

Praktischer Umgang mit allergischen Reaktionen auf COVID-19-Impfstoffe

Ein Positionspapier des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA), der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)

LUDGER KLIMEK^{1,*}, KARL-CHRISTIAN BERGMANN^{2,3,*}, RANDOLF BREHLER^{4,*}, WOLFGANG PFÜTZNER^{5,*}, TORSTEN ZUBERBIER^{2,3}, KARIN HARTMANN⁶, THILO JAKOB⁷, NATALIJA NOVAK⁸, JOHANNES RING⁹, HANS MERK¹⁰, ECKARD HAMELMANN¹¹, TOBIAS ANKERMANN¹², SEBASTIAN SCHMIDT¹³, EVA UNTERSMAJR¹⁴, WOLFRAM HÖTZENECKER¹⁵, ERIKA JENSEN-JAROLIM^{16,17}, KNUT BROCKOW⁹, VERA MAHLER¹⁸, MARGITTA WORM¹⁹

Schlüsselwörter

SARS-CoV-2,
COVID-19,
BNT162b2,
mRNA-1273,
Anaphylaxie,
allergische
Reaktion,
mRNA-Impfstoff

¹Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, Deutschland; ²Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ³Berlin Institute of Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴Ambulanz für Allergologie, Berufsdermatologie und Umweltmedizin, Allgemeine Dermatologie und Venerologie, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ⁵Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Marburg, UKGM, Philipps Universität Marburg, Marburg, Deutschland; ⁶Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsspital Basel, Universität Basel, Basel, Schweiz; ⁷Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Gießen, UKGM, Justus Liebig Universität Gießen, Gießen, Deutschland; ⁸Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; ⁹Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, München, Deutschland; ¹⁰Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; ¹¹Kinder- und Jugendmedizin, Kinderzentrum Bethel, Universitätsklinikum OWL, Universität Bielefeld, Bielefeld, Deutschland; ¹²Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Städtisches Krankenhaus Kiel GmbH, Kiel, Deutschland; ¹³Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; ¹⁴Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ¹⁵Klinik für Dermatologie und Venerologie, Allergiezentrum, Kepler Universitätsklinikum GmbH, Linz, Österreich; ¹⁶Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ¹⁷Interuniversitäres Messerli Forschungsinstitut Wien, Wien, Österreich; ¹⁸Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Deutschland; ¹⁹Allergologie und Immunologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Eingang

21. Januar 2021

Annahme

25. Januar 2021

Englische Fassung

<https://link.springer.com/journal/40629>

Zusammenfassung

Hintergrund: Zur vorbeugenden Behandlung von COVID-19 (Coronaviruserkrankung 2019) wurden in einer beispiellosen weltweiten Forschungsanstrengung Sicherheit und Wirksamkeit neuer Impfstoffplattformen studiert, die noch nie zuvor am Menschen eingesetzt wurden. Weniger als ein Jahr nach der Entdeckung der SARS-CoV-2-Virussequenz (SARS-CoV-2, „severe acute respiratory

stiffplattformen studiert, die noch nie zuvor am Menschen eingesetzt wurden. Weniger als ein Jahr nach der Entdeckung der SARS-CoV-2-Virussequenz (SARS-CoV-2, „severe acute respiratory

*Die ersten vier Autoren sind gemeinsame Erstautoren.

syndrome coronavirus type 2“) wurden diese in zahlreichen Ländern für den Einsatz zugelassen und es wurde mit Massimpfungen begonnen. Die bislang in der Europäischen Union (EU) zugelassenen mRNA-Impfstoffe (mRNA, „messenger“-RNA) gegen SARS-CoV-2 BNT162b2 und mRNA-1273 basieren auf einer ähnlichen lipidbasierten Nanopartikelträger-technologie; die Lipidkomponenten unterscheiden sich jedoch. Schwere allergische Reaktionen und Anaphylaxien nach COVID-19-Impfungen sind sehr seltene unerwünschte Nebenwirkungen, die aber aufgrund potenziell letaler Ausgänge viel Aufmerksamkeit erhalten und ein hohes Maß an Verunsicherung ausgelöst haben.

Methoden: Das aktuelle Wissen zu anaphylaktischen Reaktionen auf Impfstoffe und speziell zu den derzeit neuen mRNA-COVID-19-Impfstoffen wurde zusammengestellt mittels einer Literaturanalyse durch Recherchen in Medline, Pubmed sowie den nationalen und internationalen Studien- und Leitlinienregistern, der Cochrane Library und dem Internet unter besonderer Berücksichtigung offizieller Webseiten der World Health Organization (WHO), der Centers for Disease Control and Prevention (CDC), der European Medicines Agency (EMA), des Robert-Koch-Instituts (RKI) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI).

Einleitung

Impfungen gelten zu Recht als Goldstandard in der Immunprophylaxe von Infektionskrankheiten. Frühere Strategien zur Massimpfung waren erfolgreich und haben zur vollständigen Elimination schwerer Infektionskrankheiten (u. a. Pocken, Polio) geführt.

In der SARS-CoV-2-Pandemie (SARS-CoV-2, „severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“) wurden und werden Forschungsanstrengungen zur Aufklärung der Immunpathologie und Entwicklung von Impfstoffen in einem nie zuvor gekannten Ausmaß und einer nie erreichten Geschwindigkeit durchgeführt [1, 2].

Im Dezember 2020 wurde mit BNT162b2 (Fa. BioNTech-Pfizer, Handelsname Comirnaty®) der erste mRNA-Impfstoff in Großbritannien (UK) zur Prävention der Coronaviruserkrankung 2019 (COVID-19) zugelassen, kurze Zeit später erfolgten die Zulassungen auch in USA, Kanada, der EU und vielen anderen Ländern weltweit und mit mRNA-1273 (Fa. Moderna) auch für einen weiteren mRNA-Impfstoff. Beide Impfstoffe sind Lipid-Nanopartikel-formulierte, Nukleosid-modifizierte mRNA-Impfstoffe, die das Präfusions-Spike-Glykoprotein von SARS-CoV-2 kodieren [3, 4].

mRNA-Impfstoffe verwenden die „messenger“-oder Boten-Ribonukleinsäure (RNA) zur Codie-

Ergebnisse: Basierend auf der internationalen Literatur und bisheriger Erfahrungen zu schweren allergischen Reaktionen im Kontext der COVID-19-Impfungen werden von einem Expertengremium Empfehlungen für Prophylaxe, Diagnostik und Therapie dieser allergischen Reaktionen gegeben.

Schlussfolgerung: Vor einer COVID-19-Impfung mit den derzeit zugelassenen Impfstoffen sind Allergietests für die allermeisten Allergiker nicht notwendig. Bei allergischer/anaphylaktischer Reaktion auf den verabreichten COVID-19-Impfstoff wird eine allergologische Abklärung empfohlen, wie auch für eine kleine potenzielle Risikopopulation vor der ersten Impfung. Die Evaluierung und Zulassung von Testverfahren sollten hierfür erfolgen.

Zitierweise: Klimek L, Bergmann K-C, Brehler R, Pfützner W, Zuberbier T, Hartmann K, Jakob T, Novak N, Ring J, Merk H; Hamelmann E, Ankermann T, Schmidt S, Untersmayr E, Hötzenecker W, Jensen-Jarolim E, Brockow K, Mahler V, Worm M. Practical Handling of Allergic Reactions to COVID-19 vaccines. A Position Paper from German and Austrian Allergy Societies AeDA, DGAKI, GPA and ÖGAI. *Allergo J Int* 2021;30:79–95

<https://doi.org/10.1007/s40629-021-00165-7>

rung des gewünschten Proteins, die Proteinbiosynthese findet aber in der humanen Wirtszelle statt.

Allergische und auch anaphylaktische Reaktionen auf die Wirkstoffe eines Impfstoffs selbst oder auf andere Bestandteile des Impfstoffpräparates gehören zu den potenziellen Risiken jedes Impfstoffprodukts [5, 6].

Anaphylaktische Reaktionen traten kurze Zeit nach Beginn der Impfungen mit BNT162b2 und mRNA-1273 in UK, Kanada und den USA auf [7, 8, 9, 10].

Allergische Reaktionen auf Impfstoffe allgemein, einschließlich schwerer Anaphylaxien, können IgE-vermittelt, aber auch IgG- und Komplement-vermittelt sein. In der Regel treten Anaphylaxien innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Impfung auf [5, 6].

Zu den Symptomen gehören Urtikaria mit generalisiertem Juckreiz, Erytheme, Angioödem, insbesondere auch Schwellungen im Zungen- und Larynxbereich, asthmatische Beschwerden mit Keuchen, Husten und Dyspnoe, im Weiteren auch Tachykardie, Hypotonie, Schwindel und Erbrechen: Im Maximalfall können anaphylaktische Reaktionen letal ausgehen. Im Zusammenhang mit der Verabreichung der in der EU zugelassenen COVID-19-Impfstoffe ist bislang weltweit kein Todesfall infolge anaphylaktischer Reaktionen berichtet worden. Schwere anaphylaktische Reaktionen auf Impf-

stoffe sind sehr selten und die Rate wurde auf 1,31 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,90–1,84) pro Million Impfstoffdosen geschätzt [5].

„Morbidity and Mortality Weekly Report“

Ein „Morbidity and Mortality Weekly Report“ der US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) beschreibt allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie nach Erhalt der ersten Dosis des Impfstoffs BNT162b2 in den USA [11].

Vom 14. bis zum 23. Dezember 2020 wurden nach Verabreichung von 1.893.360 Erstdosen des Impfstoffs BNT162b2 insgesamt 4.393 (0,2%) uner-

wünschte Ereignisse an das Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) gemeldet. Darunter wurden 175 Fallberichte aufgrund der Beschreibung von Anzeichen und Symptomen als mögliche Fälle einer schweren allergischen Reaktion, einschließlich Anaphylaxie, zur weiteren Überprüfung identifiziert. Der Bericht stellt fest, dass 21 dieser Fälle die Falldefinitions-kriterien für Anaphylaxie erfüllten, was einer geschätzten Rate von 11,1 Fällen pro eine Million verabreichter Dosen entspricht. Das mediane Intervall vom Erhalt des Impfstoffs bis zum Auftreten der Symptome betrug 13 Minuten (2–150 Minuten). Bei den meisten der Patienten (71,4%) traten die Symptome innerhalb von 15 Minuten auf, bei 14,3% innerhalb von 15 bis 30 Minuten und bei 14,3% nach Ablauf der 30 Minuten [11].

In 19 von 21 (90%) Fällen wurden die Patienten mit Adrenalin behandelt, vier Patienten (19%) mussten hospitalisiert werden (davon drei auf einer Intensivstation), und 17 (81%) wurden in einer Notaufnahme behandelt. Es wurden keine Todesfälle durch Anaphylaxie nach Erhalt von BNT162b2 gemeldet.

Dem Bericht zufolge hatten 17 (81%) der 21 Patienten mit Anaphylaxie eine dokumentierte Vorgeschichte von Allergien oder allergischen Reaktionen, einschließlich auf Medikamente oder medizinische Produkte, Lebensmittel und Insektenstiche. Darüber hinaus hatten sieben Patienten (33%) eine positive Anamnese für Anaphylaxien in der Vergangenheit, darunter einer nach einer Tollwutimpfung und ein weiterer nach einer Influenza-A-(H1N1)-Impfung.

Darüber hinaus stellt der Bericht fest, dass die Fälle nach Erhalt von Dosen aus mehreren unterschiedlichen Impfstoff-Chargen auftraten. Des Weiteren wurden 83 Fälle von nicht anaphylaktischen allergischen Reaktionen nach der Impfung mit BNT162b2 dokumentiert – mit Symptombeginn innerhalb eines Tages, von denen 72 (87%) als nicht schwerwiegend eingestuft wurden. Zu den am häufigsten berichteten Symptomen gehörten Juckreiz, Hautausschlag, pharyngealer Juckreiz und Irritationen und leichte Atemwegssymptome. EMA (European Medicines Agency), CDC und FDA (United States Food and Drug Administration) werden weiterhin eine verstärkte Überwachung auf Anaphylaxie bei Empfängern von COVID-19-Impfstoffen durchführen [11, 12].

Mögliche Anaphylaxie-auslösende Inhaltsstoffe in den mRNA-COVID-19-Impfstoffen

Die aktuell in westlichen Industrieländern kommerziell verfügbaren COVID-19-Impfstoffe BNT162b2 und mRNA-1273 enthalten keine der

Abkürzungen

AIT	Allergen-Immuntherapie
BAT	Basophilen-Aktivierungs-Test
CARPA	Komplementaktivierungsbedingte Pseudoallergie
CDC	Center for Disease Control and Prevention
COVID-19	Coronaviruserkrankung 2019
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi
EMA	European Medicines Agency
FDA	United States Food and Drug Administration
HR	Hypersensitivitätsreaktion
IFN	Interferon
KI	Konfidenzintervall
LNP	Lipid-Nanopartikel
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
mRNA	Messenger-RNA
NSAID	Nicht steroidale Antiphlogistika
PEG	Polyethylenglykol
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RKI	Robert-Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SCIT	Subkutane Immuntherapie
S-Glykoprotein	Spike-Glykoprotein
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
TLR	Toll-Like-Rezeptor
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System
WHO	World Health Organization

„klassischen“ Allergie-induzierenden Komponenten wie Gelatine, Hühnerei- oder Kuhmilchproteine (hauptsächlich verantwortlich für Soforttypreaktionen), Thiomersal (organische Quecksilberverbindung), Aluminium, Phenoxyethanol oder Formaldehyd (hauptsächlich verantwortlich für Spättypreaktionen). Reste antimikrobieller Substanzen wie Neomycin oder Substanzen wie Latex, Hefen und Dextran sind soweit bekannt nicht enthalten und auch Konservierungsmittel oder sonstige Zusatzstoffe werden nicht benötigt [3, 4, 7, 9]. Daher ist zunächst zu klären, welche Bestandteile von BNT162b2 und mRNA-1273 (Tab. 1) generell Anaphylaxien auslösen können.

