaminrezeptor-Typ-2-(H2-)Blockern der zweiten oder dritten Generationen zu behandeln, um zu überprüfen, ob sich das Beschwerdebild verändert.

Literatur

- Jarisch R (Hrsg.). Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2004
- Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1185–96
- 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
- Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine: guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Association of Allergologists (AeDA), and the Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI). *Allergo J Int* 2017; 26: 72–9
- Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, Roberts LJ. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. *N Engl J Med* 1991; 324: 716–20
- Steinbrecher I, Jarisch R. Histamin und Kopfschmerz. *Allergologie* 2005; 28: 85–91
- 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
- Kuitunen M. Food allergy and hypersensitivity in children. *Evidence-Based Medicine Guidelines (EBM Guidelines)*. Duodecim Medical Publications: Helsinki; 2017. Article ID: ebm00299 (031.042). Verfügbar unter www.ebm-guidelines.com (letzter Zugriff am 17.01.2018)
- Jarisch R, Wantke F. Wine and headache. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110: 7–12
- Götz M. [Pseudo-allergies are due to histamine intolerance]. *Wien Med Wochenschr* 1996; 146: 426–30
- Krabbe AA, Olesen J. Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine. *Clinical results and receptor mechanisms*. *Pain* 1980; 8: 253–9
- Wantke F, Götz M, Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 982–5
- Wantke F, Götz M, Jarisch R. The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Allergy Proc* 1994; 15: 27–32



Ständig aktualisierte Veranstaltungstermine von den „Tagen der Allgemeinmedizin“ finden Sie unter

www.tag-der-allgemeinmedizin.de