

S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und des ÄDA, Version 4-2008

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe

Reese T, Zuberbier B, Bunselmeyer S, Erdmann M, Henzgen T, Fuchs L, Jäger J, Kleine-Tebbe U, Lepp B, Niggemann M, Raithel J, Saloga S, Vieths T, Werfel T:

Zusammenfassung

Die chronische Urtikaria, das rezidivierende Angioödem und das nicht-allergische Asthma werden mit pseudoallergischen Reaktionen auf Nahrungsmittelinhaltsstoffe in Verbindung gebracht. Für die atopische Dermatitis und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (GIT) ist dieser Zusammenhang umstritten. Pseudoallergische Reaktionen werden durch Zusatzstoffe, aber auch durch natürliche Nahrungsmittelinhaltsstoffe ausgelöst. Ein veränderter Histaminmetabolismus ist möglicherweise mit dem Krankheitsbild der Pseudoallergie assoziiert.

Eine akute Urtikaria bzw. eine kurze Episode von Angioödemem stellen keine Indikation für ein aufwendiges diagnostisches Vorgehen dar. Nach ergebnisloser Basisdiagnostik bei chronischer Urtikaria kann die Durchführung einer pseudoallergenarmen Diät erwogen werden. Haut- und Bluttests stellen bei pseudoallergischen Pathomechanismen keine objektiven diagnostischen Parameter dar. Unter pseudoallergenarmer Diät sollte eine Dokumentation des Schweregrades erfolgen.

Eine orale Provokation mit Zusatzstoffen führt nur in Einzelfällen zu reproduzierbaren Symptomen. Deshalb wird nach positivem Verlauf der pseudoallergenarmen Diät eine pseudoallergenreiche „Supermahlzeit“ exponiert. Nach positiver Reaktion auf die „Supermahlzeit“ erfolgt die Provokation mit Zusatzstoffen in der Regel als Sammelexposition. Bei vorbekanntem Asthma bronchiale oder bei anaphylaktoiden

Reaktionen ist allerdings eine Testung der Einzelsubstanzen mit „einschleichender“ Dosierung erforderlich.

Der Verdacht auf eine Histaminintoleranz kann über eine Exposition mit Histamindihydrochlorid erhärtet werden. Für Expositionen bei Symptomen im Bereich der Atemwege sollten inhalative Provokationen erwogen werden. Die Objektivierung der Symptome ist gerade bei Erkrankungen im Bereich des GIT erforderlich und sollte möglichst über eine DBPCFC erfolgen.

Einleitung

Pseudoallergische Reaktionen sind als klinische Reaktionen definiert, die in der Symptomatik allergischen Reaktionen gleichen, ohne dass immunologische Sensibilisierungsphänomene nachgewiesen werden können. Neben nicht-steroidalen Antiphlogistika, Muskelrelaxantien und Röntgenkontrastmitteln gelten insbesondere auch Nahrungsmittelinhaltsstoffe als Pseudoallergene, die bei entsprechend empfindlichen Individuen Beschwerden auslösen können. Pseudoallergische Reaktionen auf Nahrungsmittelinhaltsstoffe sind für folgende Krankheitsbilder beschrieben: chronische Urtikaria, rezidivierendes Angioödem und nicht-allergisches Asthma bronchiale (intrinsisches Asthma). Auch für die atopische Dermatitis gibt es Hinweise, dass Pseudoallergene die Symptomatik bei einzelnen Patienten verschlechtern können. Ob es sich bei diesen Beobachtungen immer um einen pseudoallergischen Pathomechanismus handelt, ist umstritten (Werfel et al., 2002; Worm et al., 2000a). Insofern können für dieses Krankheitsbild, für das erheblicher Forschungsbedarf besteht, bislang noch keine allgemeinen Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen gegeben werden. Darüber hinaus sind Kasuistiken und Studien mit niedrigen Patientenzahlen zu anderen Krankheitsbildern u. a. im Bereich des Magen-Darm-Traktes (z. B. Morbus Crohn) im Zusammenhang mit pseudoallergischen Reaktionen publiziert (Pearson et al., 1993; Raithel et al., 2005; Worm et al. 2000b).

Die chronische Urtikaria, das rezidivierende Angioödem und das nicht-allergische Asthma werden mit pseudoallergischen Reaktionen auf Nahrungsmittelinhaltsstoffe in Verbindung gebracht. Für die atopische Dermatitis und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes ist dieser Zusammenhang umstritten

Das folgende Positionspapier befasst sich in erster Linie mit dem Vorgehen bei Verdacht auf pseudoallergische Reaktionen durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe bei chronischer Urtikaria. Bei diesem Krankheitsbild wird bislang eine Pseudoallergie relativ häufig als möglicher Triggerfaktor vermutet. Da bislang keine Ergebnisse aus größer angelegten kontrollierten Studien im Sinne der Evidenz-basierten-Medizin vorliegen, werden nicht standardisierte und zum Teil zeitaufwendige diagnostische Verfahren individuell durchgeführt. Allerdings kann auf diese Weise nur selten ein spezifisches Pseudoallergen als relevanter Triggerfaktor identifiziert werden. Die vorliegende Leitlinie schlägt ein vereinfachtes Vorgehen vor, wie es sich in einigen

Institutionen durchgesetzt hat. Für die Durchführung nach dem vorgeschlagenen Schema sprechen vor allen Dingen praktische Gründe, allerdings steht auch für dieses vorgeschlagene Vorgehen eine kontrollierte klinische Studie aus.