Beide Impfstoffe bestehen aus Nukleosid-modifizierter mRNA, die für das virale Spike(S)-Glykoprotein von SARS-CoV-2 kodiert. Diese SARS-CoV-2-Virus-mRNA ist in Lipidnanopartikel (LNP) verpackt, die helfen, die mRNA in die humanen Zellen zu transportieren. Die liposomale Hülle besteht im Wesentlichen aus Phospholipiden (häufig modifiziert durch inkorporierte Cholesterole), welche den im wässrigen Milieu befindlichen RNA-Impfstoff umschließen [15]. Diese als Lipidnanopartikel bezeichneten Hilfsstoffe, die sowohl als Träger als auch als Stabilisator der RNA dienen, sind zum Teil PEGyliert, das heißt kovalent an Polyethylenglykol (PEG) 2.000 gebunden, das unter anderem eine sterische Barriere gegen vorschnellen Abbau der Liposomen durch das retikuloendotheliale System bildet [16]. Die LNP wirken zusätzlich auch als immunverstärkendes Adjuvans. Die LNP sind „PEGyliert“ – chemisch an PEG-Moleküle gebunden, die die Außenseite der Partikel bedecken und ihre Stabilität und Lebensdauer erhöhen.

Prinzipiell können diese Komponenten einzeln oder in Kombination als Induktoren immunolo-

gischer Hypersensitivitätsreaktionen (HR) fungieren. So kann sowohl einzel- als auch doppelsträngige RNA das angeborene Immunsystem stimulieren, beispielsweise über die Toll-Like-Rezeptoren TLR 3 und TLR 7/8 und zur exzessiven Freisetzung unterschiedlicher immunaktivierender Zytokine führen [17]. Des Weiteren können Liposomen in Abhängigkeit von Größe, Zusammensetzung, Aufbau und Oberflächenladung das angeborene, aber auch das erworbene Immunsystem aktivieren und die Bildung von Antikörpern gegen spezifische Bestandteile induzieren [15, 18]. Sodann sind auch Hilfsstoffe in der Lage HR auszulösen [19]. Eine besondere Rolle könnte in diesem Zusammenhang PEG spielen.

PEGylierte Lipidnanopartikel sind in beiden Impfstoffen enthalten und es ist beschrieben, dass anaphylaktische Reaktionen selten durch PEG ausgelöst werden können [7, 9, 20, 21, 22, 23, 24, 25], obwohl es in vielen Medikamenten und Alltagsprodukten enthalten ist.

Etabliert sind auch verschiedene mit PEG konjugierte (PEGylierte) biopharmazeutische Wirkstoffe, in denen PEG und Wirkstoff chemisch verbunden sind. Bemerkenswerterweise fand PEG auch schon Verwendung in Präparaten zur Allergen-Immuntherapie (AIT) [26]. So zeigte eine frühere Studie, dass 50 % der Patienten, die eine subkutane AIT mit PEGylierten Allergenextrakten zur Behandlung von Allergien gegen Ambrosiapollen oder Bienengift erhielten, gegen PEG gerichtete Antikörper entwickelten. Diese waren vornehmlich vom IgM-Typ, wobei eine klinische Relevanz nicht festgestellt werden konnte [26]. Patienten, die zuvor mit PEG in Berührung gekommen sind, können Antikörper gegen PEG aufweisen, was sie dem Risiko einer anaphylaktischen Reaktion auf den Impfstoff aussetzen könnte [7, 9, 21].

Tab. 1: In BNT162b2 und mRNA-1273 aufgeführte Inhaltsstoffe (nach [13, 14])

BNT162b2	mRNA-1273
Nukleosid-modifizierte mRNA, die für das virale Spike(S)-Glykoprotein von SARS-CoV-2 kodiert	Nukleosid-modifizierte mRNA, die für das virale Spike(S)-Glykoprotein von SARS-CoV-2 kodiert
2[(Polyethylenglycol]-2000)-N,N-ditetradecylacetamid	Polyethylenglycol (PEG) 2000 dimyristoyl glycerol (DMG)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin
Cholesterin	Cholesterin
(4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat)	SM-102 (Patent von Moderna)
Kaliumchlorid	Tromethamin
Monobasisches Kaliumphosphat	Tromethaminhydrochlorid
Natriumchlorid	Essigsäure
Dibasisches Natriumphosphat – Dihydrat	Natriumacetat
Saccharose	Saccharose

PEG unterschiedlicher Kettenlänge werden in zahlreichen alltäglichen Produkten wie beispielsweise Zahnpasta, Zahnseide, Zahn-Bleachings, Shampoos, Kosmetikprodukten, kosmetisch-dermatologischen Fillern, Vitaminpräparaten und Lutschbonbons als Verdickungs- oder Lösungsmittel, Weichmacher oder Feuchtigkeitsträger verwendet und sie werden seit Jahrzehnten als Abführmittel zur Vorbereitung bei Coloskopien (Macrogol) eingesetzt. Des Weiteren kommen sie in einer Vielzahl an Arzneimitteln wie Antibiotika, Analgetika, Antiemetika, Antiepileptika, Antidepressiva, Antikoagulantien, ja selbst in anti-allergischen Medikamenten wie Glukokortikoidpräparaten und Antihistaminika vor, ebenso in im medizinischen Bereich eingesetzten Produkten wie Desinfektionsmittel oder Ultraschallgelen. Auch eine zunehmende Anzahl von Biopharmazeutika und Biologika enthält PEGylierte Verbindungen [27, 28].

PEG sind hydrophile Polyetherverbindungen, die zahlreiche Synonyme haben (z. B. Macrogol). Das Molekulargewicht der verschiedenen PEG variiert von 300 g/mol bis 35.000 g/mol und Überempfindlichkeitsreaktionen können auf PEG aller Molekulargewichte auftreten, wobei sowohl Sofort- als auch Spättypreaktionen beschrieben wurden [20, 23, 24, 27, 28].

HR auf PEG im Sinne von durch Antikörper ausgelösten Anaphylaxien können entweder durch PEG-spezifische IgE- oder aber IgM/IgG-Antikörper ausgelöst werden [8]. IgE-vermittelte Anaphylaxien wurden in mehreren Kasuistiken beschrieben und vornehmlich über positive Pricktestreaktionen und entsprechend positive Provokationstests nachgewiesen [23, 24, 29, 30, 31, 32].

PEG-spezifische IgE-Antikörper konnten in Seren von Patienten mit PEG-induzierter Anaphylaxie nachgewiesen werden, IgE-vermittelte Allergien scheinen jedoch nicht allein für Reaktionen auf PEG verantwortlich zu sein. [23, 27, 28, 29, 33]. Der Einsatz des Basophilen-Aktivierungs-Tests (BAT) wurde ebenfalls beschrieben, ist jedoch bislang auf

spezialisierte Zentren beschränkt und nicht Teil der Routinediagnostik [23, 24, 27, 28, 29, 33, 34].

Die Auslösung von anaphylaktischen HR durch PEG-spezifische IgM-/IgG-Antikörper [18] kann auch im Rahmen einer Komplementaktivierungsbedingten Pseudoallergie (CARPA) stattfinden, die vor allem durch Medikamente auf Nanopartikelbasis ausgelöst wird (die oft PEGyliert sind) [35]. Bindungen von Anti-PEG-IgG und -IgM an die Liposomen mit anschließender Komplementaktivierung wurden beschrieben [18, 35].

Unabhängig von der PEGylierung haben Liposomen das Potenzial, Komplement unspezifisch zu aktivieren, abhängig von ihrer Oberflächenstruktur und an diese gebundenen Bestandteile sowie ihrer Ladung. Wichtige Mediatoren sind hier die Komplementprodukte C3a, C4a und C5a (Anaphylatoxine) [18].

Möglicherweise kreuzreagierende Substanzen zu PEG umfassen Polysorbat, Poloxamere, PEG-Stearate, Lauromacrogol und PEG-Stearyl/Cetyl-Ether (**Tab. 2**). Insbesondere für Polysorbat hat die US-amerikanische CDC einen Warnhinweis für potenzielle Reaktionen definiert [36]. Die CDC sieht bei einer allergischen Reaktion vom Soforttyp jeglichen Schweregrades auf Polysorbat eine Kontraindikation für die bislang verfügbaren mRNA-Impfungen. Diese Patienten sollten nicht mit mRNA-Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 geimpft werden [37].

Zusätzlich und im Gegensatz zum Impfstoff BNT162b2 enthält mRNA-1273 Tromethamin, auch Trometamol genannt (Summenformel: $C_4H_{11}NO_3$) [3]. Tromethamin ist ein organisches Amin, das in verschiedenen Medikamenten zur topischen, enteralen oder parenteralen Verabreichung [38, 39] und auch in kosmetischen Produkten als Emulgator verwendet wird. Es wurden sowohl Kontaktallergien als auch Allergien vom Soforttyp gegen Tromethamin beschrieben und auch Anaphylaxien bei Verwendung als Hilfsstoff in iodierten Röntgenkontrastmitteln und Kontrastmitteln auf Gadoliniumbasis [38, 39, 40].

Tab. 2: PEG-haltige Arzneimittel und potenziell kreuzreaktive Substanzen

PEG-haltige Arzneimittel	PEG-kreuzreaktive Substanzen
Laxantia (z. B. Laxofalk®, Movicol®, Molaxole®)	Polysorbate (z. B. Polysorbat 80, E433 ¹)
PEG-liposomale Arzneimittel (z. B. Caelyx®, Wirkstoff Doxorubicin)	Poloxamere (z. B. Pluronic®; Kolliphor®)
Aetoxysklerol® (Lauromacrogol 400)	PEG-Stearate (z. B. Tagat®)
verschiedenste Tabletten und Kapseln	Lauromacrogol (z. B. Aetoxysklerol®, Anaesthesulf®)
PEG-Interferon-β-1a (Plegridy®)	PEG-Stearyl/Cetyl-Ether (z. B. Brij®)
¹ Vorkommen in Eiscreme [75] PEG, Polyethylenglykol	

Welche Substanzen tatsächlich für die Auslösung der beobachteten Anaphylaxien verantwortlich sind, ist zum gegebenen Zeitpunkt nicht geklärt.

Ergebnisse aus klinischen Studien zu den mRNA-COVID-19-Impfstoffen BNT 162b2

Wie bereits dargestellt ist BNT162b2 ein an LNP-formulierter, Nukleosid-modifizierter mRNA Impfstoff. Während die LNP dazu beitragen, die mRNA vor enzymatischem Abbau zu schützen und eine effiziente zelluläre Aufnahme zu gewährleisten, dämpft die N-Methylpseudouridin(m¹Ψ)-Nukleosidmodifikation die Immunsensibilisierung und unterstützt die erhöhte RNA-Translation in vivo. Der Impfstoff kodiert in voller Länge für das SARS-CoV-2-S-Glykoprotein [41].

In der Phase-I-Studie zeigte sich eine gute Sicherheit für BNT162b2 mit leicht bis mäßig ausgeprägten Lokalreaktionen (Schwellung und Schmerzen an der Injektionsstelle) und milden systemischen Reaktionen (meist Fieber bei bis zu 17 % der Teilnehmer) [42].

Die BNT162b2-Phase-II/III-Studie begann im Juli 2020 mit ursprünglich geplanten 30.000 Teilnehmern im Alter von 18 bis 85 Jahren, durch eine Protokolländerung wurde dann jedoch die Rekrutierungszahl auf 44.000 Teilnehmer erweitert und die Einschlussgrenze auf zwölf Jahre gesenkt [4, 43, 44, 45].

Der primäre Endpunkt der Phase-II/III-Studie bewertete das Auftreten von bestätigten COVID-19-Erkrankungen mit Beginn mindestens sieben Tage nach Gabe der zweiten Dosis bei Studienteilnehmern [4].

In der Kohorte der Teilnehmer ohne Hinweise auf eine bestehende oder frühere SARS-CoV-2-Infektion (n = 36.258) trat ein primärer Endpunkt bei acht Verum- beziehungsweise 162 Placebo-Patienten auf, was einer vordefinierten Wirksamkeit von 95 % (95 %-KI: 90,3–97,6 %) entspricht [4].

