

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine pseudoallergische Reaktion durch Nahrungsmittelinhaltsstoffe

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA) und der Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

Imke Reese¹, Torsten Zuberbier², Britta Bunselmeyer³, Stephan Erdmann⁴, Margot Henzgen⁵, Thomas Fuchs⁶, Lothar Jäger⁷, Jörg Kleine-Tebbe⁸, Ute Lepp⁹, Bodo Niggemann¹⁰, Martin Raithel¹¹, Joachim Saloga¹², Stefan Vieths¹³, Thomas Werfel¹⁴

¹Ernährungsberatung, München; ²Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; ³Klinisches Zentrum für innovative Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster; ⁴Praxis für Dermatologie, Bergisch-Gladbach; ⁵Abteilung Pneumologie, Immunologie und Allergologie, Klinik für Innere Medizin I, Friedrich-Schiller-Universität, Jena; ⁶Abteilung Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Göttingen; ⁷Jena; ⁸Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin; ⁹Herz-Lungen-Praxis, Stade; ¹⁰Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, Hedwig-von-Rittberg-Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Kliniken Berlin-Westend, Berlin; ¹¹Medizinische Klinik 1, Universität Erlangen-Nürnberg; ¹²Hautklinik, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz; ¹³Paul-Ehrlich-Institut, Langen; ¹⁴Hautklinik Linden, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover

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 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 Angioödem stellt keine Indikation für ein aufwändiges 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

Summary

Chronic urticaria, recurrent angioedema and nonallergic asthma have all been associated with pseudoallergic reactions to food ingredients. For atopic dermatitis and diseases of the gastrointestinal tract, this association is controversial. Pseudo allergic reactions can be elicited by additives as well as by natural food ingredients. An altered histamine metabolism may be associated with pseudoallergy.

Acute urticaria or a short episode of angioedema are not an indication for exhaustive evaluation. If basic diagnostic screening is negative in chronic urticaria, a low-pseudoallergen diet can be considered. Skin and serological tests are no objective diagnostic parameters for pseudoallergic reactions. The severity of symptoms should be documented while the patient is on a low-pseudoallergen diet.

Oral provocation with additives leads to reproducible symptoms only in a few cases. Therefore, if a lowpseudoallergen diet brings improvement, the patient is then exposed to a pseudoallergen-rich “super meal”. After a positive reaction to the “super meal” the challenge with additives takes

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 Histaminunverträglichkeit 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 Gastrointestinaltrakts erforderlich und sollte möglichst über einen „double blind placebo-controlled food challenge“ (DBPCFC) erfolgen.

place in the form of collective group exposure. When the patient has asthma or a history of anaphylactoid reactions, testing with individual substances in carefully increasing dosages is required.

The suspicion of adverse reactions against histamine can be confirmed by a challenge with histamine dihydrochloride. In the case of respiratory symptoms, provocation by inhalation should be considered. Objectifying symptoms especially in gastrointestinal diseases is mandatory and should include double blind placebo-controlled food challenge, if possible.

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, Muskelrelaxanzien und Röntgenkontrastmitteln gelten insbesondere auch Nahrungsmittel-inhaltsstoffe als Pseudoallergene, die bei entsprechend empfindlichen Individuen Beschwerden auslösen können [3].

Pseudoallergische Reaktionen auf Nahrungsmittel-inhaltsstoffe 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 [19, 23, 27, 28, 29]. Insofern können für dieses Krankheitsbild, für welches erheblicher Forschungsbedarf besteht, bislang noch keine allgemeinen Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen gegeben werden.

Darüber hinaus sind Kasuistiken, Fallberichte und Studien mit niedrigen Patientenzahlen zu anderen Krankheitsbildern, u.a. im Bereich des Magen-Darm-Trakts (z.B. Morbus Crohn), im Zusammenhang mit pseudoallergischen Reaktionen publiziert [17, 18, 30].