Angaben zur Häufigkeit klinisch relevanter pseudoallergischer Reaktionen gegenüber Nahrungsmittelinhaltsstoffen sind rar. Selbst für die chronische Urtikaria, die am häufigsten mit diesen Reaktionen in Verbindung gebracht wird, variieren die Prävalenzzahlen von unter 1% bis über 50% erheblich (Czech et al., 1996, Henz et al., 1996; Metcalfe et al., 1996; Simon und Stevenson, 1993; Wedi und Kapp, 1998; Zuberbier et al., 1995). Orale Provokationen mit Zusatzstoffen, die lange als Hauptauslöser pseudoallergischer Reaktionen gesehen wurden, führen nur bei der Minderheit der Patienten, deren Symptome sich unter Eliminationsdiät gebessert haben, zu Reaktionen (Ehlers et al., 1996; Metcalfe et al., 1996; Simon und Stevenson, 1993). Doch selbst eine pseudoallergenreiche Provokationskost (s. h.), die neben Zusatzstoffen auch natürliche Nahrungsmittel als Auslöser mitberücksichtigt, löst nur bei einem Teil der Diätansprecher die Symptomatik wieder aus. Diese Beobachtung spricht für die Einleitung einer Heilung durch eine Diät, die bekannte Auslöser für einen begrenzten Zeitraum meidet. Die Berechtigung des Einsatzes einer pseudoallergenarmen Diät wird auch durch die Beobachtungen einer Untersuchung an Patienten mit chronischer Urtikaria unterstützt: insbesondere Patienten mit einer erhöhten gastro-duodenalen Permeabilität profitierten von der Diät. Die Durchlässigkeit der Magenschleimhaut normalisierte sich bei den Patienten, die von der Diät klinisch profitierten, während der drei- bis vierwöchigen Diätphase (Bühner et al., 2004).

Pseudoallergische Reaktionen werden durch Zusatzstoffe, aber auch durch natürliche Nahrungsmittelinhaltsstoffe ausgelöst.

Die Liste der in der klinischen Praxis zur Diagnostik eingesetzten Pseudoallergene beruht zu einem gewissen Teil auf kasuistischen Beobachtungen von dokumentierten Überempfindlichkeitsreaktionen (Simon und Stevenson, 1993). Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass sich das Spektrum der eingesetzten Zusatzstoffe in den letzten Jahren erheblich geändert hat, ist es jedoch nicht auszuschließen, dass klinisch relevante Nahrungsmittelbestandteile in den üblichen diagnostischen Protokollen fehlen bzw. nicht-relevante Zusatzstoffe nach wie vor getestet werden. Gerade aufgrund dieser Unsicherheit ist zu fordern, dass für die Einschätzung der klinischen Relevanz von Pseudoallergenen ein einheitliches Vorgehen bei der Abklärung von Reaktionen auf Nahrungsmittelinhaltsstoffe in der Praxis gewährleistet ist, und dieses Vorgehen regelmäßig dem aktuellen Kenntnisstand angepasst wird. In der folgenden Leitlinie der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der DGAKI (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie) und der oben aufgeführten Institutionen werden daher die diagnostische Leitlinien für das Vorgehen bei Verdacht auf Pseudo-Allergie gegen Nahrungsmittelinhaltsstoffe aktualisiert, die hinsichtlich des Pseudoallergenspektrums auch weiterhin in regelmäßigen Abständen auf den neusten Stand gebracht werden sollen.

Stellenwert von in-vitro- und in-vivo-Tests

Anders als bei IgE-vermittelten Reaktionen auf Nahrungsmittel, bei denen In-vitro-Tests und Hauttests einen festen Stellenwert in der Diagnostik vor der Durchführung von oralen Provokationstests haben (Kleine-Tebbe et al., 2001; Niggemann et al.,

2005), stehen für pseudoallergische Reaktionen derzeit keine zuverlässigen Labor- oder Hauttests zur Verfügung.

Andere Untersuchungen konnten zeigen, dass der Anteil von Patienten mit einem veränderten Histaminmetabolismus bei den oben beschriebenen Krankheitsbildern erhöht ist (Kanny et al., 1993 und 1996; Lessof et al., 1990; Götz, 1996). Diese Beobachtungen könnten erklären, warum eine Kost, die arm an biogenen Aminen ist, sich vorteilhaft auf die Symptomatik einiger Patienten auswirkt.

Hauttests (Reibtests, Pricktests, ggf. Intrakutantests) können auf eine IgE-vermittelte Reaktion hinweisen. Derartige Reaktionen sind äußerst selten, z.B. auf Parabene (Nagel et al.; 1977) oder Sulfite (Ring et al, 1987; Simon 1993 und 1986) beschrieben worden. Hauttests sind bei anamnestisch gefährlicher Symptomatik (d.h. schwere Atemwegsobstruktion, schweres Quincke-Ödem, anaphylaktische Reaktionen) aus Sicherheitsgründen zu erwägen. Sie bleiben aber bei pseudoallergischen Reaktionen in der Regel negativ und sind somit für die Diagnostik im engeren Sinne nicht hilfreich, sodass zur Identifikation eventueller Auslöser immer eine Eliminationsdiät und orale Provokationen durchgeführt werden müssen.

Es gibt keine zuverlässigen Haut- und Bluttests als objektive diagnostische Parameter.

Dabei ist grundsätzlich die gezielte Untersuchung eines oder weniger Inhaltsstoffe bei spezifischem Verdacht auf eine Unverträglichkeit z.B. Tartrazin-Intoleranz in Assoziation einer vorbekannten Acetylsalicylsäure-Intoleranz (Idiosynkrasie) (Haustein und Ziegler, 1988; Simon und Stevenson, 1993) oder gezielte Provokation nach positivem Hauttest von der eher ungezielten Suche bei chronischen Beschwerden (in der Regel chronische Urtikaria oder chronisch rezidivierende Quincke-Ödeme) zu unterscheiden, die im folgenden Text zunächst besprochen wird.

Eliminationsdiäten bei chronischer Urtikaria und rezidivierenden Angioödemem

Die akute Urtikaria (d.h. Beschwerden < 6 Wochen) oder eine kurze Episode von Angioödemem stellen keine Indikation für das im Folgenden besprochene Vorgehen dar. Bei der chronischen Urtikaria bzw. bei über einen längeren Zeitraum als 6 Wochen auftretenden, rezidivierenden Angioödemem sollten zunächst andere Ursachen bzw. Triggerfaktoren mit den in der DDG Leitlinie Urtikaria (Zuberbier et al., 2003) bzw. in den europäischen EAACI/GA²LEN Leitlinien (Zuberbier et al., 2005a und b) zusammengefassten diagnostischen Maßnahmen ausgeschlossen werden. Physikalische Urtikaria-Formen inkl. der Urtikaria factitia und Allergien vom Soforttyp sind dabei ebenso wie infektiologische Triggerfaktoren im Vorfeld auszuschließen.