Eine schwere COVID-19-Erkrankung trat bei vier Studienteilnehmern nach der zweiten Dosis auf (1 in der Verumgruppe und 3 in der Placebogruppe) und bei zehn Studienteilnehmern nach der ersten Dosis (1 in der Verumgruppe und 9 in der Placebogruppe). Aufgrund der geringen Anzahl schwerer COVID-19-Erkrankungsfälle konnte keine statistische Signifikanz für die Wirksamkeit zur Vermeidung schwerer COVID-19-Erkrankungen ermittelt werden, es zeigte sich jedoch eindeutig ein numerischer Trend zugunsten von BNT162b2 (66,4 %, 95 %-KI: -124,8–96,3). In der Sicherheitsanalyse wurden lokale und systemische unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von sieben Tagen nach Erhalt des Impfstoffs oder Placebos auftraten, durch Selbstauskunft in einem elektronischen Tagebuch ausgewertet. Die häufigsten un-

erwünschten Arzneimittelwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (84,1 %), Müdigkeit (62,9 %), Kopfschmerzen (55,1 %), Muskelschmerzen (38,3 %), Schüttelfrost (31,9 %), Gelenkschmerzen (23,6 %) und Fieber (14,2 %) [4]. Schmerzen an der Injektionsstelle als die häufigste unerwünschte Lokalreaktion klangen innerhalb von ein bis zwei Tagen ab. An systemischen Nebenwirkungen traten Müdigkeit (3,8 %) und Kopfschmerzen (2,0 %) am häufigsten auf [4].

In Großbritannien wurden nach der Impfung mit BNT162b2 einige Fälle von Anaphylaxie gemeldet. Die britische Behörde (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) warnte initial vor einer Impfung von Patienten mit einer vorbekannten anaphylaktischen Reaktion auf einen Impfstoff, ein Medikament oder ein Lebensmittel. Aufgrund fehlender Evidenz zog die MHRA diesen Warnhinweis am 30.12.2020 zurück. FDA, MHRA und EMA haben die Überwachung anaphylaktischer Reaktionen in ihren Pharmakovigilanzplan aufgenommen.

mRNA-1273

mRNA-1273 ist ein nukleotidbasierter Impfstoffkandidat, der für eine präfusionsstabilisierte Form des SARS-CoV-2-S-Proteins in voller Länge kodiert. Aufgrund der labilen Natur der mRNA wird sie eingekapselt und über einen LNP abgegeben. Nach der Injektion des Impfstoffs in den Muskel nehmen die Myozyten den LNP-Träger auf und geben die mRNA zur Translation in das S-Protein ins Zytoplasma frei.

Das klinische Entwicklungsprogramm für mRNA-1273 besteht aus drei Studien: einer Phase-I-Studie (NCT04283461), einer Phase-II-Studie (NCT04405076) und einer Phase-III-Studie (NCT04470427).

Die klinische Phase-I-Studie mit mRNA-1273 begann am 16. März 2020 und Studienergebnisse hierzu wurden veröffentlicht [46].

Eine Phase-II-Studie wurde im Mai 2020 als Dosisfindungsstudie mit mRNA-1273 50 µg oder 100 µg gegen Placebo begonnen [47].

Die Phase-III-Studie begann im Juli 2020 und liegt als Zwischenanalyse vor. Die endgültige Stichprobengröße beträgt 30.000 Teilnehmer.

Die Notfallzulassung in den USA und UK und die Zulassung in der EU von mRNA-1273 basierte auf Studien der frühen Phasen I und II [48, 49] und der Überprüfung der Ergebnisse einer laufenden Phase-III-Studie mit 33.000 erwachsenen Probanden, die im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden. Verglichen wurde die Wirksamkeit von zwei Injektionen im Abstand von 28 Tagen mit je 100 µg mRNA-1273-Impfstoff gegen Placebo.

Die Bewertung der Phase-III-Studie zeigte, dass der Impfstoff 14 Tage nach Verabreichung der zwei-

ten Dosis zu 94,1 % wirksam für die Prävention von SARS-CoV-2-Infektionen war. Für die Wirksamkeitsanalyse wurden 196 Fälle ausgewertet, von denen 185 Fälle von COVID-19 in der Placebogruppe gegenüber elf Fällen in der mRNA-1273-Gruppe beobachtet wurden. Der sekundäre Endpunkt umfasste die Bewertung von schweren Fällen von COVID-19 und schloss 30 Individuen ein. Alle diese schweren Fälle traten in der Placebogruppe auf und keiner davon in der mRNA-1273-geimpften Gruppe [50].

Die Sicherheitsergebnisse der Phase-I zeigten nach der ersten Dosis unerwünschte systemische Ereignisse wie Arthralgie, Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Myalgie und Übelkeit leicht bis mittelschwer ausgeprägt. Lokale Nebenwirkungen (Rötung/Erythem, Verhärtung/Schwellung, Schmerzen an der Injektionsstelle) wurden sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Dosis überwiegend als leicht bis mittelschwer eingestuft. Bei mehr als 50 % der Teilnehmer waren Müdigkeit, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Myalgien und Schmerzen an der Injektionsstelle bei beiden Impfstoffdosen häufige unerwünschte Ereignisse [3].

In der Phase-III-Studie traten unerwünschte Ereignisse häufiger nach der zweiten Dosis auf und die Mehrzahl der gemeldeten Ereignisse klang schnell ab. Häufigste Ereignisse waren nach der ersten Dosis Schmerzen an der Injektionsstelle (2,7 %) und nach der zweiten Dosis Müdigkeit (9,7 %), Myalgie (8,9 %), Arthralgie (5,2 %), Kopfschmerzen (4,5 %), Schmerzen (4,1 %) und Erytheme/Rötungen an der Injektionsstelle (2,0 %) [48, 49, 50].

Erkennen einer allergischen Reaktion auf COVID-19-Impfstoffe

Allergische Reaktionen auf eine COVID-19-Impfung können im Sinne einer anaphylaktischen Reaktion mit Symptomen an Haut, Atemwegen, Gastrointestinaltrakt und kardiovaskulärem System auftreten, die in vier Schweregrade unterteilt werden [6].

Die Reaktion kann mit Prodromalbeschwerden wie Juckreiz, Brennen im Bereich der Handinnenflächen, Fußsohlen und im Genitalbereich, metallischem Geschmack, Angst, Kopfschmerzen und Desorientierung beginnen. Häufig kommt es dann zu Urtikaria, Mundschleimhautbeschwerden, Schluckbeschwerden wie auch zu Schwellungen im Rachenbereich und Bronchialkonstriktion mit Dyspnoe. Bei schwerem Verlauf können insbesondere die Atemwegsobstruktion und eine kardiovaskuläre Mitbeteiligung zu einem letalen Verlauf führen.

Charakteristischerweise beginnt die Symptomatik plötzlich und kurz nach der Applikation eines Allergens, das frühe Auftreten macht eine schwere Reaktion wahrscheinlicher als ein verzögertes Auftreten der Reaktion [6]. Beim Impfstoff BNT162B2

traten drei Viertel aller allergischen Reaktionen innerhalb von 15 Minuten nach der Impfung auf [11].

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu Angst/Panikreaktionen mit Hyperventilation kann schwierig sein. Wichtig ist die Einordnung von Symptomen und bei Verdacht auf Anaphylaxie die unmittelbare Einleitung einer adäquaten Behandlung. Die Blutabnahme zur Bestimmung der Serumtryptase (im Vergleich zur basalen Tryptase) 1–2 h nach einer Reaktion ist hilfreich zur Sicherung der Diagnose einer Anaphylaxie [6, 51].

Verzögerte Reaktionen unterschiedlichen Schweregrades können sich auch mit der oben dargestellten Symptomatik nach Stunden manifestieren und werden daher nicht während der Überwachungsphase in der Impfstelle dokumentiert. Darüber hinaus können Spättypreaktionen (T-Zell-vermittelte Exantheme) nach Tagen auftreten.

Therapie einer Anaphylaxie auf COVID-19-Impfstoffe

Anaphylaktische Reaktionen erfordern die unmittelbare Behandlung, essenziell ist bei raschem Verlauf und Beteiligung mehrerer Organe die Gabe von Volumen und Adrenalin intramuskulär (**Tab. 3**) [6, 51]. Wichtig ist auch die richtige Lagerung des Patienten (Schocklage). Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung müssen adäquat überwacht werden, die Gabe von Sauerstoff wird empfohlen [6, 51]. Antihistaminika sind insbesondere bei Urtikaria wirksam, Glukokortikoide wirken unter anderem einem biphasischen Verlauf entgegen [6]. Wegen der Möglichkeit eines biphasischen Verlaufes wird zumindest bei schweren Reaktionen die Überwachung des Patienten über 24 Stunden empfohlen [6].

Exanthematische Reaktionen werden in Abhängigkeit vom Schweregrad bei mildem Verlauf und geringer Ausdehnung mit topischen Glukokortikoiden sonst mit systemischen Glukokortikoiden behandelt. Gegen Juckreiz sind Antihistaminika begrenzt wirksam.

Um diese Therapie zu gewährleisten, wird eine Mindestausstattung an Pharmaka (**Tab. 3**) und medizinischem Material benötigt (**Tab. 4**), die in jeder impfenden Stelle verfügbar sein müssen. Zudem muss das Impfpersonal in der Erkennung und Behandlung schwerer allergischer Reaktionen geschult sein.

Vorbeugung von schweren allergischen Reaktionen auf Impfungen

Für BNT162b2 traten 11,1 Fälle von Anaphylaxie pro einer Million Dosen auf [11], im weiteren Verlauf reduzierte sich die Anzahl auf 4,7 Fälle von Anaphylaxie auf eine Million Dosen [37].

Andere neuartige Impfstoffformulierungen, wie der kürzlich zugelassene vektorbasierte Ebola-Impf-

Tab. 3: Pharmakotherapie einer Anaphylaxie für Kinder, Jugendliche und Erwachsene unter ambulanten Bedingungen (nach [6])

Wirkstoff	Applikationsweg	< 7,5 kg KG	7,5–25 (–30) ⁴ kg KG	30–60 kg KG	> 60 kg KG
Adrenalin	i. m.			50–600 µg	
Adrenalin	Autoinjektor i. m.	nicht zugelassen	150 µg	300 µg	1–2 × 300 µg oder 500 µg
Adrenalin	Inhalativ-Vernebler			2 ml ²	
Adrenalin	intravenös ¹			titrierend Boli 1 µg/kg KG	
Dimetinden	intravenös	1 ml ³	1 ml / 10 kg KG ³ (maximal 4 ml)	1 Amp = 4 ml ³	1–2 Amp = 4–8 ml ³ (1 ml/10 kg KG)
Prednisolon	intravenös	50 mg	100 mg	250 mg	500–1.000 mg
Salbutamol, Terbutalin	inhalativ	2 Hübe DA per Spacer	2 Hübe DA per Spacer	2–4 Hübe DA per Spacer	2–4 Hübe DA per Spacer
Volumen	Bolus (NaCl 0,9%)	20 ml/kg KG	20 ml/kg KG	10–20 ml/kg KG	10–20 ml/kg KG
Sauerstoff	inhalativ	2–10 l/min	5–12 l/min	5–12 l/min	5–12 l/min

¹Für die intravenöse Gabe wird von einer 1 mg/ml Adrenalinlösung 1 ml auf 100 ml NaCl 0,9% verdünnt (Endkonzentration 10 µg/ml).

²Für die Inhalation wird die Stammkonzentration verwendet (1 mg/ml).

³einer (Stamm-)Konzentration von 1 mg/ml (1 ml enthält 1 mg Dimetindenmaleat)

⁴unterschiedliche gewichtsabhängige Zulassungen bei unterschiedlichen Autoinjektoren

Amp, Ampulle; DA, Dosieraerosol; i. m., intramuskulär; KG, Körpergewicht

Tab. 4: Materielle Ausstattung zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen in ambulanten Einrichtungen/Impfzentren (nach [6])

— Stethoskop
— Blutdruckmessgerät
— Pulsoxymeter, evtl. Blutzuckermessgerät
— Stauschlauch, Venenverweilkanülen (in verschiedenen Größen), Spritzen, Infusionsbesteck, Pflaster zur Fixierung der Kanülen
— Sauerstoff und Verneblerset mit Sauerstoffmaske (verschiedene Größen)
— Beatmungsbeutel mit Masken (verschiedene Größen)
— Absaugvorrichtung
— ggf. Guedel-Tubus
— Volumen (z. B. balancierte Vollelektrolytlösung)
— Arzneistoffe zur Injektion: Adrenalin, Glukokortikoid, H1-Rezeptorantagonist
— Kurzwirksamer β2-Adrenozeptoragonist z. B. Salbutamol zur Inhalation (bevorzugt als Inhalationslösung zur Anwendung über Verneblerset mit Maske, ggf. alternativ als Dosieraerosol mit Inhalierhilfe/Spacer/Maske, Autohaler o. ä.)
— Automatisierter externer Defibrillator

stoff, weisen eine deutlich höhere Inzidenz von Anaphylaxien auf [52, 53].

Es gibt Risikofaktoren, die allergische Reaktionen verstärken können, die bei der Anamneseerhebung berücksichtigt werden müssen, wie zum Beispiel frühere Anaphylaxien, ein unkontrolliertes Asthma, eine Mastozytose oder andere Mastzellerkrankungen [54, 55, 56].

Darüber hinaus können Medikamente wie Beta-blocker, die häufig bei kardiovaskulären Erkrankungen verschrieben werden, den Schweregrad

einer anaphylaktischen Reaktion verstärken und die Behandlung der Anaphylaxie beeinträchtigen. Weitere bekannte Co-Faktoren für die Auslösung oder Verschlimmerung einer anaphylaktischen Reaktion sind nicht steroidale Antiphlogistika (NSAID), körperliche Anstrengung/Sport, Adipositas oder Alkoholkonsum [57, 58].