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

Diese Leitlinie befasst sich in erster Linie mit dem Vorgehen bei Verdacht auf pseudoallergische Reaktionen durch Nahrungsmittel-inhaltsstoffe 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 evidenzbasierten Medizin vorliegen, werden nicht standardisierte und zum Teil zeitaufwändige 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 allem praktische Gründe, allerdings steht auch für dieses vorgeschlagene Vorgehen eine kontrollierte klinische Studie aus.

Angaben zur Häufigkeit klinisch relevanter pseudoallergischer Reaktionen gegenüber Nahrungsmittel-inhaltsstoffen 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 [4, 9, 14, 22, 25, 26, 34]. 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 [6, 14, 22]. Doch selbst eine pseudoallergenreiche Provokationskost (siehe unten), 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 gastroduodenalen 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 [2].

Pseudoallergische Reaktionen werden durch Zusatzstoffe, aber auch durch natürliche Nahrungsmittel-inhaltsstoffe ausgelöst.

Die Liste der in der klinischen Praxis zur Diagnostik eingesetzten Pseudo-

allergene beruht zu einem gewissen Teil auf kasuistischen Beobachtungen von dokumentierten Überempfindlichkeitsreaktionen [22]. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass sich das Spektrum der eingesetzten Zusatzstoffe in den letzten Jahren erheblich geändert hat, ist 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 Nahrungsmittel-inhaltsstoffe in der Praxis gewährleistet ist und dieses Vorgehen regelmäßig dem aktuellen Kenntnisstand angepasst wird. In dieser Leitlinie der Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergie der DGAKI und der oben aufgeführten Institutionen werden daher die diagnostischen Leitlinien für das Vorgehen bei Verdacht auf Pseudoallergie gegen Nahrungsmittel-inhaltsstoffe aktualisiert, die hinsichtlich des Pseudoallergenspektrums auch weiterhin in regelmäßigen Abständen auf den neuesten 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 [12, 16], 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 [8, 10, 11, 13]. Diese Beobachtungen könnten erklären, warum sich eine Kost, die arm an biogenen Aminen ist, 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 [15] oder Sulfite [20–22], 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, so dass 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. Tartrazinintoleranz in Assoziation mit einer vorkannten Acetylsalicylsäureintoleranz (Idiosynkrasie) [22], 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 hier zunächst besprochen wird.

Eliminationsdiäten bei chronischer Urtikaria und rezidivierenden Angioödemem

Die akute Urtikaria (d. h. Beschwerden < 6 Wochen) oder eine kurze Episode von Angioödemem stellt keine Indikation für das im Folgenden besprochene Vorgehen dar. Bei der chronischen Urtikaria bzw. bei über einen längeren Zeitraum als sechs Wochen auftretenden, rezidivierenden Angioödemem sollten zunächst andere Ursachen bzw. Triggerfaktoren mit den in der DDG-Leitlinie Urtikaria [31] bzw. in den europäischen EAACI-/GA²LEN-/EDF-Leitlinien [32, 33] zusammengefassten diagnostischen Maßnahmen ausgeschlossen werden.

Physikalische Urtikariaformen inklusive der Urticaria factitia und Allergien vom Soforttyp sind dabei ebenso wie infektiologische Triggerfaktoren im Vorfeld auszuschließen.

Eine akute Urtikaria bzw. eine kurze Episode von Angioödemem stellt keine Indikation für ein aufwändiges diagnostisches Vorgehen dar. 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 gegebenenfalls die Durchführung einer strengeren oligoallergen Basisdiät (Tab. 3) über weitere fünf bis sieben Tage, wie für IgE-vermittelte Reaktionen vorgeschlagen [16], zu erwägen. Darüber hinaus können in Einzelfällen symptombezogene Spezialuntersuchungen an spezialisierten Zentren (inklusive hypoallergener Flüssigkost [17]) 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 [5] 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“.

Beispiel einer pseudoallergenarmen Diät (modifiziert nach [34])

Generell verboten: alle Nahrungsmittel, die Aromastoffe, Konservierungsstoffe, Farbstoffe und Antioxidanzien enthalten.
Ein entsprechender Verdacht besteht bei allen industriell verarbeiteten Lebensmitteln.