Eine akute Urtikaria bzw. eine kurze Episode von Angioödemem stellen keine Indikation für ein aufwendiges diagnostisches Vorgehen. Nach ergebnisloser Basisdiagnostik bei chronischer Urtikaria kann die Durchführung einer pseudoallergenarmen Diät erwogen werden.

Bei negativem Ausgang der mikrobiologischen Diagnostik ist eine anschließende, mindestens vierwöchige pseudoallergenarme Kost (**Tab. 1**) zu empfehlen. Sollte sich hierunter keine Besserung der Beschwerden einstellen, ist ggf. die Durchführung einer strengeren oligoallergenen Basisdiät (vergl. Tabelle 3) über weitere 5–7 bis Tage zu empfehlen, wie für IgE-vermittelte Reaktionen vorgeschlagen (Niggemann et al., 2006), zu erwägen. Darüber hinaus können in Einzelfällen symptombezogene Spezialuntersuchungen an spezialisierten Zentren (inkl. hypoallergene Flüssigkost (Pearson et al., 1993)) notwendig sein.

Die Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der DGAKI schließt sich in der Bewertung der pseudoallergenarmen Diät als diagnostisches Mittel dem Positionspapier der Arbeitsgruppe „Diätetik in der Allergologie“ der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE AG „Diätetik in der Allergologie, 2004) an:

Darin heißt es, dass „eine Eliminationsdiät, bestehend aus naturbelassenen und selbst zubereiteten Lebensmitteln ein kostengünstiges diagnostisches Mittel“ sei, „um natürliche Pseudoallergene und Lebensmittelzusatzstoffe als Auslöser oder Triggerfaktoren bei der chronischen Urtikaria auszuschließen.“ Es wären „für eine Dauer von vier Wochen, keine ernährungsphysiologischen Defizite zu befürchten, da die pseudoallergenarme Diät alle Makro- und Mikronährstoffe in ausreichenden Mengen enthält, sofern das fehlende Obst durch einen deutlich höheren Gemüseverzehr ausgeglichen wird.“

Eine Kartoffel-Reis-Diät kann in schwierigen Fällen über einen begrenzten Zeitraum von einigen Tagen durchgeführt werden. Bei chronischer Urtikaria sind mögliche Diäterfolge allerdings in der Regel erst nach längerer Zeit, d. h. nach zwei bis drei Wochen zu erwarten. Eine kurzzeitige Kartoffel-Reis-Diät schadet einem ansonsten gesunden Menschen zwar nicht, eine mehrwöchige Diät erniedrigt die Compliance allerdings erheblich.

Tab. 1: Beispiel einer pseudoallergenarmen Diät (modifiziert nach Zuberbier, 1995)

Generell verboten: Alle Nahrungsmittel, die Aromastoffe, Konservierungsstoffe, Farbstoffe und Antioxidanzien enthalten. Verdacht besteht bei allen industriell verarbeiteten Lebensmitteln.		
	Erlaubt	Verboten
Grundnahrungsstoffe	Brot und Brötchen <u>ohne</u> Konservierungsmittel, Grieß, Hirse, Kartoffeln, Reis, Hartweizen- nudeln (ohne Ei), Reiswaffeln (nur aus Reis und Salz!)	alle übrigen Nahrungsmittel (z.B. Nudelprodukte, Eiernudeln, Kuchen, Pommes frites)
Fette	Butter, Pflanzenöle	alle übrigen Fette (Margarine, Mayonnaise etc.)
Milchprodukte	Frischmilch, frische Sahne (ohne Carrageen), Quark, Naturjoghurt, Frischkäse (ungewürzt), wenig junger	alle übrigen Milchprodukte

	Gouda	
Tierische Nahrungsmittel	Frisches Fleisch, frisches Gehacktes (ungewürzt), Bratenaufschnitt (selbst hergestellt)	alle verarbeiteten tierischen Nahrungsmittel, Eier, Fisch, Schalentiere
Gemüse	Alle Gemüsesorten außer den Verbotenen; erlaubt sind z.B. Salat (gut waschen!), Möhren, Zucchini, Rosenkohl, Weißkohl, Chinakohl, Broccoli, Spargel	Artischocken, Erbsen, Pilze, Rhabarber, Spinat, Tomaten und Tomatenprodukte, Oliven, Paprika
Obst	Keins	alle Obstsorten und Obstprodukte (auch getrocknetes Obst wie Rosinen)
Gewürze	Salz, Zucker, Schnittlauch, Zwiebeln	alle übrigen Gewürze, Knoblauch, Kräuter
Süßigkeiten	Keine	alle Süßigkeiten, auch Kaugummi und Süßstoff
Getränke	Milch, Mineralwasser, Kaffee, schwarzer Tee (unaromatisiert)	alle übrigen Getränke, auch Kräutertees und Alkoholika
Brotbeläge	Honig und die in den vorhergehenden Zeilen genannten Produkte	Alle nicht genannten Brotbeläge

Bei ambulanter Diät ist die Gefahr von Diätfehlern groß. Ideal, aber in der Praxis nicht immer durchführbar, ist eine eingehende Beratung durch eine Ernährungsfachkraft. Auf jeden Fall sollten die verwendeten Lebensmittel vom Patienten täglich in einem Nahrungsmittelprotokoll dokumentiert werden. Während der Diät sollte - soweit wie möglich - jede medikamentöse Symptomsuppression unterbleiben. Allerdings kann erwogen werden, die Compliance des Patienten zu erhöhen, indem der Einsatz von Antihistaminika in den ersten 10-14 Tagen, in denen keine Besserung unter Diät zu erwarten ist, erlaubt bleibt. Danach sollten die Medikamente aber abgesetzt werden, um ein Ansprechen auf die Diät beurteilen zu können.

Während der Diät sollte der Schweregrad der chronischen Urtikaria anhand eines Urtikaria-Scores (siehe Tabelle 2) täglich (d.h. in der Regel vom Patienten selbst) ermittelt und in einem Tagebuch dokumentiert werden. Der Urtikaria-Score berücksichtigt mit der Quaddelzahl einen objektiven und mit der Beurteilung des Juckreizes einen subjektiven Parameter. Angioödeme werden analog (Score von 0-3) bewertet.