Es ist derzeit nicht bekannt, ob diese Co-Faktoren auch eine schwere allergische Reaktion nach Impfstoffverabreichung begünstigen. Des Weiteren ist nicht bekannt, ob eine erhöhte Krankheitsaktivität

unerwünschte Wirkungen von Impfungen fördern kann. Wir empfehlen deshalb bei Patienten zum Beispiel während einer Asthmaexazerbation oder mit einer schweren Neurodermitis die Impfung auf einen Zeitpunkt mit stabilen Krankheitsverhältnissen zu verschieben.

Es gibt keine Assoziation der Inzidenz einer Anaphylaxie auf Impfstoffe zu Alter, Geschlecht, Asthma, Atopiestatus oder der Tatsache, dass frühere geringe Reaktionen auf die identische Substanz aufgetreten waren [59, 60].

Zusammenfassend ist es wichtig, dass jede Impfstelle und jeder Impfende darauf vorbereitet ist, schwere allergische Reaktionen zu erkennen und behandeln zu können (Tab. 3 und Tab. 4).

Vorbeugende Maßnahmen zur Kontrolle allergischer Reaktionen auf COVID-19-Impfstoffe bei potenziellen Risikopopulationen

Zur Minimierung anaphylaktischer HR auf eine COVID-19-Impfung sollten Personen mit einem potenziellen Risiko einer solchen Reaktion nach Möglichkeit identifiziert werden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ergeben sich jedoch weder aus Zulassungsstudien noch aus Daten der Spontanmelderegister Signale für Risikopopulationen, die ein erhöhtes Risiko für anaphylaktische Nebenwirkungen bei Verabreichung der COVID-19-Impfstoffe haben, außer bei bekannter Allergie auf einen Inhaltsstoff und anaphylaktische Reaktion auf die erste Impfdosis. Dennoch kann es aus allgemeinem allergologischem Erfahrungswissen ratsam erscheinen, bei bestimmten Personengruppen (siehe unten) besondere Maßnahmen zu ergreifen (z. B. nach Impfung länger als den in der Fachinformation geforderten 15-minütigen Nachbeobachtungszeitraum zu wählen oder eine Vorstellung in einem Allergiezentrum zu initiieren). Prädiktive In-vivo- oder In-vitro-Tests zur Vorhersage oder Ausschluss des Risikos anaphylaktischer Reaktionen bei COVID-19-Impfung existieren gegenwärtig nicht. Je nach Risikoprofil ist zu entscheiden, unter welchen Voraussetzungen eine Impfung möglich ist.

Kontraindikationen und potenzielle Risikopopulationen

Bezüglich Kontraindikationen gegen COVID-19-Impfstoffe und potenzielle Risikopopulationen lassen sich vier Patientengruppen unterscheiden (Tab. 5).

1. Patienten mit Soforttyp-Allergie/Anaphylaxie auf einen oder mehrere Inhaltsstoffe des Impfstoffs beziehungsweise zu diesen kreuzreaktive Stoffe oder anaphylaktische Reaktion auf die erste Impfdosis

Inhaltsstoffe von BNT162b2 und mRNA-1273 werden in Tab. 1 aufgelistet. Beispiele PEG-haltiger Arzneimittel oder – kreuzreaktiver Substanzen finden sich in Tab. 2.

2. Personen mit Spättyp-Allergie auf einen oder mehrere Inhaltsstoffe des Impfstoffs beziehungsweise zu diesen kreuzreaktive Stoffe

Für Personen mit nachgewiesener Spättypallergie auf einen oder mehrere Inhaltsstoffe des Impfstoffs beziehungsweise zu diesen kreuzreaktive Stoffe besteht nach Literatur nur ein geringes Risiko für eine systemische Reaktion. In der Literatur finden sich Einzelfallberichte über generalisierte Hautreaktionen bei Kontaktsensibilisierung gegen Formaldehyd in Impfstoffen [61]. Thiomersal war früher häufiger in Impfstoffen als Konservierungsmittel enthalten, dennoch waren systemische Reaktionen nach Impfung mit solchen Vakzinen selten und es wurde empfohlen, den Hautkontakt mit den Vakzinen strikt zu vermeiden [62]. PEG können Kontaktekzeme im Sinne einer T-Zell-vermittelten Ekzemreaktion hervorrufen [30, 63]. Etabliert ist der Epikutantest mit PEG 400 (die existierende zugelassene Epikutantestsubstanz ist derzeit vorübergehend kommerziell nicht verfügbar). Ob Patienten mit einer Sensibilisierung gegen PEG auch auf die PEGylierten LNP in COVID-19-Vakzinen reagieren, ist bislang nicht untersucht. Diskutiert wird zudem eine potenzielle kutane Sensibilisierung für IgE-vermittelte HR durch Aufnahme niedermolekularer PEG in Salben, Cremes und sonstigen Pflegeprodukten über die

Tab. 5: Absolute (1) und mögliche (2, 3, 4) Risikopopulationen für die Entwicklung allergischer Reaktionen auf COVID-19-Impfstoffe

1. Patienten mit Soforttyp-Allergie/Anaphylaxie auf einen oder mehrere Inhaltsstoffe des Impfstoffs bzw. zu diesen kreuzreaktive Stoffe oder anaphylaktische Reaktion auf die erste Impfdosis
2. Patienten mit Spättyp-Allergie auf einen oder mehrere Inhaltsstoffe des Impfstoffs bzw. zu diesen kreuzreaktive Stoffe
3. Personen mit vorausgehender Anaphylaxie unklarer Ursache
4. Patienten mit bekannter Mastozytose oder Anaphylaxie auf unterschiedliche Arzneimittel oder andere Impfstoffe

Haut [23], wobei auch hier offen ist, ob diese Patienten gegen PEGylierte LNP in COVID-19-Vakzinen reagieren. Die weiteren in den jetzt verfügbaren Impfstoffen verwendeten Substanzen stehen nicht als Testsubstanzen zur Verfügung, nicht irritative Konzentrationen sind nicht publiziert. Diskutiert werden kann bei Verdacht auf eine Spättypallergie gegen die Impfstoffe beziehungsweise Bestandteile der Intrakutantest mit dem Impfstoff beziehungsweise dessen Ausgangsmaterialien, wobei auch dieser Test weder etabliert ist noch aktuell Erfahrung damit besteht. In diesem Falle müsste der Intrakutantest nach 24, 48 und 72 Stunden abgelesen werden.

3. Personen mit vorausgehender Anaphylaxie unklarer Ursache

Bei Personen mit vorausgehender Anaphylaxie unklarer Ursache könnten PEG als Zusatzstoffe der Auslöser gewesen sein. Es sollte vor der Impfung daher eine weitergehende Ursachenabklärung, insbesondere auf die Inhaltsstoffe des Impfstoffes beziehungsweise zu diesen kreuzreaktive Substanzen erfolgen.

4. Patienten mit bekannter Mastozytose und Personen mit vorausgehender Anaphylaxie auf unterschiedliche Arzneimittel

Patienten mit Mastozytose und Personen mit vorausgehender Anaphylaxie auf unterschiedliche Arzneimittel entwickeln häufiger Anaphylaxien [64]. Unter den Patienten mit Mastozytose treten Anaphylaxien vor allem bei erwachsenen Patienten und bei Patienten mit systemischer Mastozytose, insbesondere indolenter systemischer Mastozytose, auf. Typische Triggerfaktoren sind Hymenopterenstiche und verschiedene Medikamente (Histaminliberatoren: z. B. Muskelrelaxantien, Opiate und Kontrastmittel). In Einzelfällen wurden auch Anaphylaxien nach Impfung beschrieben [65, 66, 67, 68, 69, 70]. Alle bisherigen Fallberichte betrafen jedoch pädiatrische Patienten, die naturgemäß häufiger als Erwachsene Impfungen erhalten. Erste Fallberichte von erwachsenen Impfungen mit bekannter Mastozytose zeigten keine allergischen/anaphylaktischen Nebenwirkungen auf die COVID-Impfstoffe [71]. Insbesondere bei Anaphylaxien auf frühere Impfungen, Arzneimittel, unter anderem im Rahmen von medizinischen Eingriffen wie Koloskopien, Operationen in Allgemeinanästhesie und anderes mehr können sehr selten PEG als Hilfsstoffe ursächlich sein, wobei in der weit überwiegenden Anzahl der Fälle die Wirkstoffe selbst Auslöser sind. Auch bei Kosmetika und weiteren in **Tab. 2** benannten Produkten können sehr selten entsprechende Inhaltsstoffe ursächlich sein.

Konsequenzen der Risiko-Bewertung für COVID-19-Impfungen

Personen der Risikogruppe 1 sollten keine Impfung mit dem jeweiligen Impfstoff erhalten. In Kürze werden weitere COVID-19-Impfstoffe mit vermutlich anderen Inhaltsstoffen zur Verfügung stehen, sodass bei nachgewiesener Allergie insbesondere gegen PEG empfohlen werden kann, zukünftig auf einen solchen Impfstoff auszuweichen. In der Literatur findet sich eine erfolgreiche Toleranzinduktion bei Patienten mit HR auf PEGyliertes Interferon(IFN)- α beschrieben, wobei diese Spättypallergien aufwiesen und nicht differenziert wurde, ob die Allergie auf einer Sensibilisierung gegenüber PEG oder IFN- α beruhte [72]. Eine derartige Toleranzinduktion mit dem Impfstoff selbst erscheint aus verschiedener Sicht, insbesondere in Anbetracht der derzeitigen Impfstoffknappheit jedoch bis auf Weiteres nicht praktikabel.

Personen der Risikogruppen 2 und 3 bedürfen einer weitergehenden allergologischen Abklärung und Beratung.

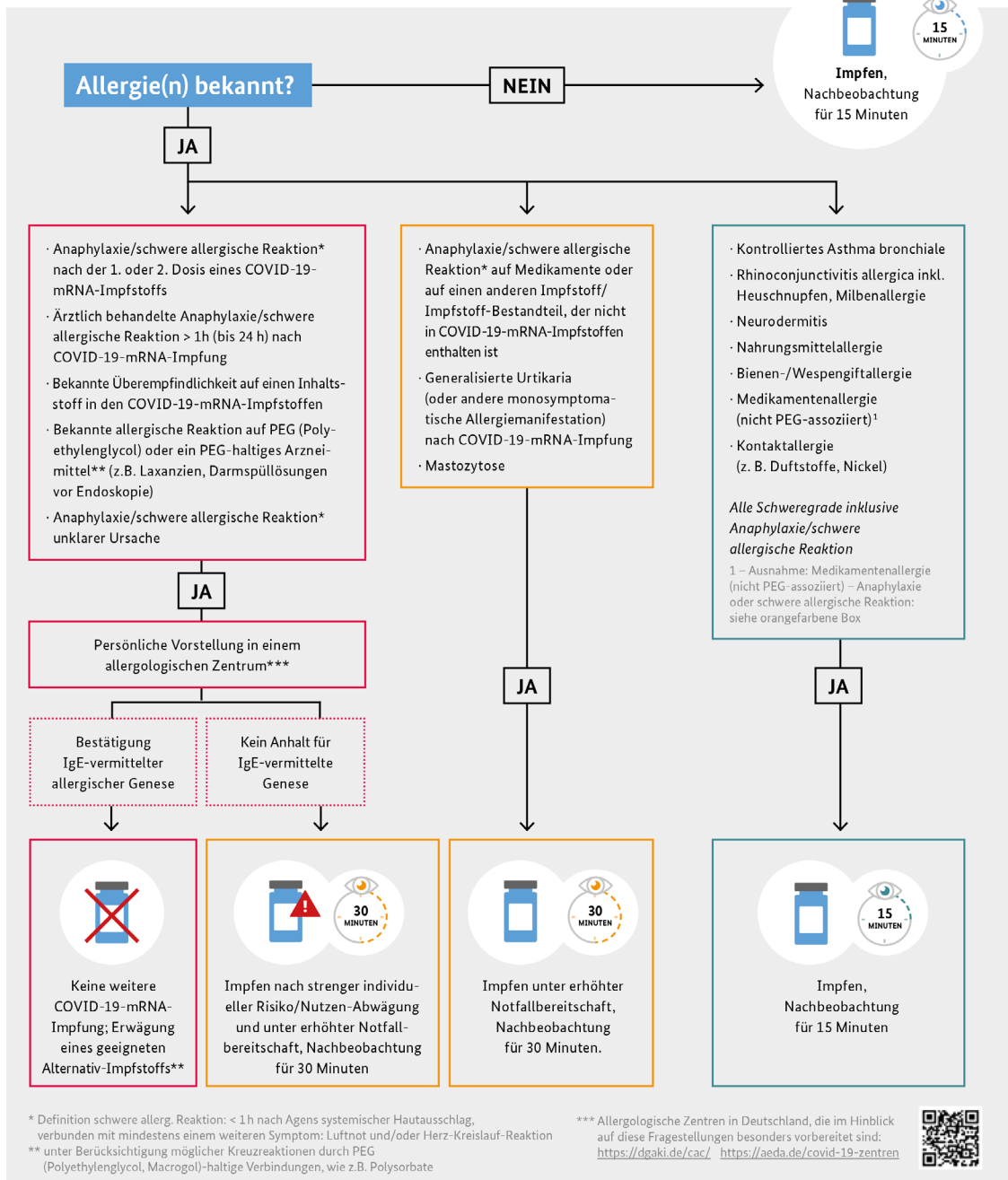
Personen der Risikogruppe 4 (Mastozytose) ist zu empfehlen, ihr Notfallset mit Adrenalin-Autoinjektor, das jedem Patienten mit Mastozytose empfohlen wird, bei/nach der Impfung regelmäßig mit sich zu führen [68] und die Nachbeobachtungszeit sollte auf mindestens 30 min ausgedehnt werden.