	Erlaubt	Verboten
Grundnahrungsstoffe	Brot und Brötchen ohne Konservierungsmittel, Grieß, Hirse, Kartoffeln, Reis, Hartweizennudeln (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 Gouda	alle übrigen Milchprodukte
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	Keines	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

Tab. 1

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 kurzfristige Kartoffel-Reis-Diät schadet einem ansonsten gesunden Menschen zwar nicht, eine mehrwöchige Diät erniedrigt die Compliance allerdings erheblich.

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 zehn bis 14 Ta-

gen, 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 (Tab. 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.

Urtikaria-Score	
Ausprägung der Quaddeln	
0: keine Quaddeln	
1: wenige Quaddeln (weniger als 10)	
2: mittlere Ausprägung (mehr als 10 einzelstehende)	
3: viele Quaddeln (multiple dicht stehende oder konfluierende)	
Juckreiz	
0: kein Juckreiz	
1: wenig Juckreiz	
2: mäßiger Juckreiz	
3: starker Juckreiz	

Tab. 2

Beispiel einer oligoallergen Basisdiät	
Getreide	Reis
Fleisch	Lamm, Pute
Gemüse	Blumenkohl, Brokkoli, Gurke
Fett	raffiniertes Pflanzenöl, milchfreie Margarine
Getränke	Mineralwasser, schwarzer Tee
Gewürze	Salz, Zucker

Die einzelnen Bestandteile müssen individuell festgelegt werden und sind frei kombinierbar.

Tab. 3

Angioödeme werden analog (Score von 0–3) bewertet.

Die pseudoallergenarme Diät (wie in Tab. 1 angegeben) führt bei vielen Patienten mit Urtikaria zu einer Beschwerdebesserung hinsichtlich des Juckreizes und der Ausprägung der Quaddeln [34, 35]. Tritt unter dieser und der danach gegebenenfalls über fünf bis sieben Tage durchgeführten oligoallergenen Diät (Tab. 3) keine Besserung des klinischen Bildes ein, ist eine nahrungsmittelgetriggerte Symptomatik nicht wahrscheinlich, und Provokationstestungen sind nicht sinnvoll.

Orale Provokation ohne Hinweise auf spezifische Auslöser

Ergibt sich unter der pseudoallergenarmen Diät eine deutliche Besserung oder eine komplette Remission der Beschwerden (Gesamtscore 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

eine Woche, systemische Steroide drei 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 zunächst eine „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 [3, 14, 22, 24, 35] ausschließen zu können, soll eine Provokation zunächst in Form einer pseudoallergenreichen Provokations-

kost 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 (Tab. 4). Tabelle 5 gibt ein Beispiel für eine derartige „Supermahlzeit“, die reich an Additiva sowie biogenen Aminen und natürlichen Aromastoffen ist. Diese Provokationskost kann als „Suchtest“ eingesetzt werden. Selbstverständlich können dabei einzelne Lebensmittel durch andere additivareiche Lebensmittel ersetzt werden. Dies ist insbesondere dann notwendig, wenn gegenüber einem Lebensmittel eine bereits vorbekannte IgE-vermittelte Allergie 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 sind ärztliche Aufgaben.

Cave: Orale Provokationen mit Pseudoallergenen können systemische Reaktionen hervorrufen und

Expositionsprotokoll für die Provokation ohne Hinweise auf spezifische Auslöser am Beispiel der Urtikaria

1. Provokationstag

Pseudoallergenreiche Provokationskost, Tag 1 (Tab. 5)^a

2. Provokationstag

Pseudoallergenreiche Provokationskost, Tag 2 (Tab. 5)

3. Provokationstag

Sammelexposition mit untenstehenden Inhaltsstoffen (in Kapseln)

4. Provokationstag

Identische Anzahl Placebokapseln (oder umgekehrt)

^a 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.