Tab. 2: Urtikaria-Score	Ausprägung der Quaddeln 0 : keine Quaddeln 1 : wenige Quaddeln (weniger als 10) 2 : mittlere Ausprägung (mehr als 10 einzelstehende)
--------------------------------	--

	<p>3 : viele Quaddeln (multiple dicht stehende oder konfluierende)</p> <p>Juckreiz</p> <p>0 : kein Juckreiz 1 : wenig Juckreiz 2 : mäßiger Juckreiz 3 : starker Juckreiz</p>
--	--

Die pseudoallergenarme Diät (wie in Tabelle 1 angegeben) führt bei vielen Patienten mit Urtikaria zu einer Besserung von Beschwerden hinsichtlich des Juckreizes und der Ausprägung der Quaddeln (Zuberbier et al., 1995 und 2002). Tritt unter dieser und der danach ggf. über 5 bis 7 Tage durchgeführten oligoallergen Diät (siehe Tabelle 3) keine Besserung des klinischen Bildes ein, ist eine Nahrungsmittel-getriggerte Symptomatik nicht wahrscheinlich, und Provokationstestungen sind nicht sinnvoll.

Tabelle 3: Beispiel für eine oligoallergene Basisdiät (Die einzelnen Bestandteile müssen individuell festgelegt werden und sind frei kombinierbar)

als Getreide: Reis
als Fleisch: Lamm, Pute
als Gemüse: Blumenkohl, Broccoli, Gurke
als Fett: raffiniertes Pflanzenöl, milchfreie Margarine
als Getränke: Mineralwasser, schwarzer Tee
als Gewürze: Salz/Zucker

Orale Provokation ohne Hinweise auf spezifische Auslöser

Ergibt sich unter der pseudoallergenarmen Diät eine deutliche Besserung oder eine komplette Remission der Beschwerden (Gesamt-Score 0), sollte aus Sicherheitsgründen eine stationäre Aufnahme zur oralen Provokationstestung erfolgen. Angioödeme sollten zum Zeitpunkt der Provokation nicht vorliegen. Medikamente, welche die Provokation beeinflussen könnten, wie Antihistaminika und Kortikosteroide müssen ausreichend lange (d.h. Antihistaminika 1 Woche, systemische Steroide 3 Wochen) vor der Testung abgesetzt werden. Da die in der Regel durchgeführten oralen Provokationstestungen mit Nahrungsmitteladditiva, insbesondere Farbstoffen, Benzoaten, Sulfiten und Antioxidanzien nur in seltenen Einzelfällen reproduzierbare positive Reaktionen ergaben, wird eine regelhafte sukzessive Provokation mit diesen Einzelsubstanzen nicht mehr vorgeschlagen.

Eine orale Provokation mit Zusatzstoffen führt bei chronischer Urtikaria nur in Einzelfällen zu reproduzierbaren Symptomen. Deshalb

wird nach positivem Verlauf der pseudoallergenarmen Diät eine zunächst „Supermahlzeit“ exponiert, sofern kein gezielter Verdacht auf eine bestimmte Unverträglichkeit besteht.

Um eine Beteiligung aller in der Literatur als mögliche Triggerfaktoren der chronischen Urtikaria angesehenen Nahrungsmittelinhaltsstoffe (Czech et al., 1996, Metcalfe et al., 1996; Simon und Stevenson, 1993; Wedi et al., 1996, Zuberbier et al., 2002) ausschließen zu können, soll eine Provokation zunächst in Form einer pseudoallergenreichen Provokationskost in Notfallbereitschaft erfolgen. Kommt es nach einem Tag zu keiner Reaktion, wird aufgrund des möglicherweise dosisabhängigen Effekts ein zweiter Provokationstag mit einer pseudoallergenreichen Provokationskost empfohlen. Tabelle 5 ist ein Beispiel für eine derartige „Supermahlzeit“, die Additivarreich sowie reich an biogenen Aminen und natürlichen Aromastoffen ist. Diese Provokationskost kann als „Suchtest“ eingesetzt werden. Selbstverständlich können dabei einzelne Lebensmittel durch andere Additivarreiche Lebensmittel ersetzt werden. Dieses ist insbesondere dann notwendig, wenn gegenüber einem Lebensmittel eine vorbekannte IgE-vermittelte Allergie bereits besteht. Die pseudoallergenreiche Provokationskost ist nicht allergenarm!

Der Patient ist über die Erfolgsaussichten und die Durchführung des bzw. der Tests aufzuklären und muss seine Zustimmung erteilen. Die korrekte Planung und Durchführung des bzw. der Tests ist ärztliche Aufgabe.

Cave: Orale Provokationen mit Pseudoallergenen, können systemische Reaktionen hervorrufen und erfordern eine engmaschige Überwachung über einen Zeitraum über 16 bis 24 Stunden.

Ergibt die Ernährungsanamnese, dass der Speiseplan des Patienten keine oder nur bestimmte Zusatzstoffe enthält, ist eine individuell auf den Patienten ausgerichtete Provokation wünschenswert. Diese sollte sich dann auf die natürlichen Lebensmittel als Auslöser beschränken und nur gezielt die unter Verdacht stehenden Zusatzstoffe testen. Bei ausbleibender klinischer Reaktion wird eine Verlängerung der Provokation mit der pseudoallergenreichen Provokationskost um 2 weitere Tage empfohlen. Bei positiver Reaktion, charakterisiert durch objektivierbare Symptome wie Urtikaria und Angioödem, erfolgt nach symptomatischer Therapie eine erneute Diätphase bis zur Besserung der Symptomatik. Zum Ausschluss von Additiva als Auslöser der beobachteten Reaktionen wird im Anschluss eine Sammelexposition mit den in Tabelle 5 angegebenen Zusatzstoffen vorgeschlagen. Diese Liste muss kontinuierlich im Hinblick auf neue, aber auch auf nicht (mehr) relevante Auslöser aktualisiert werden. Führt die Sammelexposition zu einer positiven Reaktion, erfolgt die schrittweise Aufschlüsselung. Bei klinisch schweren vorangegangenen Reaktionen (z.B. Urtikaria mit ausgeprägten Angioödem) wird eine titrierte Provokation mit Einzelkomponenten anstelle der Sammelexposition empfohlen (s.u.).

Wenn zusätzlich oder unabhängig von einer Urtikaria oder von Angioödem andere Symptome auftreten (respiratorische, anaphylaktoide Symptome), sollten weitere Provokationstests mit definierten Pseudoallergenen in ansteigenden Dosierungen unter Notfallbereitschaft durchgeführt werden.