Dies Empfehlungen schließen Personen der Risikogruppen 2, 3 und 4 keinesfalls von einer COVID-19-Impfung aus. Jedoch werden allergologisch-diagnostische Maßnahmen bei Risikogruppen 1, 2 und 3 empfohlen, darüber hinaus sind erhöhte Sicherheitsstandards bei allen vier Gruppen anzusetzen oder andere der dargestellten Maßnahmen zu ergreifen.

Personen hingegen, mit einer Allergie jeden Schweregrades auf andere Allergene wie Pollen, Hausstaubmilben, Pilzsporen, Tierepithelien, Nahrungsmittel, Insektengifte oder auf Arzneimittel und Hilfsstoffe, die nicht zu den Inhaltsstoffen der Impfstoffe gehören oder kreuzreaktiv sind, stellen keine Risikopopulation für eine Anaphylaxie auf die COVID-19-Impfstoffe dar. Bezogen auf allergische Krankheitsbilder weisen Personen, die an einer atopischen Erkrankung leiden wie Rhinokonjunktivitis allergica, Asthma bronchiale, atopisches Ekzem, allergisches Kontaktekzem oder Arzneimittellexanthem, Urtikaria, Angioödem oder Polypsis nasi, kein erhöhtes Risiko auf.

Ein praktikables Ampelschema zur Patientenidentifikation wird in **Abb. 1** dargestellt, welches von Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de) und Robert-Koch-Institut (www.rki.de) in Abstimmung mit den Fachgesellschaften AeDA, DGAKI, AG Arzneimittelallergie der DGAKI, NORA und DDG erstellt wurde.

Vorgehen bei positiver Allergieanamnese vor COVID-19-Impfung mRNA-Impfstoffe



Allgemeine Hinweise

- Nach anderen Sofortreaktionen (z.B. vaso-vagale Reaktionen oder Panikattacken) kann unter erhöhter Notfallbereitschaft und einer Nachbeobachtung von 30 Minuten geimpft werden.
- Die Impfzentren bzw. mobilen Teams müssen mit einer Notfallsausrüstung zur Behandlung eventuell auftretender anaphylaktischer Reaktionen ausgestattet sein.

Dieses Flowchart wurde vom Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de) und Robert Koch-Institut (www.rki.de) in Abstimmung mit den Fachgesellschaften AEDA, DGAKI, NORA und DDG erstellt und ist urheberrechtlich geschützt. Es darf ausschließlich im Rahmen seiner Zwecke für eine nicht-kommerzielle Nutzung vervielfältigt und weitergegeben werden. Jegliche Bearbeitung oder Veränderung ist unzulässig.

Ausgabe 1 (Stand 25.03.2021)

Abb. 1: Flowchart zum Vorgehen bei unterschiedlichen allergologischen Erkrankungen oder anamnestischen Angaben

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf allergische Reaktionen auf COVID-19-mRNA-Impfstoffe

Das diagnostische Vorgehen beinhaltet Anamnese und allergologische Haut-, Provokations- bzw. Labortests.

Anamnese

Die Anamnese sollte klären, a) welcher Art die Exposition gegenüber Impfstoffinhaltsstoffen war und b) Hinweise auf die Form des Reaktionsmechanismus der erlebten HR ermitteln (**Tab. 6**). Als möglicher Hinweis auf eine Soforttypsensibilisierung gegen PEG ist die Reaktion auf unterschiedliche Medikamente (Antibiotika, Analgetika, Antazida und Laxantien, Lutschpastillen, Kosmetikprodukte wie auch gegen Depot-Glukokortikoide) zu sehen [73], insbesondere bei Reaktionen auf verschiedene Medikamente mit nicht verwandten/kreuzreagierenden Wirkstoffen [73]. Insgesamt sind Reaktionen auf PEG jedoch selten.

a. Folgende Fragen können hilfreich bei der Abklärung einer möglichen Exposition gegenüber einem der Impfstoff-Inhaltsstoffe sein:

- Trat eine schwere allergische Reaktion im Rahmen einer Impfung auf (< 1 h nach Agens systemischer Hautausschlag, verbunden mit mindestens einem weiteren Symptom: Luftnot und/oder Herz-Kreislauf-Reaktion)?
- Trat eine schwere allergische Reaktion im Rahmen einer Medikamentenapplikation auf (< 1 h nach Agens systemischer Hautausschlag, verbunden mit mindestens einem weiteren Symptom: Luftnot und/oder Herz-Kreislauf-Reaktion)?
- Besteht Verdacht auf eine HR auf einen Zusatzstoff, beispielsweise PEG? (siehe **Tab. 2** und **6**)

b. Von besonderer Bedeutung ist die Feststellung, ob die anamnestische HR eine Sofortreaktion beziehungsweise anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion darstellte. Folgende Fragen sind hierauf hinweisend:

- Trat die Reaktion innerhalb von 30 min nach Exposition auf?

- Kam es zu einem akuten Ausschlag (Urtikaria)?
- Bestand ein Ausschlag für mehrere Wochen? (hinweisend eher für Spättypreaktion)
- Kam es zu systemischen Beschwerden wie akute Atemnot, Erbrechen, Stuhl-/Harnabgang, Kreislaufbeschwerden wie Schwindel, Schwäche, Bewusstlosigkeit?
- Wurde Adrenalin im Rahmen der Notfallbehandlung verabreicht?

Bei anamnestischen HR im Rahmen von invasiven Eingriffen sollten entsprechende Eingriffsprotokolle berücksichtigt werden.

Hauttests

Bei Verdacht auf eine Soforttypreaktion auf Inhaltsstoffe von Impfstoffen können Hauttests durchgeführt werden. Diese umfassen Prick- und (bei negativem Ausfall) Intrakutantests mit den verdächtigen Substanzen, soweit diese zur Verfügung stehen.

Aktuell sind keine zugelassenen Testallergene für die genannten Inhaltsstoffe der mRNA-Impfstoffe verfügbar. Da noch nicht klar ist, ob Patienten*innen, die auf PEG sensibilisiert sind, auch auf die PEGylierten Moleküle reagieren, sollten die diagnostischen Tests auch mit den PEGylierten Formen durchgeführt werden. Diese stehen derzeit nicht zur Verfügung. Wichtig ist, dass PEG unterschiedlicher Molekulargewichte eingesetzt werden, da die Sensibilisierung in Abhängigkeit vom Molekulargewicht differieren kann [74] und Reinsubstanzen in pharmazeutischer Qualität verwendet werden. Nach Literatur wird auch empfohlen, eine Sensibilisierung gegen Polysorbat auszuschließen.

Da im Rahmen von Hauttests (Prick- und Intrakutantest) extrem selten anaphylaktische Reaktionen beobachtet wurden, sollte bei hochempfindlichen Patienten zunächst mit verdünnter Substanz in titrierter Vorgehensweise (0,0001–100 %) getestet werden [24, 31].

Da Reaktionen auch auf Substanzen auftreten können, die im Rahmen der Impfung verwendet werden, aber nicht im Impfstoff enthalten sind, sollte auch an mögliche Sensibilisierungen gegen Latex, Desinfektionsmittel und Ethylenoxid gedacht

Tab. 6: Anamnestische Fragen mit Hinweisen auf allergische Reaktionen nach PEG-Exposition

Kam es zu einer HR bei einer Koloskopie/Einnahme von Laxanzien?
Kam es zu einer HR im Rahmen eines operativen/invasiven Eingriffs?
Kam es zu HR nach Einnahme unterschiedlicher Medikamente oder Nahrungsmittelprodukte wie z. B. Lutschpastillen?
Kam es zu Ekzemen/Hautausschlägen nach Hautkontakt mit Kosmetika/Pflegeprodukten/anderen möglichen PEG-haltigen Produkten?

HR, Hypersensitivitätsreaktionen; PEG, Polyethylenglykol

werden (Ethylenoxid ist Ausgangssubstanz für die Herstellung von PEG).

Eine adäquate Ausstattung und Medikation zur Intervention bei einer möglichen systemischen HR ist bereitzuhalten (siehe **Tab. 3** und **4**).

In-vitro-Labordiagnostik

Eine kommerziell erhältliche IgE-Analytik für die Inhaltsstoffe der Impfstoffe steht derzeit nicht zur Verfügung. In der Literatur sind verschiedene experimentelle Assays zum Nachweis von IgE-Antikörpern auf PEG beschrieben (auch IgG und IgM), deren Sensitivität und Spezifität jedoch nicht in größeren Kollektiven validiert ist [29, 23]. Entsprechende Validierungsstudien laufen derzeit aber. Auch diese Assays sollten idealerweise mit den PEGylierten Formen durchgeführt werden.

Positive BAT auf PEG sind beschrieben [33], stellen jedoch ebenfalls ein experimentelles, bisher nicht umfassend validiertes Verfahren dar, dessen Anwendung erfahrenen allergologischen Zentren vorbehalten ist [76].

Die Labordiagnostik sollte die Bestimmung der Mastzelltryptase beinhalten, da erhöhte Werte > 11,4 µg/ml ein Hinweis auf ein Mastzellaktivierungssyndrom oder eine systemische Mastozytose sein kann, welche ein erhöhtes Risiko auf schwerere Reaktionen bei einer Arzneimittelallergie bergen [77, 78]. Bei der Abklärung von HR im Rahmen medizinischer Maßnahmen/Eingriffe muss auch daran gedacht werden, dass Latex (enthalten in Spritzen, Handschuhen, etc.), Desinfektionsmittel und Ethylenoxid (Sterilisation medizinischer Produkte; Ausgangsstoff der Polymerisierung zu PEG) ebenfalls Soforttypreaktionen auslösen können, auch diese Substanzen können im Rahmen einer Impfung allergische Reaktionen auslösen.

Provokationstests

Bei negativen oder unklaren Testbefunden in der Hauttest- und Labordiagnostik kann gegebenen-

falls eine Provokationstestung erfolgen, sofern die verdächtigen Produkte hierfür vorliegen, wobei bevorzugt zunächst eine Testung der Einzelsubstanzen erfolgen sollte. Da auch schwere HR möglich sind, bleibt diese Testung hierin erfahrenen allergologischen Zentren unter Beachtung der Erfordernisse hierfür vorbehalten [77]. Beschrieben sind beispielsweise orale Provokationstests mit PEG mit einer initialen Menge von 1 mg, welche alle 30 Minuten bis zur kumulativen Gabe von 7,1 g gesteigert wurde, was der minimalen Einzeldosis mancher Laxativa entsprach, wobei dezidierte Provokationsprotokolle nicht vorliegen [32]. Zudem muss der Unterschied in den immunologischen Kompartimenten einer oralen Provokationstestung und einer intramuskulären Impfung bedacht werden.

Bei schweren allergischen Reaktionen auf die erste COVID-19-Impfung empfehlen wir eine Abklärung vor der zweiten Impfung. Über die Indikation zur zweiten Impfung muss unter Würdigung der Gesamtkonstellation und Einbeziehung der Testergebnisse eine Einzelfallentscheidung getroffen werden. Alternativ kann (sobald verfügbar) ein anderer Impfstoff eingesetzt werden, der die putative allergene Komponente des bei der ersten Impfung eingesetzten Impfstoffs nicht enthält.

Allergen-Immuntherapie (AIT) SCIT/SLIT im zeitlichen Zusammenhang mit COVID-19-Impfungen

Grundsätzlich sind im zeitlichen Zusammenhang von Allergen-Immuntherapie (AIT) und Impfungen Hersteller-spezifische Vorgaben zu berücksichtigen. Zwischen SCIT (subkutane Immuntherapie) und COVID-19-Impfung sollte demnach in der Regel ein Abstand von etwa einer Woche liegen. Aufgrund der Erfahrungen mit anderen Impfungen hat sich folgende Vorgehensweise bewährt [79, 80]:

— Einleitungsphase: Falls es möglich ist, die Aufdosierungsphase der AIT noch vollständig vor dem geplanten Impftermin durchzuführen, kann dies

Tab. 7: Hinweise für eine COVID-19-Impfung bei Personen mit schwerem Asthma, atopischer Dermatitis, Urtikaria und chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis, die deshalb eine Biologikatherapie erhalten

	erhöhtes Infektrisiko	Lebendimpfstoffe/ attenuierte Lebendimpfstoffe	inaktivierte Impfstoffe	relevante Zusatzstoffe
Omalizumab	nicht bekannt	keine Kontraindikation	keine Kontraindikation	Polysorbat 20
Mepolizumab Benralizumab Reslizumab	in Tierstudien verminderte Fähigkeit zur Bekämpfung parasitärer Infektionen	keine Kontraindikation	keine Kontraindikation	Polysorbat 80 Polysorbat 20 –
Dupilumab	möglicherweise Beeinflussung parasitärer Erkrankungen	keine Kontraindikation	keine Kontraindikation	Polysorbat 80
Lanadelumab	nicht bekannt	keine Kontraindikation	keine Kontraindikation	Polysorbat 80

wie üblich erfolgen und es gelten dann die unter „Erhaltungstherapie“ gegebenen Empfehlungen. Bei unmittelbar bevorstehender Impfung sollte die Einleitung einer SCIT oder SLIT (sublinguale Immuntherapie) verschoben werden bis eine Woche nach dem zweiten Impftermin.