Zur Sammelexposition werden folgende (Zusatz-)Stoffe in den angegebenen Mengen in Gelatine-kapseln getestet:

- 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 Brillantsäuregrün, E151 Brillantschwarz) je 5 mg
- Sorbinsäure 1.000 mg
- Natriumbenzoat, p-Hydroxybenzoesäure je 1.000 mg
- Kaliumdisulfit 300 mg
- Natriumnitrat 100 mg
- Natriumsalicylat 1.000 mg
- Antioxidanzien (Butylhydroxyanisol [BHA], Butylhydroxytoluol [BHT], Propylgallat, Tocopherol, Kaffeesäure) je 50 mg
- Süßstoffe (200 mg Aspartam, 100 mg Acesulfam-K, 40 mg Natrium-saccharin, 400 mg Cyclamat)

Tab. 4

Beispiel für eine pseudoallergenreiche Provokationskost [B. Bunselmeyer et al., persönliche Mitteilung, 2005]^a

Tag 1		Tag 2	
Frühstück	Kaffee oder Tee, Süßstofftabletten (mit Cyclamat und Saccharin), Kondensmilch oder Kaffeesahne, Frucht-Diätjoghurt mit Müsliemischung (Getreideflocken, Cornflakes, Mandeln, Haselnüsse, Walnüsse, Cashewkerne, Erdnüsse, Sonnenblumenkerne, Sesam, Leinsamen, Kürbiskerne, Rosinen, Pflaumen [mit Sorbinsäure], geschwefelte Früchte: Aprikosen, Birnen, Pfirsiche, Apfelfringe), Orangensaft	Frühstück	Kaffee oder Tee, Süßstofftabletten, Kondensmilch oder Kaffeesahne, 2 Mehrkornbrötchen, Halbfettmargarine, 1 Portion Erdnussbutter, Maasdamer
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 Paprikachips, 1 Schokoriegel, 1 Sportgetränk (mit Farbstoff und gegebenenfalls Konservierungsstoff), 1 Cola light, 1 Apfel, 1 Banane	Über den Tag verteilt	1 Kinderriegel, 2 Kaugummis Spearmint (mit Süßstoff und Antioxidationsmittel), 10 Fruchtkaubonbons (mit Aroma und Farbstoff), Studentenfutter, 1 Kokosnussriegel, Cola light, Multivitaminensaft, Kiwi, Orange
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), 0,33 l Cola light (Kinder)	Mittagessen	Waldorfsalat (mit Mayonnaise, Sellerie, Ananas und Walnüssen), geschwefelte Kartoffeln, Götterspeise rot/grün (mit Farbstoff), Vanille-Dessert-Soße und bunte Zuckerstreusel (mit Farbstoffen), 250 ml Rotwein (Erwachsene), 200 ml Apfelsaft (Kinder)
Zwischenmahlzeit	Kaffee oder Tee, Süßstofftabletten (Cyclamat und Saccharin), Kondensmilch oder Kaffeesahne, 3 Schaumwaffeln (mit Farbstoff und Aroma)	Zwischenmahlzeit	Kaffee oder Tee
Abendessen	Tee, Süßstoff, 2 Scheiben Saatvollkornbrot (mit Sesam), 2 Scheiben Käse, 2 Portionen Halbfettmargarine (mit Konservierungsstoff), 2 Portionen Diätmarmelade, 1 Portion Thunfischsalat (mit Verdickungsmittel und Aroma)	Abendessen	Salate der Saison: Blattsalat, Tomaten, Feldsalat, Möhren, Gurke, Paprika, Dressing „Thousand Islands“; Heringssalat (mit Kaliumsorbat, Natriumbenzoat und Stabilisatoren), Sonnenblumenkernbrot, Schnittkäse, gekochter Schinken, Halbfettmargarine (mit Konservierungsstoff), Tee

^aBei bekannter Sensibilisierung auf eines der aufgeführten Lebensmittel entfällt dieses.

Tab. 5

erfordern eine engmaschige Überwachung über einen Zeitraum von 16–24 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 weitere zwei 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 Additiven als Auslöser der beobachteten Reaktionen wird im Anschluss eine Sammelexposition mit den in Tabelle 4 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 (siehe unten).