Bei Verdacht auf Histaminintoleranz ist eine zusätzliche Exposition mit Histaminidihydrochlorid (0,75 mg/kg/KG und 1,5 mg/kg/KG) (Fiedler et al., 2005) - nach

Ausschluss von internistischen Kontraindikationen - unter Notfallbereitschaft zu erwägen. Auch gegenüber Glutamat (4 g) sollte bei entsprechender Indikation isoliert exponiert werden.

Tab. 4: Expositionsprotokoll für die Provokation ohne Hinweise auf spezifische Auslöser am Beispiel der Urtikaria

<p>1. Provokationstag Pseudoallergenreiche Provokationskost, Tag 1 (siehe Tabelle 6)*</p>	<p>Zur Sammelexposition werden folgende (Zusatz-) Stoffe in den angegebenen Mengen in Gelatinekapseln getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Farbstoffmix (E100 Kurkumin, E120 echtes Karmin, E132 Indigokarmin, E141 Cu-Chlorophyll, E172 Eisenoxid, E102 Tartrazin, E104 Chinolingelb, E110 Sunsetgelb, E122 Azorubin, E123 Amaranth, E124 Cochenillerot, E127 Erythrosin, E129 Allurarot, E131 Patentblau, E133 Patentblau, E142 Brilliantsäuregrün, E151 Brilliantschwarz) je 5 mg • Sorbinsäure 1000 mg • Natriumbenzoat, p-Hydroxybenzoesäure je 1000 mg • Kaliumdisulfit 300 mg • Natriumnitrat 100 mg • Natrium-Salicylat 1000 mg • Antioxidanzien (Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT), Propylgallate, Tocopherol, Kaffeesäure) je 50 mg • Süßstoffe (200 mg Aspartam, 100 mg Acesulfam-K, 40 mg Na-Saccharin, 400 mg Cyclamat)
<p>2. Provokationstag Pseudoallergenreiche Provokationskost, Tag 2 (siehe Tabelle 6)</p>	
<p>3. Provokationstag Sammelexposition mit nebenstehenden Inhaltsstoffen (in Kapseln)</p>	
<p>4. Provokationstag identische Anzahl Plazebokapseln (oder umgekehrt)</p>	
<p>* dargestellt ist der zeitliche Optimalfall. Bei positiver Reaktion nach einem Expositionsschritt kann eine erneute Exposition erst bei einer Reduktion des Urtikaria-Scores auf < 3 und fehlendem Angioödem erfolgen. Eine Anpassung des Provokationsprotokolls ist bei gesicherten und vorbekannten Nahrungsmittelpseudoallergien notwendig. Bei vorbekanntem Asthma bronchiale oder anaphylaktoiden Reaktionen ist unbedingt eine einschleichende Dosierung erforderlich.</p>	

Tab.5: Beispiel für eine pseudoallergenreiche Provokationskost (Bunselmeyer et al., 2005) (Bei bekannter Sensibilisierung auf eines der aufgeführten Lebensmittel entfällt dieses)

Tag 1

Frühstück:

Kaffee oder Tee, Süßstofftabletten (mit Cyclamat und Saccharin), Kondensmilch oder Kaffeesahne,

Frucht-Diätjoghurt mit Müslimischung (Getreideflocken, Cornflakes, Mandeln, Haselnüsse, Walnüsse, Cashew Kerne, Erdnüsse, Sonnenblumenkerne, Sesam, Leinsamen Kürbiskerne, Rosinen, Pflaumen (mit Sorbinsäure), geschwefelte Früchte: Aprikosen, Birnen, Pfirsiche, Apfelringe), Orangensaft

Über den Tag verteilt:

6 Erdbeerschaumbonbons (mit Aroma und Farbstoffen), 2 Eisbonbons (mit Aroma), 2 Karamellbonbons (mit Aroma), 1 Erdnussmüsliriegel, 2 Kaugummis Spearmint (mit Süßstoff und Antioxidationsmittel), 30 g Paprika-Chips, 1 Schokoriegel, 1 Sportgetränk (mit Farbstoff und ggf. Konservierungsstoff), 1 Cola-light, 1 Apfel, 1 Banane

Mittagessen:

Pikante Pizza: Hefeteig, Tomatensauce, Oregano, Pfeffer, Salz, Knoblauch, Paprika, Spinat, Thunfisch in Öl, Lachs, Krabben (mit Konservierungs- und Farbstoffen), Oliven (geschwärzt), Emmentaler, Petersilie, 0,5 l Bier (Erwachsene), 0,33l Cola-light (Kinder)

Zwischenmahlzeit:

Kaffee oder Tee, Süßstofftabletten (Cyclamat und Saccharin), Kondensmilch oder Kaffeesahne
3 Schaumwaffeln (mit Farbstoff und Aroma)

Abendessen:

Tee, Süßstoff, 2 Scheiben Saatvollkornbrot (mit Sesam), 2 Scheiben Käse, 2 Portionen Halbfettmargarine (mit Konservierungsstoff), 2 Portion Diät- Marmelade, 1 Thunfischsalat (mit Verdickungsmittel und Aroma)

Tag 2

Frühstück:

Kaffee oder Tee, Süßstofftabletten, Kondensmilch oder Kaffeesahne, 2 Mehrkornbrötchen, Halbfettmargarine, 1 Portion Erdnussbutter, Maasdamer

Über den Tag verteilt:

1 Kinderriegel, 2 Kaugummis Spearmint (mit Süßstoff und Antioxidationsmittel), 10 Fruchtkaubonbons (mit Aroma und Farbstoff), Studentenfutter, 1 Kokosnussriegel, Cola-Light, Multivitaminsaft, Kiwi, Orange

Mittagessen:

Waldorfsalat (mit Mayonnaise, Sellerie, Ananas und Walnüssen), geschwefelte Kartoffeln, Götterspeise rot/grün (mit Farbstoff), Vanille-Dessert-Soße und bunten Zuckerstreuseln (mit Farbstoffen), 250 ml Rotwein (Erwachsene), 200 ml Apfelsaft (Kinder)

Zwischenmahlzeit:

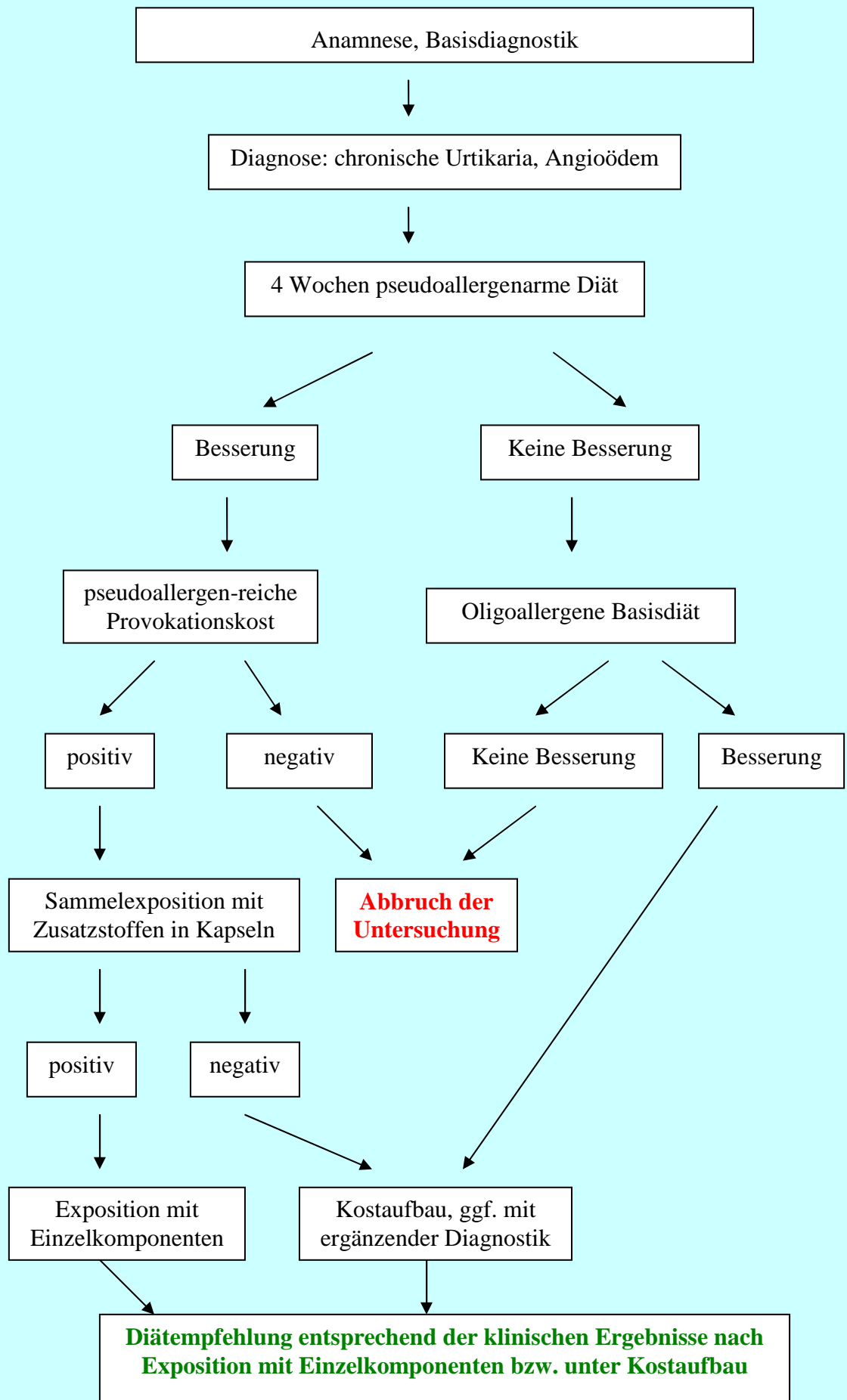
Kaffee oder Tee

Abendessen:

Salate der Saison: Blattsalat, Tomaten, Feldsalat, Möhren, Gurke, Paprika, Dressing "Thousand Islands", Heringsalat (mit Kaliumsorbat, Natriumbenzoat u. Stabilisatoren), Sonnenblumenkernbrot, Schnittkäse, gekochter Schinken, Halbfettmargarine (mit Konservierungsstoff), Tee

Ergibt sich lediglich eine positive Reaktion auf die Pseudoallergen-reiche Provokationskost, erfolgt ein langsamer Kostaufbau, bei dem alle drei Tage ein vorher verbotenes Lebensmittel ergänzt wird, bis im Idealfall eine individuelle

„therapeutische Diät,, empfohlen werden kann. Das detaillierte diagnostische Vorgehen ist zur Übersicht in einem Flussdiagramm dargestellt (Abbildung 1).



Die vorgestellte pseudoallergenreiche Provokationskost soll die „alltägliche“ in-vivo-Situation des Patienten besser widerspiegeln als die Provokation mit Einzelsubstanzen. Es werden allerdings nur selten klinische Reaktionen (Urtikaria) bei Patienten beobachtet, deren chronische Urtikaria sich zuvor unter pseudoallergenarmer Diät gebessert hat. Durch das vereinheitlichte Vorgehen wird eine weitere Eingrenzung auf bisher nicht verdächtige Pseudoallergene, z.B. auf Aromastoffe (Zuberbier et al., 2002), möglich.

Orale Provokation mit Einzelkomponenten

Bei Reaktion auf die Sammelexposition, bei schwerer klinischer Reaktion oder bei dem relativ seltenen klinischen Verdacht auf ein definiertes Pseudoallergen als Auslöser der klinischen Symptomatik (z.B. Sulfite bei der Auslösung von Atemwegsobstruktion), wird eine doppelblinde orale Provokation von Einzelstoffen vorgeschlagen. Bei schweren klinischen Reaktionen wird abweichend von den oben angegebenen Dosierungen (Tab. 4) eine titrierte Exposition gegenüber definierten Stoffen empfohlen (Beispiele s. Tab. 6).

Grundsätzlich sollte wegen der Möglichkeit verspätet einsetzender Symptome nur eine Stoffgruppe pro Tag provoziert werden.