- Erhaltungstherapie: Für die Fortsetzung einer laufenden AIT empfehlen wir analog zum oben genannten Vorgehen einen Zeitraum von etwa einer Woche zwischen der SCIT und der Vakzinierung, ebenso mindestens sieben Tage Abstand nach einer Vakzinierung unter Beachtung des vom Hersteller empfohlenen Mindestabstands zwischen zwei SCIT-Applikationen.

Für eine SLIT gibt es unterschiedliche Empfehlungen von verschiedenen Herstellern zum Abstand zwischen Impfung und vorangegangener und folgender SLIT-Gabe. Es kann daher keine allgemeine Empfehlung gegeben werden, sondern die Angaben in der Fachinformation sollten beachtet und danach eine individuelle Entscheidung getroffen werden. Um mögliche Nebenwirkungen der SLIT beziehungsweise der Impfung erkennen zu können, empfehlen wir jedoch, eine SLIT am Tag der Impfung auszusetzen und anschließend einen Abstand von mindestens drei bis sieben Tagen einzuhalten. Die SLIT kann hierbei bis zum Vortag der Impfung eingenommen werden.

Biologika

Vorgehen bei Therapie mit Biologika für allergologisch relevante Erkrankungen (Asthma, Neurodermitis, chronische Rhinosinuitis mit Polypen, Urtikaria, hereditäres Angioödem) im zeitlichen Zusammenhang mit COVID-19-Impfung

Die in der Allergologie hauptsächlich zur Anwendung kommenden monoklonalen Antikörper sind Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab, Dupilumab und Lanadelumab, auf deren Indikationsstellung und Einsatz im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie bereits ausführlich hingewiesen wurde (**Tab. 7**) und bei denen Polysorbate relevante Zusatzstoffe sind [81].

- Anti-IgE (Omalizumab) wird insbesondere bei schwerem allergischem Asthma, Antihistaminika resistenter chronisch spontaner Urtikaria und chronischer Rhinosinuitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) eingesetzt.
- Antikörper zur IL-5-Blockade (Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab) werden bei schwerem eosinophilem/T2-Asthma, gegebenenfalls auch bei Hypereosinophilie, verwendet.
- Antikörper zur IL-4/13R-Blockade (Dupilumab) werden bei T2-Asthma, atopischem Ekzem und chronischer Rhinosinuitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) eingesetzt.

- Plasma-Kallikrein-Inhibitor (Lanadelumab) wird zur Behandlung des hereditären, komplementbedingten Angioödems angewendet.

In der jetzigen Situation kann daher festgestellt werden, dass Jugendliche und Erwachsene, die mit Omalizumab (Xolair®), Mepolizumab (Nucala®), Reslizumab (Cinqaero®), Benralizumab (Fasenra®), Dupilumab (Dupixent®) oder Lanadelumab (Takhzyro®) behandelt werden, die COVID-19-Impfung mit den jetzt zugelassenen Impfstoffen grundsätzlich ohne Einschränkung erhalten können.

Hinsichtlich des zeitlichen Abstandes zu einer Impfung unter der Therapie mit oben genannten Biologika muss zwischen Lebendimpfstoffen und inaktivierten Impfstoffen (Totimpfstoffen) unterschieden werden. Die bislang zugelassenen COVID-Impfstoffe gehören keiner der beiden bisherigen Impfstoffklassen an, sondern bilden eigene Impfstoffklassen: die mRNA-Impfstoffe (BionTech und Moderna) und Vektorimpfstoffe (AstraZeneca). Da für diese Impfstoffklassen bisher jedoch keine Empfehlungen existieren, ordnen wir sie den Totimpfstoffen zu.

Kein erhöhtes Risiko für Infektionen oder schlechteren Verlauf von COVID-19 bei Asthmatikern

Es ist darauf hinzuweisen, dass Personen mit Asthma bronchiale kein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2 haben [81]. Auch haben Personen mit Asthma bronchiale mit leichten bis schweren Krankheitsstadien kein erhöhtes Risiko, im Fall einer COVID-19-Erkrankung einen schwereren Krankheitsverlauf zu erleiden [81]. Entscheidend für den Verlauf ist vielmehr, ob sie zusätzlich an einer Komorbidität leiden: Übergewicht, Bluthochdruck und Diabetes haben den größten negativen Einfluss [82]. Ähnliches ist auch für die Impfung anzunehmen, insbesondere da die Nebenwirkungsmeldungen von fast zwei Millionen mit BNT162B2 in USA geimpften Patienten kein anderes Signal hierfür geben [11].

Festgestellt werden kann auch, dass Patienten unter Biologika andere Schutzimpfungen wie beispielsweise gegen Influenza wie „Normalpersonen“ vertragen, das heißt keine erhöhten Häufigkeiten von Nebenwirkungen bekannt sind.

Ebenso bestehen keine Hinweise für Wechselwirkungen von Biologika und COVID-19-Impfungen bei Personen mit atopischer Dermatitis, chronisch idiopathischer Urtikaria oder chronischer Rhinosinuitis mit Nasenpolypen [83].

Die Befürchtung, dass durch die Therapie mit einem der fünf genannten Biologika ein zusätzliches Risiko bei einer Impfung besteht oder die Wirkung des Biologikums durch den Impfstoff aufgehoben werden könnte, beziehungsweise vice versa, erscheint daher unbegründet.

In den randomisierten kontrollierten Studien mit Omalizumab, dem am längsten auf dem Markt befindlichen Biologikum für Personen mit schwerem allergischem Asthma [84] oder chronisch idiopathischer Urtikaria [85] gab es keine vom Prüfplan vorgegebenen Ausschlusskriterien für Patienten, die sich kürzlich einer Impfung unterzogen hatten oder die während der Behandlung mit Biologika eine Impfung benötigten. Auch von den anderen Biologika zur Anwendung bei schwerem Asthma ist kein Prüfplan bekannt, der den Einfluss von Impfungen untersuchte. Bisher gibt es auch aus der Routineanwendung keine bekannten Hinweise oder publizierten Daten, die darauf hinweisen würden, dass die Wirkung von allergologisch relevanten Biologika durch Impfungen verändert wird.

Studien zu Wechselwirkungen von Biologika mit Impfstoffen sollten jedoch durchgeführt werden sowohl im Hinblick auf allergologisches Potenzial als auch auf immunologische Effizienz der Impfungen.

Abstand von sieben Tagen zwischen allergologisch relevanten Biologika und Impfung sinnvoll

Es gibt keine offiziellen Empfehlungen bezüglich eines zeitlichen Abstandes zwischen der Anwendung der hier besprochenen Biologika und der Durchführung von Schutzimpfungen mit inaktivierten Impfstoffen generell. Da sowohl alle Impfungen als auch die Gabe von Biologika potenziell Nebenwirkungen hervorrufen können, ist es aus praktischen Gründen sinnvoll, einen zeitlichen Abstand einzuhalten. Dies erlaubt eine bessere Abschätzung eines eventuell bestehenden Kausalzusammenhangs zwischen unerwünschter Impfreaktion und theoretisch möglicher Nebenwirkung eines Biologikums [86]. Wir empfehlen daher einen Abstand von circa sieben Tagen zwischen der Injektion eines Biologikums und der Impfung mit einem mRNA- oder Vektorimpfstoff beziehungsweise vice versa.

Fazit und Kernaussagen

Zu den ersten zugelassenen Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 in der Europäischen Union (EU) gehören BNT162B2, mRNA-1273 und AstraZeneca AZD1222 (rekombinantes Adenovirus ChAdOx1-S).

Kurz nach der Zulassung wurde über schwere allergische Reaktionen auf die mRNA-basierten Impfstoffe berichtet. Die Zulassungsbehörden der EU, der USA und Großbritanniens sind sich einig, dass nur dann eine absolute Kontraindikation für Impfungen besteht, wenn eine Allergie gegen einen der Impfstoffbestandteile vorliegt oder wenn es eine schwere allergische Reaktion auf die erste Dosis der Impfung gab. Wichtig ist zu erwähnen, dass (wie bei jeder anderen Impfung auch) eine Anaphylaxie nach der Impfung auftreten kann, auch wenn keine allergische Erkran-

kung in der Vorgeschichte vorliegt. Daher sollten Impfzentren und andere Impfer die Vorbeugung, Diagnose und Behandlung schwerer allergischer Reaktionen berücksichtigen und notwendige Medikamente und Ausrüstung in Impfzentren, aber auch in Alters- und Pflegeheimen und für mobile Impfteams zur unmittelbaren Anwendung zur Verfügung stehen. Die dargestellten potenziell allergenen/immunogenen Bestandteile sollten bei den oben genannten Risikogruppen 1, 2 und 3 vor einer Impfung, aber auch bei Patienten nach entsprechenden Impfreaktionen getestet werden, um das verantwortliche Allergen zu identifizieren und um gegebenenfalls die notwendigen Maßnahmen für die zweite Impfdosis treffen zu können. Alternativ kann gegebenenfalls auf einen anderen Impfstoff mit anderer Zusammensetzung gewechselt werden, der die potenziell allergenen/immunogenen Bestandteile nicht enthält.

Testungen mit den Impfstoffen selbst oder seinen Ausgangsmaterialien sind empfehlenswert, aufgrund der aktuellen Materialknappheit aber nicht immer realisierbar. Auch ist wichtig zu betonen, dass derzeit keine validierten und zugelassenen Testallergene und auch keine validierten Labortests für diese Indikation verfügbar sind. Diese sollten, sofern möglich, verfügbar gemacht werden. Besonders ist auch darauf hinzuweisen, dass insbesondere pseudoallergische Reaktionen durch die hier beschriebenen Testverfahren nicht erkannt werden können und somit derzeit keine umfassende Abklärung eventueller Reaktionen auf die Impfstoffe möglich ist, somit auch keine umfassende Sicherheit für diese Patienten hinsichtlich möglicher allergischer/pseudoallergischer Reaktionen trotz Testung gegeben ist.

Bei Patienten mit Mastozytose, aber auch bei unklaren leichteren allergischen Reaktionen unbekannter Ursache in der Anamnese oder nach der ersten Impfung kann eine Prämedikation mit Antihistaminika und gegebenenfalls Glukokortikoiden vor der (zweiten) Impfung sinnvoll sein. Nur Patienten mit hochgradigem Verdacht auf eine schwere allergische Reaktion auf einen Inhaltsstoff der COVID-19-Vakzine oder zu diesen kreuzreagierende Substanzen dürfen derzeit nicht geimpft werden, können aber gegebenenfalls auf ein anderes Impfstoffpräparat ausweichen.

Die Autoren betonen, dass alle hier gemachten Angaben dem derzeitigen Stand des Wissens entsprechen und fortlaufend aktualisiert werden sollten. Der rasch fortschreitende Erkenntnisgewinn kann eine Überarbeitung dieser Empfehlungen in kurzer Zeit notwendig machen.

Kernaussagen

— Kein Allergiker sollte ohne hinreichenden Grund von einer COVID-19-Impfung ausgeschlossen werden.

- Bis auf einen sehr kleinen Anteil von Allergikern mit den definierten Kontraindikationen oder aus den potenziellen Risikogruppen können Allergiker eine COVID-19-Impfung mit den zugelassenen Impfstoffen erhalten
- Personen, die den Risikogruppen 1, 2 und 3 (s. o.) angehören, sollten vor einer COVID-19-Impfung einer allergologischen Abklärung zugeführt werden.
- Für Allergiker, die nicht den definierten Risikogruppen angehören, bestehen keinerlei Hinweise für ein erhöhtes Risiko durch eine COVID-19-Impfung.
- Patienten mit Allergien oder Patienten, die einer definierten Risikogruppe (s. o.) angehören, sollten nach einer Impfung für 30 Minuten überwacht werden.
- Anaphylaktische Reaktion können auch ohne vorbekannte Allergien auftreten. Jeder Impfarzt muss daher auf Anaphylaxiebehandlungen vorbereitet sein und über entsprechende Sachkenntnis verfügen.
- Impfarzt und Impfpersonal müssen in der Erkennung und Behandlung schwerer allergischer Reaktionen geschult sein.
- Zur adäquaten Behandlung möglicher, im Rahmen einer Impfung auftretenden Anaphylaxie muss eine Mindestausstattung an Medikamenten und Instrumentarien (siehe **Tab. 3** und **4**) in jeder impfenden Stelle (z. B. Impfzentren, Arztpraxen, mobile Impfteams in Pflegeheimen, Patientenwohnungen etc.) zur unmittelbaren Anwendung zur Verfügung stehen.
- Nach (vermeintlichen) allergischen Reaktionen auf die Impfstoffe sollte eine allergologische Abklärung in einem spezialisierten Zentrum erfolgen.

Prof. Dr. Karl-Christian Bergmann

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Deutschland
E-Mail: karl-christian.bergmann@charite.de

Danksagung

Die Autoren danken den Experten des Paul-Ehrlich-Instituts (Dr. B. Keller-Stansilawski, Dr. K. Weißer und Prof. V. Mahler) und des Robert-Koch-Instituts (Dr. K. Kling und Priv. Doz. Dr. O. Wichmann) für die freundliche Überlassung von Abb. 1 und die fruchtbare Diskussion.