Wenn zusätzlich oder unabhängig von einer Urtikaria oder von Angioödem andere Symptome auftreten (respiratorische, anaphylaktoide Symptome), sollten weitere Provokationstests mit

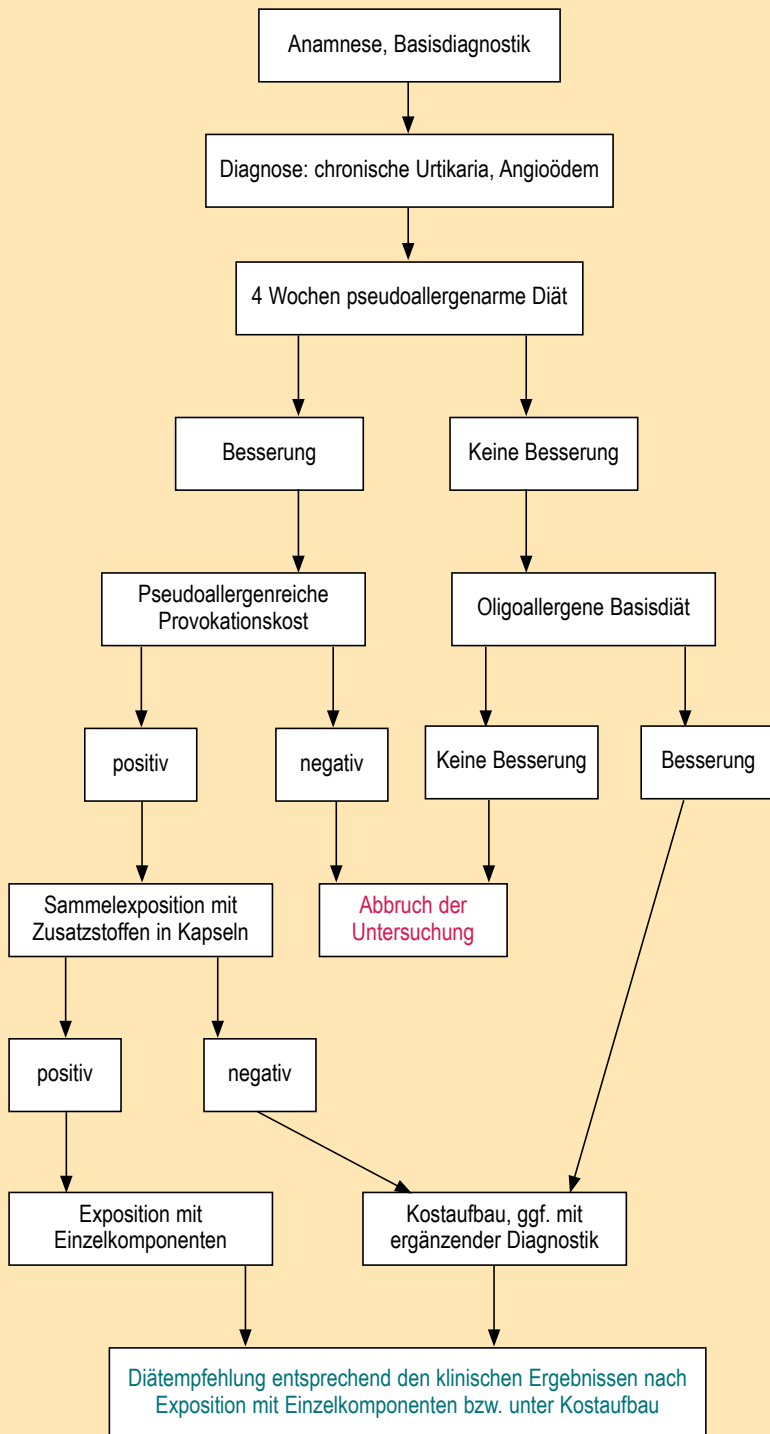
definierten Pseudoallergenen in ansteigenden Dosierungen unter Notfallbereitschaft durchgeführt werden.

Bei Verdacht auf Histaminunverträglichkeit ist eine zusätzliche Exposition mit Histaminhydrochlorid (0,75 mg/kg Körpergewicht und 1,5 mg/kg Körpergewicht) [7] – nach Ausschluss von internistischen Kontraindikationen – unter Notfallbereitschaft zu erwägen. Auch gegenüber Glutamat (4 g) sollte bei entsprechender Indikation isoliert exponiert werden.