Tab. 6: Titration von Einzelstoffen (Beispiele)	Stoffname	Dosierungsvorschläge
	Aspartam	50, 250 mg
	Glutamat	0,5, 2, 5 g
	Na-Benzoesäure	50, 250, 500 mg
	Na-Nitrit	2, 10, 20 mg
	Na-Salicylat	100, 250, 500, 1000 mg
	Disulfit	10, 50, 100, 300, 500 mg
	Tartrazin	10, 50 mg

Bei vorbekanntem Asthma bronchiale oder bei anaphylaktoiden Reaktionen ist unbedingt eine „einschleichende“ Dosierung bei der Provokation erforderlich.

Grundsätzliches zur oralen Provokation

Für die doppelblinde orale Provokation gelten die gleichen Grundsätze, die kürzlich für IgE-vermittelte Reaktionen dargestellt wurden (Niggemann et al., 2006). Das Verhältnis von Verum: Placebo sollte im Idealfall 1:1 betragen. Aus Gründen der Praktikabilität ist aufgrund der geringen Häufigkeit von objektivierbaren Reaktionen bei Patienten, die nicht überängstlich reagieren, ein Verhältnis von bis zu 4:1 zu rechtfertigen.

Die klinische Beurteilung erfolgt durch einen Arzt, der für mindestens einen Provokations-Block dieselbe Person sein sollte. Bei der Beurteilung von Reaktionen ist auf einem standardisierten Dokumentationsbogen zwischen subjektiven und objektiven Symptomen zu

unterscheiden. Der die klinische Reaktion beurteilende Arzt muss vor jedem Folgeschritt schriftlich festlegen, ob die vorangegangene Reaktion als positiv oder negativ zu werten ist. Die Entblindung erfolgt erst nach Beendigung des geplanten Expositionsprotokolls. Eine positive Plazeboreaktion lässt Zweifel an evtl. positiven Verum-Provokationen aufkommen (Bahna, 1994). In diesen Fällen müssen die vorherigen Testungen wiederholt und vermehrte Plazebo-Provokationen eingeplant werden. Bei Patienten mit einer belastungsabhängigen pseudoallergischen Reaktion sollte der oralen Provokation nach 45 bis 60 min eine adäquate körperliche Belastung (z.B. Laufbandbelastung) folgen.

Vorgehen bei Symptomen außerhalb des Hautorgans

Pseudoallergische Reaktionen, die sich nicht als Urtikaria und/oder Angioödem äußern, sind – abgesehen von der Analgetika-Intoleranz – nicht so eingehend untersucht und möglicherweise auch seltener. Es kann zu Reaktionen im Bereich der oberen Luftwege (Rhinitis, Larynxödem), der tieferen Luftwege (Asthma), zu gastrointestinalen Beschwerden und zu Kreislaufstörungen bis zum Schock kommen. Das Vorgehen hinsichtlich der Karenzperiode ist identisch mit dem bei Urtikaria. Bei Asthma mit Sulfit-Intoleranz ist offensichtlich der unmittelbare SO₂-Kontakt mit der Schleimhaut bedeutsam und die Applikation in Kapselform kann zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Besser ist die Provokation in einer Limonade, deren saurer pH die SO₂-Freisetzung fördert (0,1 mg/ml). Auch inhalative Testungen sind möglich (Metcalf et al., 1996). Beides sollte jedoch in Notfallbereitschaft erfolgen, da bedrohliche Reaktionen möglich sind.

Entscheidend ist die Objektivierung von Symptomen. Bei respiratorischen Reaktionen ist die regelmäßige Peak-flow-Messung (ergänzt durch Lungenfunktionsprüfungen) sinnvoll. Bei den oft nicht objektivierbaren Magen-Darm-Beschwerden sind „Doppelblind“-Bedingungen – soweit möglich – von besonderer Bedeutung. Bei Kreislaufreaktionen erfolgt die Kontrolle durch regelmäßige oder kontinuierliche Blutdruck- und Puls-Messungen unter Bettruhe.

Für Expositionen bei Symptomen im Bereich der Atemwege sollten inhalative Provokationen erwogen werden

Schlussbemerkung

Für das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf pseudoallergische Reaktionen durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe liegen nur sehr beschränkte Daten vor, so dass allgemeine Empfehlungen nur in Form einer S1 Leitlinie formuliert werden können. Das bedeutet, dass es sich bei dem empfohlenen Vorgehen um nicht standardisierte und zum Teil zeitaufwendige diagnostische Verfahren handelt, die individuell durchgeführt werden. Die vorliegende Leitlinie orientiert sich mit den Empfehlungen an einem vereinfachten und an einigen Institutionen etablierten Vorgehen, für das vorrangig praktische Gründe sprechen. Zur Untermauerung dieser Empfehlungen ist die Durchführung kontrollierter klinischer Studie wünschenswert.