Interessenkonflikt

L. Klimek berichtet über Zuschüsse und/oder persönliche Gebühren von Allergopharma, MEDA/Mylan, HAL Allergie, ALK Abelló, LETI Pharma, Stallergenes, Quintiles, Sanofi, ASIT Biotech, Lofarma, Allergy Therapeut., AstraZeneca, GSK, Immunotek, Cassella med und Novartis, außerhalb

der eingereichten Arbeit; und Mitgliedschaften in folgenden Organisationen: AeDA, DGHNO, Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, HNO-BV, GPA, EAACI. L. Klimek ist Herausgeber des Allergo Journal. T. Ankermann erhielt Honorare außerhalb der vorliegenden Arbeit von folgenden Firmen und Organisationen: Abbvie, Allergopharma, Chiesi, Infectopharm, Novartis, UKSH Akademie, RG, Springer Verlag, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, GPP e.V, GPA e.V., nappa e.V. und ÖGKJ e.V. und ist beratend tätig für Boehringer Ingelheim, Aimmune und Allergopharma.

T. Jakob berichtet über Zuschüsse und/oder persönliche Gebühren und/oder nicht finanzielle Unterstützung von Novartis, ALK-Abello, Allergy Therapeutics/Bencard, Allergopharma und Thermo Fisher außerhalb der eingereichten Arbeit. T. Jakob ist Herausgeber des Allergo Journal.

W. Pfützner berichtet über Zuschüsse und/oder persönliche Gebühren und/oder nicht finanzielle Unterstützung von ALK-Abello, Biomay, Cilag-Janssen, Lilly, Novartis und Thermo Fisher außerhalb der eingereichten Arbeit.

S. Schmidt berichtet über Zuschüsse und/oder persönliche Gebühren und/oder nicht finanzielle Unterstützung von Allergopharma, ALK, Bencard, Gilead, Mundipharma, Novartis, Vertex, HAL, Sanofi, Olympus, Infectopharm, Pari und Pfizer außerhalb der eingereichten Arbeit.

T. Zuberbier berichtet über Zuschüsse und/oder persönliche Gebühren von AstraZeneca, AbbVie, ALK, Almirall, Astellas, Bayer Health Care, Bencard, Berlin Chemie, FAES, HAL, Leti, Meda, Menarini, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi, Stallergenes, Takeda, Teva, UCB, Henkel, Kryolan und L'Oréal außerhalb der eingereichten Arbeit; und folgende organisatorische Zugehörigkeiten: Mitglied des Komitees: WHO-Initiative „Allergische Rhinitis und ihre Auswirkungen auf Asthma“ (ARIA), Vorstandsmitglied: Deutsche Gesellschaft für Allergie und Klinische Immunologie (DGAKI), Vorstandsvorsitzender: Stiftung des Europäischen Zentrums für Allergieforschung (ECARF), Präsident: Globales europäisches Netzwerk für Allergie und Asthma (GA2LEN), Mitglied: Ausschuss für Allergiediagnose und molekulare Allergologie, Weltallergieorganisation (WAO).

N. Novak berichtet über Zuschüsse und/oder persönliche Gebühren von Alk Abelló, HAL Allergy, Stallergenes Geer, Leti Pharma, Novartis, Leo Pharma, Abbvie, Sanofi Genzyme, Lofarma und Bencard Allergy Therapeutics, außerhalb der eingereichten Arbeit.

K. Hartmann erhielt Forschungsgelder außerhalb der vorliegenden Arbeit von Euroimmun und Thermofisher sowie Beratungs- oder Vortragshonorare von Allergopharma, ALK-Abelló, Blueprint, Deciphera, Menarini, Novartis und Takeda.

M. Worm berichtet über Honorare für Beratungs- und Vortragstätigkeiten von Regeneron Pharmaceuticals, DBV Technologies SA, Stallergenes GmbH, HAL Allergie GmbH, Bencard Allergie GmbH, Allergopharma GmbH & Co. KG, ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, der Mylan Germany GmbH, Leo Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Aimmune Therapeutics UK Limited, Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Novartis AG, Biotest AG, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG und der Lilly Deutschland GmbH, außerhalb der eingereichten Arbeit.

J. Ring berichtet über Honorare von Mylan und Allergika außerhalb der eingereichten Arbeit.

R. Brehler berichtet über Honorare und/oder Forschungsunterstützung von ALK, Allergopharma, Bencard, HAL, Leti, Stallergenes, Astra Zeneca, GSK, MedUpdate, Novartis, BiotechTools, Genentech und Circassia, außerhalb der eingereichten Arbeit.

V. Mahler: Die in dieser Arbeit geäußerten Positionen repräsentieren die persönlichen Ansichten der Autorin als Expertin im Bereich der Allergologie und dürfen nicht so

verstanden oder zitiert werden, als seien sie im Namen des Bundesinstituts für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, der Europäischen Arzneimittelagentur oder einer ihrer Ausschüsse oder Arbeitsgruppen getätigt worden. Es bestehen keine Interessenskonflikte.

H. Merk, K. C. Bergmann, E. Hamelmann, E. Untersmayr, W. Hötzenecker, Knut Brockow und E. Jensen-Jarolim haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit dieser Arbeit.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind

Zitierweise

Klimek L, Bergmann K-C, Brehler R, Pfützner W, Zuberbier T, Hartmann K, Jakob T, Novak N, Ring J, Merk H; Hamelmann E, Ankermann T, Schmidt S, Untersmayr E, Hötzenecker W, Jensen-Jarolim E, Brockow K, Mahler V, Worm M. Practical Handling of Allergic Reactions to COVID-19 vaccines. A Position Paper from German and Austrian Allergy Societies AeDA, DGAKI, GPA and ÖGAI. *Allergo J Int* 2021;30:79–95
<https://doi.org/10.1007/s40629-021-00165-7>

Literatur

- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med* 2020;382:1969–73
- Slaoui M, Hepburn M. Developing Safe and Effective Covid Vaccines – Operation Warp Speed’s Strategy and Approach. *N Engl J Med* 2020;383:1701–3
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; 383:1920–31
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;
- McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:868–78
- Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Fuchs T. et al. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update S2k-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Society for Neonatology and Pediatric Intensive Care (GNPI), the German Society of Dermatology (DDG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Respiratory Society (DGP), the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE). *Allergo J Int* 2021;30:1–25
- Cabanillas B, Akdis C, Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: a potential role of Polyethylene glycol? *Allergy* 2020 (in press)
- de Vrieze J. Pfizer’s vaccine raises allergy concerns. *Science* 2021;371:10-1
- Klimek L, Novak N, Hamelmann E, Werfel T, Wagenmann M, Taube C, et al. Severe allergic reactions after COVID-19-Vaccination with the Pfizer/BioNTech Vaccine in Great Britain and USA. Position Statement of the German Allergy Societies: Medical Association of German Allergologists (AeDA), German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA). *Allergo J Int* 2021;30:51–5
- Wu KJ. Boston doctor reports serious allergic reaction after getting Moderna’s covid vaccine. *The New York Times* 2020 (25.12.2020)
- CDC. COVID-19 Response Team, FDA - Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. Centers for Disease Control and Prevention 2021; www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm (accessed 17.3.2021)
- EMA. Assessment report - Comirnaty EMA/707383/2020 Corr.1. www.ema.europa.eu/2021 (accessed 19.2.2021).
- FDA. United States Food and Drug Administration (FDA). Emergency use authorization for Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. 2020; www.fda.gov/media/144636/download (accessed 28.12.2020)
- FDA. United States Food and Drug Administration (FDA). Emergency use authorization for Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine 2020. <https://www.fda.gov/media/144412/download> (accessed 28.12.2020)
- Inglut CT, Sorrin AJ, Kuruppu T, Vig S, Cicalo J, Ahmad H, et al. Immunological and Toxicological Considerations for the Design of Liposomes. *Nanomaterials* (Basel) 2020;10:190
- Allen TM, Hansen C, Martin F, Redemann C, Yau-Young A. Liposomes containing synthetic lipid derivatives of poly(ethylene glycol) show prolonged circulation half-lives in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1991;1066:29–36
- Judge A, McClintock K, Phelps JR, MacLachlan I. Hypersensitivity and loss of disease site targeting caused by antibody responses to PEGylated liposomes. *Mol Ther* 2006;13:328–37
- Mohamed M, Abu Lila AS, Shimizu T, Alaaeldin E, Hussein A, Sarhan HA et al. PEGylated liposomes: immunological responses. *Sci Technol Adv Mater* 2019;20:710–24
- Ionova Y, Wilson L. Biologic excipients: Importance of clinical awareness of inactive ingredients. *PLoS One* 2020;15:e0235076
- Calogiuri G, Foti C, Netti E, Di Leo E, Macchia L, Vacca A. Polyethylene glycols and polysorbates: Two still neglected ingredients causing true IgE-mediated reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2509–10
- Klimek L JM, Akdis C. . ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines – an EAACI-ARIA Position Paper. *Allergy* 2020; Online ahead of print
- Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; S2213-2198(20)31007-2
- Stone CA, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *T J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;7:1533–40.e8
- Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy* 2016;46:907–22
- Wylon K, Dölle S, Worm M. Polyethylene glycol as a cause of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:67
- Richter AW, Åkerblom E. Polyethylene Glycol Reactive Antibodies in Man: Titer Distribution in Allergic Patients Treated with Monomethoxy Polyethylene Glycol Modified Allergens or Placebo, and in Healthy Blood Donors. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984;74:36–9
- Krantz M LY, Phillips EJ, Stone CA. COVID-19 vaccine anaphylaxis: PEG or not? *Allergy* 2020 (in press)

28. Krantz MS, Liu Y, Phillips EJ, Stone CA, Jr. Anaphylaxis to PEGylated liposomal echocardiogram contrast in a patient with IgE-mediated macrogol allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1416–9 e3
29. Caballero ML, Lluch-Bernal M, Vilà-Nadal G, Lluncor M, Quirce S. IgE-Mediated Anaphylaxis Induced by Macrogol 6000. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:398–400
30. Co-Minh HB, Demoly P, Guillot B, Raison-Peyron N. Anaphylactic shock after oral intake and contact urticaria due to polyethylene glycols. *Allergy* 2007;62:92–3
31. Dewachter P, Mouton-Favire C. Anaphylaxis to macrogol 4000 after a parenteral corticoid injection. *Allergy* 2005;60:705–6
32. Sohy C, Vandenplas O, Sibille Y. Usefulness of oral macrogol challenge in anaphylaxis after intra-articular injection of corticosteroid preparation. *Allergy* 2008;63:478–9
33. Bommarito L, Mietta S, Nebiolo F, Geuna M, Rolla G. Macrogol hypersensitivity in multiple drug allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:542–3
34. Berndt K, Kuske M, Beissert S, Spornraft-Ragaller P, Bauer A. Non-IgE-dependent hypersensitivity to macrogol 6000. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16:479–81
35. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: A stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals. *Mol Immunol* 2014;61:163–73
36. Walker M. CDC Updates Contraindications to COVID-19 Vaccination - Appendix B: Ingredients included in Pfizer-BioNTech and Moderna mRNA COVID-19 vaccines: Medpage Today 2021; www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/90501
37. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of mRNA COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html. (accessed 3.2.2021)
38. Lukawska J, Mandaliya D, Chan AWE, Foggitt A, Bidder T, Harvey J et al. Anaphylaxis to trometamol excipient in gadolinium-based contrast agents for clinical imaging. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1086–7
39. Singh M, Winhoven SM, Beck MH. Contact sensitivity to octyldecyl alcohol and trometamol in an anti-itch cream. *Contact Dermatitis* 2007;56:289–90
40. Klimek L, Novak N, Cabanillas B, Jutel M, Bousquet J, Akdis CA. Potential allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: possible roles for polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy* 2021 (in press)
41. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, Swanson KA, Muik A, Vormehr M et al. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. *bioRxiv* 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.09.08.280818>
42. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* 2020;383:2439–50
43. Pfizer. Pfizer and Biontech propose expansion of pivotal COVID-19 vaccine trial [press release]. Pfizer 2020; www.pfizer.com (accessed 17.3.2021)
44. Pfizer. Our progress in developing a potential COVID-19 vaccine. Pfizer 2020; www.pfizer.co.uk/our-progress-developing-potential-covid-19-vaccine (accessed 4.1.2020)
45. Pfizer. A phase 1/2/3, placebo-controlled, randomized, observer-blind, dose-finding study to evaluate the safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of SARS-CoV-2 RNA vaccine candidates against COVID-19 in healthy individuals. Pfizer 2021; https://pfe-pfizer.com/d8-prod.s3.amazonaws.com/2020-11/C4591001_Clinical_Protocol_Nov2020.pdf (accessed 4.1.2021)
46. Heaton PM. The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse. *N Engl J Med* 2020;383:1986–8
47. Dose-Confirmation Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of mRNA-1273 COVID-19 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older. 2020; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405076> (accessed 4.1.2021)
48. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2020;383:2427–38
49. Widge AT, Roupael NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:80–2
50. Moderna I. Moderna Announces Primary Efficacy Analysis in Phase 3 COVE Study for Its COVID-19 Vaccine Candidate and Filing Today with U.S. FDA for Emergency Use Authorization. Moderna 2020 (press release)
51. Klimek L, Worm M, Lange L, Beyer K, Rietschel E, Vogelberg C et al. Management von Anaphylaxiegefährdeten Patienten während der Covid-19-Pandemie. *Allergo J* 2020;29(7):16–26
52. CDC. Ebola (Ebola Virus Disease) - Contraindications and Precautions to Vaccination: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP), Viral Special Pathogens Branch (VSPB), 2020; <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/clinicians/vaccine/precautions.html>. (accessed 12.1.2021)
53. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet* 2017;389:505–18
54. Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1318–28.e7
55. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026–45
56. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:285–90
57. Wölbling F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013;68:1085–92
58. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilò MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy* 2018;73:1322–30
59. Anagnostou K, Turner PJ. Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis. *Arch Dis Child* 2018;104:83–90
60. Greenberger PA. Most Children and Adolescents Will Survive an Episode of Severe Anaphylaxis, But We Need to Be Better at Prevention, Risk Reduction, and Early Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2250–1
61. Kuritzky LA, Pratt M. Systemic Allergic Contact Dermatitis After Formaldehyde-Containing Influenza Vaccination. *J Cutan Med Surg* 2015;19:504–6
62. van't Veen AJ, van Joost T. Sensitization to thimerosal (Merthiolate) is still present today. *Contact dermatitis* 1994;31:293–8
63. Hyry H, Vuorio A, Varjonen E, Skyttä J, Mäkinen-Kiljunen S. Two cases of anaphylaxis to macrogol 6000 after ingestion of drug tablets. *Allergy* 2006;61:1021
64. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical

- features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008;63:226–32
65. Bankova LG, Walter JE, Iyengar SR, Lorenzo ME, Hornick JL, Castells MC. Generalized bullous eruption after routine vaccination in a child with diffuse cutaneous mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:94–6
 66. Gupta M, Akin C, Sanders GM, Chan MP, Ross CW, Castells MC. Blisters, Vaccines, and Mast Cells: A Difficult Case of Diffuse Cutaneous Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1370–2
 67. Hudson A, Finlayson L. Diffuse Cutaneous Bullous Mastocytosis and Disseminated Intravascular Coagulation Postvaccination: A Case Report. *J Cutan Med Surg* 2016;20:596–9
 68. Johansen ML, Lawley LP. Assessing vaccination reactions in pediatric patients with maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 2021; <https://doi.org/10.1111/pde.14492>
 69. Parente R, Pucino V, Magliacane D, Petraroli A, Loffredo S, Marone G et al. Evaluation of vaccination safety in children with mastocytosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:93–5
 70. Zanoni G, Zanotti R, Schena D, Sabbadini C, Opri R, Bonadonna P. Vaccination management in children and adults with mastocytosis. *Clin Exp Allergy* 2017;47:593–6
 71. Rama TA, Moreira A, Castells M. mRNA COVID-19 vaccine is well tolerated in patients with cutaneous and systemic mastocytosis with mast cell activation symptoms and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:877–8
 72. Poreaux C, Bronowicki JP, Debouverie M, Schmutz JL, Waton J, Barbaud A. Clinical allergy. Managing generalized interferon-induced eruptions and the effectiveness of desensitization. *Clin Exp Allergy* 2014;44:756–64
 73. Bruusgaard-Mouritsen MA, Johansen JD, Garvey LH. Clinical manifestations and impact on daily life of allergy to polyethylene glycol (PEG) in ten patients. *Clin Exp Allergy* 2021; <https://doi.org/10.1111/cea.13822>
 74. Wenande EC, Skov PS, Mosbech H, Poulsen LK, Garvey LH. Inhibition of polyethylene glycol-induced histamine release by monomeric ethylene and diethylene glycol: a case of probable polyethylene glycol allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1425–7
 75. Camarasa JM. Acute contact urticaria. *Contact dermatitis* 1982;8:347–8
 76. Möbs C, Pfützner W. Cellular in vitro diagnosis of adverse drug reactions. *Allergo J Int* 2014;23:164–71
 77. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int* 2015;24:94–105
 78. Pfützner W, Brockow K. Perioperative drug reactions - practical recommendations for allergy testing and patient management. *Allergo J Int* 2018;27:126–9
 79. Jakob T, Klimek L. Allergologie in Zeiten von Covid-19. *Allergo J* 2020; 29(3):3
 80. Klimek L, Pfaar O, Worm M, Bergmann K-C, Bieber T, Buhl R et al. Allergen-Immuntherapie in der aktuellen Covid-19-Pandemie. *Allergo J* 2020;29(3):17–25
 81. Klimek L, Pfaar O, Worm M. Anwendung von Biologika bei allergischen und Typ-2-entzündlichen Erkrankungen in der aktuellen COVID-19-Pandemie – ein Positionspapier von AeDA, DGAKI, GPA, ÖGAI, LGAI, ÖGP, ARIA und EAACI. Use of biologicals in allergic and type-2 inflammatory diseases in times of the current COVID-19 pandemic – Position paper of AeDA, DGAKI, GPA, ÖGAI, LGAI, ÖGP, ARIA und EAACI. *Allergo J* 2020;29(4):14–27
 82. Beurnier A, Jutant E-M, Jevnikar M, Boucly A, Pichon J, Preda M et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalisation. *Eur Respir J* 2020;56:2001875
 83. Paul-Ehrlich-Institut. Empfehlung zur Coronaimpfung für Allergikerinnen und Allergiker. Paul-Ehrlich-Institut 2021; www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/mitteilungen/201223-stellungnahme-empfehlung-allergiker.pdf?__blob=publicationFile&v=6 (accessed 11.1.2021)
 84. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309–16
 85. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924–35
 86. Novartis. Xolair® – Impfungen unter der Therapie mit Omalizumab 2019; Novartis 2021; www.novartis.de/system/files/product-info/382687_FAQ_Xolair.pdf (accessed 4.1.2021)

Praktischer Umgang mit allergischen Reaktionen auf COVID-19-Impfstoffe

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent von springermedizin.de
- als registrierter Abonnent dieser Fachzeitschrift
- als Mitglied des Ärzteverbands Deutscher Allergologen



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie die FIN oder den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

? Wie viel Zeit verging bis zur Zulassung des ersten Impfstoffes gegen SARS-Cov-2?

- weniger als fünf Jahre
- exakt zweieinhalb Jahre
- weniger als drei Monate
- weniger als zwölf Monate
- circa 24 Monate

? Wie hoch ist die Rate schwerer anaphylaktischer Reaktionen auf Impfstoffe generell?

- 5,46 pro Million Impfstoffdosen
- circa 50 % aller Geimpften erleiden anaphylaktische Reaktionen
- sehr selten: 1,31 pro eine Million Impfstoffdosen
- circa 20 % aller Geimpften erleiden anaphylaktische Reaktionen
- sehr selten: 0,69 pro eine Million Impfstoffdosen

? Welches ist die Hauptkomponente der mRNA-Impfstoffe?

- Gelatine
- Nukleosid-modifizierte mRNA für das virale Spike(S)-Glykoprotein von SARS-CoV-2
- Hühnereiprotein
- abgeschwächtes SARS-CoV-2-Virus
- Neomycin

? Was wird im „Morbidity and Mortality Weekly Report“ berichtet?

- Der „Morbidity and Mortality Weekly Report“ beschreibt allergische

Reaktionen einschließlich Anaphylaxie nach Erhalt der ersten Dosis des Impfstoffs BNT162b2 in den USA.

- Der „Morbidity and Mortality Weekly Report“ beschreibt Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 weltweit.
- Der „Morbidity and Mortality Weekly Report“ beschreibt Todesfälle durch COVID-19 in Europa.
- Der „Morbidity and Mortality Weekly Report“ beschreibt wie viele Menschen bisher einer Infektion mit SARS-CoV-2 entgangen sind.
- Der „Morbidity and Mortality Weekly Report“ beschreibt wie viele Staatsoberhäupter sich bisher mit SARS-Cov-2 infiziert haben.

? In welchem Zeitraum manifestieren sich anaphylaktische allergische Reaktionen vom Soforttyp?

- nach circa 48 h
- meist innerhalb von circa 30 min nach Applikation des Allergens
- mehrere Tage nach Allergenkontakt
- Allergische Reaktionen vom Soforttyp können noch Jahre nach Allergenkontakt auftreten.
- nach exakt 72 h

? Welche der folgenden Symptome gehören zu den häufigsten anaphylaktischen Reaktionen?

- Kopfschmerzen, Darmgeräusche, Harndrang

- Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Anämie, Heißhunger
- Urtikaria mit generalisiertem Juckreiz, Erytheme, Angioödeme, Schwellungen im Zungen- und Larynxbereich, asthmatische Beschwerden mit Keuchen, Husten und Dyspnoe, Tachykardie, Hypotonie, Schwindel und Erbrechen
- Fieber, Blähungen, Stuhldrang
- Schmerzen an der Einstichstelle, Haarausfall, Gelenkschmerzen

? Welche Patientenpopulation gehört nicht in die Gruppe 1–4?

- Patienten mit Soforttyp-Allergie/ Anaphylaxie auf einen oder mehrere Inhaltsstoffe des Impfstoffs beziehungsweise zu diesen kreuzreaktive Stoffe oder anaphylaktische Reaktion auf die erste Impfdosis
- Patienten mit Spättyp-Allergie auf einen oder mehrere Inhaltsstoffe des Impfstoffs beziehungsweise zu diesen kreuzreaktive Stoffe
- Pollenallergiker
- Personen mit vorausgehender Anaphylaxie unklarer Ursache
- Patienten mit bekannter Mastozytose oder Anaphylaxie auf unterschiedliche Arzneimittel oder andere Impfstoffe

? Was ist für eine Therapie von Anaphylaxien unbedingt notwendig?

- Mindestausstattung an Pharmaka (wie Adrenalin, Dimetinden, Prednisolon,

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit vier Punkten in der Kategorie I (tutoriel unterstützte Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

- Salbutamol usw.) und medizinischem Material
- schmerzstillende und fiebersenkende Medikamente in oraler Applikation
- lokal wirksame Substanzen
- Abführmittel
- routinemäßige Einsatz von Antibiotika

? Welche Frage kann nicht dabei helfen, eine anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktion in der Anamnese zu identifizieren?

- Trät die Reaktion innerhalb von 30 min nach Exposition auf?
- Kam es zu einem akuten Ausschlag (Urtikaria)?
- Wurde Adrenalin im Rahmen der Notfallbehandlung verabreicht?
- Wurde nach der Reaktion ein Muskelrelaxans verabreicht?
- Kam es zu systemischen Beschwerden wie akute Atemnot, Erbrechen, Stuhl-/Harnabgang, Kreislaufbeschwerden wie Schwindel, Schwäche, Bewusstlosigkeit?

? Welcher Abstand wird zwischen allergologisch relevanten Biologika und einer SARS-CoV-2-Impfung empfohlen?

- ein Abstand von zwei bis drei Wochen
- ein Abstand von einem Tag
- ein Abstand von sieben Tagen
- ein Abstand von einem Monat
- ein Abstand von zwei bis drei Monaten



© pico / forolia.com

SpringerMedizin.de/CME

Abonnenten aufgepasst! So sammeln Sie CME-Punkte mit dem Allergo Journal

Abonnenten des Allergo Journal und damit auch alle Mitglieder des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) können kostenlos an den CME-Modulen der Zeitschrift teilnehmen.

So einfach geht's:

► 1. Registrieren und einloggen

Um Fortbildungseinheiten auf SpringerMedizin.de/CME bearbeiten zu können, müssen Sie auf www.springermedizin.de registriert sein. Sollten Sie noch keinen SpringerMedizin-Zugang haben, registrieren Sie sich bitte zunächst (Berufsnachweis erforderlich). Wenn Sie bei der Registrierung als Adresse bereits die Lieferadresse Ihres Allergo-Journal-Abonnements angegeben haben, wird Ihnen die Zeitschrift automatisch innerhalb von 24 Stunden zugebucht. Wenn Sie eine andere Adresse genutzt haben, schreiben Sie unter der Angabe Ihrer Abonummer (zu finden auf dem Adressaufkleber auf Ihrer Zeitschrift) an: kundenservice@springermedizin.de.

► 2. Beitrag auswählen

Unter der Rubrik „CME“ auf SpringerMedizin.de finden Sie die Kursliste. Diese Liste umfasst alle CME-Fortbildungen

von SpringerMedizin.de/CME. Lassen Sie sich alle Kurse anzeigen oder wählen Sie über „Kurse nach Zeitschriften“ das Allergo Journal aus.

► 3. CME-Punkte sammeln

Zu jedem Beitrag gehört ein Fragebogen mit zehn CME-Fragen. Ab sieben richtigen Antworten haben Sie bestanden und erhalten umgehend eine Teilnahmebescheinigung!

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
SpringerMedizin.de/CME

Noch mehr Fortbildung bietet das e.Med-Komplettpaket. Hier stehen Ihnen auf SpringerMedizin.de/CME alle Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin zur Verfügung.

Testen Sie e.Med 14 Tage kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter:
www.springermedizin.de/eMed
oder telefonisch unter 0800 7780777
(Montags bis Freitag 10 bis 17 Uhr)



Hier steht eine Anzeige.