Ergibt sich lediglich eine positive Reaktion auf die pseudoallergenreiche 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 (Abb. 1).

Diagnostisches Vorgehen bei unpräzisiertem Verdacht auf Unverträglichkeit von Pseudoallergenen in Nahrungsmitteln

Cave: Orale Provokationen mit Pseudoallergenen sind nicht risikolos und durch den durchführenden Arzt zu verantworten!



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 [35], 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 mit Einzelstoffen vorgeschlagen. Bei schweren klinischen Reaktionen wird abweichend von den oben angegebenen Dosierungen (Tab. 4) eine titrierte Exposition gegenüber definierten Stoffen empfohlen (Tab. 6).

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

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 [16]. Das Verhältnis von Verum zu Placebo sollte im Idealfall 1 : 1 betragen. Aus Gründen der Praktikabilität ist aufgrund der geringen Häufigkeit objektivierbarer Reaktionen bei Patienten, die nicht überängstlich rea-

Abb. 1

Titration von Einzelstoffen (Beispiele)

Stoffname	Dosierungsvorschläge
Aspartam	50, 250 mg
Glutamat	500, 2.000, 5.000 mg
Natriumbenzoat	50, 250, 500 mg
Natriumnitrit	2, 10, 20 mg
Natriumsalicylat	100, 250, 500, 1.000 mg
Disulfit	10, 50, 100, 300, 500 mg
Tartrazin	10, 50 mg

Tab. 6

gieren, ein Verhältnis von bis zu 4:1 zu rechtfertigen.

Die klinische Beurteilung erfolgt durch einen Arzt, der für mindestens einen Provokationsblock 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 eventuell positiven Verumprovokationen aufkommen [1]. In diesen Fällen müssen die vorherigen Testungen wiederholt und vermehrte Plazeboprovokationen eingeplant werden. Bei Patienten mit einer belastungsabhängigen pseudoallergischen Reaktion sollte der oralen Provokation nach 45–60 Minuten 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 Analgetikaintoleranz – nicht so einge-

hend 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 Sulfintoleranz 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 [14]. 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 Pulsmessungen 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 zeitaufwändige diagnostische Verfahren handelt, die individuell durchgeführt werden. Die vorliegende Leitlinie orientiert sich

mit ihren Empfehlungen an einem vereinfachten und an einigen Institutionen etablierten Vorgehen, für welches vorrangig praktische Gründe sprechen. Zur Untermauerung dieser Empfehlungen ist die Durchführung kontrollierter klinischer Studie wünschenswert.

Entwicklungsstufe 1 (S1)

Stand: 15. April 2008

Verfahren zur Konsensbildung

Leitlinien-Kommission „Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis“, Leiter: Prof. Dr. Thomas Werfel. Die Leitlinie wurde in drei Kommissionssitzungen erarbeitet.

Erklärung zum Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Korrespondenzadresse:

Dr. Imke Reese

Ernährungsberatung, Schwerpunkt Allergologie

Bismarckstr. 24, 80803 München

E-Mail: info@ernaehrung-allergologie.de

Literatur

- [1] Bahna SL: Blind food challenge testing with wide open eyes. *Ann Allergy* 1994; 72: 235–8
- [2] Bühner S, Reese I, Kuehl F, Lochs H, Zuberbier T: Pseudo allergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 2004; 59: 1118–23
- [3] Czech W, Busse A, Wedi B, Kapp A: Nahrungsmitteladditiva und nichtsteroidale Antiphlogistika – Auslöser von pseudoallergischen Reaktionen. *Allergologie* 1996; 19: 442–8
- [4] Czech W, Schöpf E, Kapp A: Release of sulfido-leukotrienes in vitro: its relevance in the diagnosis of pseudoallergy to acetylsalicylic acid. *Inflamm Res* 1995; 44:291–5
- [5] DGE-Arbeitsgemeinschaft „Diätetik in der Allergologie“: Stellenwert von Lebensmittelunverträglichkeiten bei chronischer Urtikaria. *DGEinfo* 2004;10/11:147–50, 163–5
- [6] Ehlers I, Henz BM, Zuberbier T: Diagnose und Therapie pseudo-allergischer Reaktionen der Haut durch Nahrungsmittel. *Allergologie* 1996; 19: 270–6
- [7] 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 Beruf Umwelt* 2005; 53: 93–6
- [8] Götz M: Pseudoallergien sind Histaminintoleranzen. *Wien Med Wochenschr* 1996; 15: 426–30
- [9] Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J: Urtikaria. Berlin: Springer, 1996
- [10] 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: 935–9
- [11] Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Schohn H, Feldman L, Mallie JP, Gueant JL: Abnormalities in histamine pharmacodynamics in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 1015–20
- [12] 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: 333–9
- [13] Lessof MH, Gant V, Hinuma K, Murphy GM, Dowling RH: Recurrent urticaria and reduced oxidase activity. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 373–6
- [14] Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds: *Food Allergy. Adverse Reactions to Foods and Food Additives*, 2nd edn. Oxford – London: Blackwell, 1996
- [15] Nagel JE, Fuscaldo JT, Fireman P: Paraben allergy. *JAMA* 1977; 237: 1594–5
- [16] 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; 15: 262–70
- [17] Pearson M, Teahon K, Levi AJ, Bjarnason I: Food intolerance and Crohn's disease. *Gut* 1993; 34: 783–7
- [18] Raithe M, Baenkler HW, Nagel A, Buchwald F, Schultis HW, Backhaus B, Kimpel S, Koch H, Mach H, Hahn EG, Konturek PC: Significance of salicylate intolerance in diseases of the lower gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56 (Suppl V): 89–102
- [19] Ring J, Braun-Falco O: Allergie-Diät: Verfahren zur Diagnostik und Therapie von Nahrungsmittel-Allergien und -Pseudo-Allergien. *Hautarzt* 1987; 38: 198–205
- [20] Ring J, Przybilla B, Schwab U, Steger O: Klinisches Spektrum der Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Sulfite. *Allergologie* 1987; 10: 100–6
- [21] Simon RA: IgE mediated sulfite sensitive asthma: a case report. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 157
- [22] Simon RA, Stevenson DD: Adverse reactions to food and drug additives. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger J, Busse W, eds. *Allergy, Principles and Practice*, 4th edn. St. Louis: Mosby, 1993:1687–704
- [23] 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
- [24] Wedi B, Elsner J, Kapp A: In vitro diagnostic of pseudoallergic reactions – new aspects. *ACI Int* 1996; 8: 113–5
- [25] Wedi B, Kapp A: Neue Aspekte in der Diagnostik der chronischen Urtikaria. In: Garbe C, Rassner G, Hrsg: *Dermatologie – Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie*. Berlin: Springer, 1998:19–23
- [26] Wedi B, Kapp A: In-vitro-Diagnostik der Acetylsalicylsäure-Pseudoallergie. In: Garbe C, Rassner G, Hrsg: *Dermatologie – Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie*. Berlin: Springer, 1998:28–31
- [27] Werfel T, Ahlers G, Reekers R, Boeker M, Kapp A: Ekzemreaktionen auf Nahrungsmittelallergene bei atopischer Dermatitis: klinische und immunologische Befunde. In: Wüthrich B, Hrsg: *Nahrungsmittelallergien*. Deisenhofen: Dustri, 1996:186–96
- [28] 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: 386–93
- [29] Worm M, Ehlers I, Sterry W, Zuberbier T: Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 407–14
- [30] Worm M, Ehlers I, Zuberbier T: Rolle pseudoallergischer Nahrungsmittelunverträglichkeiten in der Dermatologie. *Akt Dermatol* 2000; 26: 15–8
- [31] 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]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 8: 655–64
- [32] Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Gratatan 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* 2006; 61: 316–20
- [33] Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Gratatan 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* 2006; 61: 321–31
- [34] Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM: Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995; 75: 484–7
- [35] 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: 343–8