Literatur

1. Bahna SL. Blind food challenge testing with wide open eyes. *Ann Allergy* 1994; 72: 235–238
2. Bühner S, Reese I, Kuehl F, Lochs H, Zuberbier T. Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 2004; 59:1118-1123
3. Bunselmeyer B et al. persönliche Mitteilung
4. Czech W, Busse A, Wedi B, Kapp A. Nahrungsmitteladditiva und nichtsteroidale Antiphlogistika – Auslöser von pseudoallergischen Reaktionen. *Allergologie* 1996; 19: 442–448
5. Czech W, Schöpf E, Kapp A. Release of sulfidoleukotrienes in vitro: Its relevance in the diagnosis of pseudoallergy to acetylsalicylic acid. *Inflamm Res* 1995; 44: 291–295
6. DGE-Arbeitsgemeinschaft „Diätetik in der Allergologie“. Stellenwert von Lebensmittelunverträglichkeiten bei chronischer Urtikaria. *DGEInfo* 2004;10+11:147-150+163-165.
7. Ehlers I, Henz BM, Zuberbier T. Diagnose und Therapie pseudo-allergischer Reaktionen der Haut durch Nahrungsmittel. *Allergologie* 1996; 19: 270–276
8. Fiedler EM, Forschner K, Focke M, Hemmer W, Jarisch R, Zuberbier T, Worm M. Ernährung und Ekzemerkrankungen - Bedeutung von exogen zugeführtem Histamin bei Patienten mit atopischer Dermatitis. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2005; 53(2):93-96
9. Götz M. Pseudoallergien sind Histaminintoleranzen. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1996; 15: 426-430.
10. Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J. Urtikaria. Springer Verlag Berlin. 1996
11. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Schohn H, Feldman L, Mallie JP, Gueant JL. Abnormalities in histamine pharmacodynamics in chronic urticaria. *Clinical and Experimental Allergy* 1993; 23: 1015-1020.
12. Kanny G, Grignon G, Dauca M, Guedenet JC, Moneret-Vautrin DA. Ultrastructural changes in the duodenal mucosa induced by ingested histamine in patients with chronic urticaria. *Allergy* 1996; 51: 935-939.
13. Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Lepp U, Niggemann B, Saloga J, Vieluf I, Vieths S, Werfel T, Zuberbier T, Jäger L. In-vitro Diagnostik von Nahrungsmittelallergien. *Allergo J* 2001; 10:333-339
14. Lessof MH, Gant V, Hinuma K, Murphy GM, Dowling RH. Recurrent urticaria and reduced oxidase activity. *Clinical and Experimental Allergy* 1990; 20: 373-376
15. Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA (eds). Food allergy. Adverse reactions to foods and food additives. Blackwell, Oxford London, 1996 (2. Auflage)
16. Nagel JE, Fuscaldo JT, Fireman P: Paraben Allergy. *JAMA* 1977; 237: 1594–1595
17. Niggemann B, Kleine-Tebbe J, Saloga J, Sennekamp J, Vieluf I, Vieths S, Werfel T, Jäger L. Standardisierung von oralen Provokationstests bei IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien. *Allergo J* 2006
18. Pearson M, Teahon K, Jonathan Levi A, Bjarnason. Food intolerance and Crohn’s disease. *Gut* 1993;34:783-7
19. Raithel M, Baenkler HW, Nagel A, Buchwald F et al. Significance of salicylate intolerance in diseases of the lower gastrointestinal tract. *Journal Physiol and Pharmacol* 2005; 56: Suppl V: 89 - 102
20. Ring J, Braun-Falco O. Allergie-Diät: Verfahren zur Diagnostik und Therapie von Nahrungsmittel-Allergien und -Pseudo-Allergien. *Hautarzt* 1987a; 38: 198–205
21. Ring J, Przybilla B, Schwab U, Steger O. Klinisches Spektrum der Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Sulfite. *Allergologie* 1987; 10: 100–106

22. Simon RA, Stevenson DD. Adverse reactions to food and drug additives. In: Allergy, Principles and Practice. 4. Auflage. Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al. (eds.). Mosby, St. Louis, U.S.A. 1993, 1687–1704
23. Simon RA. IgE mediated sulfite sensitive asthma: a case report. JACI 1986; 77: 157
24. Vieluf D, Przybilla B, Traenckner I, Ring R. Provocation of atopic eczema (AE) by oral challenge tests (OCT) with food additives (FA). J Allergy Clin Immunol 1990; 85: 206
25. Wedi B, Elsner J, Kapp A. In vitro diagnostic of pseudo-allergic reactions – New aspects. ACI International 1996; 8: 113 – 115
26. Wedi B, Kapp A. Neue Aspekte in der Diagnostik der chronischen Urtikaria. In: Garbe C, Rassner G. Dermatologie – Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie. Springer Verlag 1998, 19–23
27. Wedi B, Kapp A. In-vitro-Diagnostik der Acetylsalicylsäure-Pseudoallergie. In: Garbe C., Rassner G. Dermatologie – Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie. Springer Verlag 1998, 28–31
28. Werfel T, Ahlers G, Reekers R, Boeker M, Kapp A. Ekzemreaktionen auf Nahrungsmittelallergene bei atopischer Dermatitis: Klinische und immunologische Befunde. In: Wüthrich B: Nahrungsmittelallergien. Dustri Verlag, Deisenhofen, 1996, 186–196
29. Werfel, T.; Fuchs, T.; Reese, I.; Erdmann, S.; Henzgen, M.; Kleine-Tebbe, J.; Lepp, U.; Niggemann, B.; Saloga, J.; Vieluf, I.; Vieths, S.; Zuberbier, T.: Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis. Allergo J. 2002;11:386-393.
30. Worm, M.; Ehlers, I.; Sterry, W.; Zuberbier, T.: Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2000a;30:407-414
31. Worm M, Ehlers I, Zuberbier T. Rolle pseudoallergischer Nahrungsmittelunverträglichkeiten in der Dermatologie. Akt Dermatol 2000b, 26:15-18
32. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. Acta Derm Venereol (Stockh) 1995; 75: 484–487
33. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Bormann R, Worm M, Henz BM. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 343-348.
34. Zuberbier T, Aberer W, Grabbe J, Hartmann K, Merk H, Ollert M, Rueff F, Wedi B, Wenning J. Diagnostik und Therapie der Urtikaria. [DDG-Leitlinie]. JDDG 2003; 8:655-664
35. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CEH, Greaves MW, Henz BM, Kapp A, Kozel MMA, Maurer M, Merk HF, Schäfer T, Simon D, Vena G, Wedi B. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2006a, in press
36. Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CEH, Greaves MW, Henz BM, Kapp A, Kozel MMA, Maurer M, Merk HF, Schäfer T, Simon D, Vena G, Wedi B. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: Management of urticaria. Allergy 2006b, in press

Verfahren zur Konsensbildung:

I. Reese, T. Zuberbier, B. Bunselmeyer, S. Erdmann, M. Henzgen, T. Fuchs, L. Jäger,
J. Kleine-Tebbe, U. Lepp, B. Niggemann, M. Raithel, J. Saloga, , S. Vieths, T. Werfel

Autoren:

I. Reese, T. Zuberbier, B. Bunselmeyer, S. Erdmann, M. Henzgen, T. Fuchs, L.
Jäger, J. Kleine-Tebbe, U. Lepp, B. Niggemann, M. Raithel, J. Saloga, , S. Vieths, T.
Werfel

Korrespondenzadresse:

Dr. Imke Reese
Ernährungsberatung Schwerpunkt Allergologie
Bismarckstr. 24
80803 München
fon 089-33995732, fax 089-33995731
info@ernaehrung-allergologie.de

Erstellungsdatum:

2006

Letzte Überarbeitung:

04/2008

Nächste Überprüfung geplant:

12/2010

ICD-10 L50, T78.1