

Allergische Reaktionen auf COVID-19-Impfungen – Was HNO-Ärzte wissen sollten

Teil 1: Allgemeine Aspekte von Allergien auf Impfstoffe, immunologische Grundlagen von Allergien auf Impfstoffe, Immunmechanismen von allergischen und pseudoallergischen Reaktionen

Teil 2: Charakteristiken der mRNA-Impfstoffe BNT162b2 und mRNA-1273 zur Prophylaxe von COVID-19 und assoziierte Immunphänomene

Teil 3: Praktische Aspekte der Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Allergien auf COVID-19-Impfstoffe

Autoren

L. Klimek¹, A. M Chaker², M. Cuevas³

Institute

- 1 Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden
- 2 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde & Zentrum für Allergie und Umwelt, Klinikum rechts der Isar, TU München
- 3 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, TU Dresden

Schlüsselwörter

BNT162b2, mRNA-1273, Anaphylaxie, Allergie, Impfreaktion

Key words

NT162b2, mRNA-1273, anaphylaxis, allergy, post-vaccination adverse events

online publiziert 22.01.2021

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2021; 100: 168–173

DOI 10.1055/a-1353-1387

ISSN 0935-8943

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Professor Dr. med. L. Klimek
Zentrum für Rhinologie und Allergologie Wiesbaden,
An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden, Deutschland
Tel.: +49/6 11/3 08 60 80
Ludger.Klimek@Allergiezentrum.org

ZUSAMMENFASSUNG

Mit BNT162b2 (zugelassen am 27.12.2020) und mRNA-1273 (zugelassen am 06.01.2021) wurden erstmalig RNA-Impfstoffe zur breiten Anwendung in einem beschleunigten Verfahren in der EU bedingt zugelassen und stehen nun zur effektiven Bekämpfung der durch SARS-CoV-2 verursachten Pandemie in der EU zur Verfügung. Einzelne Berichte über Anaphylaxien nach Impfung zunächst in Großbritannien sowie die Identifikation von PEGs (Polyethylenglykole) als mögliche Auslöser der Reaktionen als bisher wenig im allergologischen Fokus stehende Gruppe von Zusatzstoffen führten zur Verunsicherung von Ärzten und Patienten. Ziel dieser Artikelserie ist die Zusammenfassung bisher bekannter pathophysiologischer und klinischer Erkenntnisse (Teil 1), der Charakteristiken der Impfstoffe (Teil 2) sowie praktische Aspekte zur Erkennung und Therapie möglicher Allergien gegen Bestandteile der mRNA-COVID-19-Impfstoffe (Teil 3).

ABSTRACT

With BNT162b2 (approved in the EC on 27th of December 2020) and mRNA-1273 (approved in the EC on 6th of January 2021) for the first time ever two RNA-vaccines received conditional approval within the EC in order to effectively combat the SARS-COV2 pandemic. The emergence of sporadic cases of anaphylaxis following vaccination with these new compounds and the identification of PEGs (polyethylenglycols) as potential, widely used but yet usually unknown culprits have led to uncertainty among treating physicians and patients. The aim of this article series is to summarize current available pathophysiological and clinical information (part 1), to describe the characteristics of the vaccines (part 2) and to provide practical solutions for diagnosis and treatment of potential allergy against mRNA-Covid19 vaccines.

Einleitung

Am 09.12.2020 informierte die britische Arzneimittelbehörde *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)* über schwere allergische Reaktionen bei 2 Mitarbeitern des englischen Gesundheitssystems National Health Service (NHS) nach der Verabreichung des Impfstoffs BNT162b2 der Firmen BioNTech und Pfizer gegen COVID-19 [1].

Bei beiden Patienten waren in der Vorgeschichte Anaphylaxien beschrieben, beide erholten sich rasch und, soweit derzeit bekannt ist, vollständig von diesen schweren allergischen Reaktionen. Da nicht klar ist, auf welche Komponente des Impfstoffs sie reagierten, wurde eine Untersuchung eingeleitet, um die beiden Vorfälle und ihre Ursachen vollständig zu verstehen. Inzwischen wurden mehrere weitere Fälle von Anaphylaxien nach BNT162b2-Impfung im Vereinigten Königreich (UK) beschrieben [1, 2].

Am 11.12.2020 erteilte die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) eine Notfallzulassung (EUA) für BNT162b2, am 18.12.2020 auch für den COVID-19-Impfstoff von Moderna. In den USA werden derzeit sehr rasch große Impffzahlen erreicht, aktuell werden täglich ca. 100 000 Personen geimpft. Auch dort traten Fälle von Anaphylaxien auf COVID-19-Impfungen auf [3]. Insgesamt wurden bisher in den USA mehr als 2 Millionen Impfdosen verimpft, hierbei kam es in 11,1 Fällen pro 1000 000 Dosen zu Anaphylaxien, welche zu 70 % innerhalb der ersten 15 Minuten und 86 % innerhalb von 30 Minuten auftraten [4].

Aktuell sind schwere allergische Reaktionen die wichtigste unerwünschte Wirkung der in westlichen Ländern zugelassenen COVID-19-Impfstoffe. Die britische Fachinformation (SmPC) für den Impfstoff BNT162b2 beinhaltet auch bereits den Hinweis auf eine Kontraindikation für die Verwendung bei Personen, die eine allergische Reaktion auf den Impfstoff oder einen der Bestandteile des Impfstoffs gezeigt haben [5]. Als Vorsichtsmaßnahme hat die MHRA eine vorläufige Anweisung an den NHS herausgegeben, grundsätzlich bei „Patienten mit schweren Allergien“ nicht zu impfen. Dies hat auch in Deutschland zu einer großen Verunsicherung geführt, welche Patienten nun tatsächlich geimpft werden sollten und bei welchen Risiken bestehen.

Nach einem beschleunigten Zulassungsverfahren hat auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) bei der EMA am 21.12.2020 an die Europäische Kommission die Empfehlung ausgesprochen, den COVID-19-Impfstoff BNT162b2 in Form einer bedingten Zulassung (conditional marketing authorisation, CMA) zu genehmigen. Diese Zulassung erfolgte am 27.12.2020. Eine bedingte Zulassung ist eine beschleunigte Zulassung, die an Auflagen geknüpft ist. Eine solche Zulassung wurde nach Bewertung durch den CHMP am 06.01.2021 auch für den mRNA-Impfstoff der Firma Moderna erteilt.

Die aktuelle Empfehlung der EMA und des PEI [6] lauten, dass Patienten, die eine bekannte Allergie gegen einen der Inhaltsstoffe des Impfstoffs haben, nicht geimpft werden sollten [1, 3]. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass die Impfungen grundsätzlich unter medizinischer Supervision so erfolgen sollen, dass eine Notfallbehandlung möglich ist. Individuen, die eine schwere allergische Reaktion nach der ersten Impfung erfahren haben, sollten die zweite Dosis des Impfstoffs nicht erhalten.

Seit dem 27.12.2020 wurde auch in Deutschland mit den seit langem vorbereiteten Impfungen begonnen. Es ist anzunehmen, dass in den nächsten Monaten in großem Ausmaß Anfragen an allergologisch tätige Ärzte gestellt werden, wie mit möglichen allergischen Reaktionen durch die COVID-19-Impfungen umzugehen ist. Auch HNO-Ärzte sollten sich daher mit diesen Fragen auseinandersetzen und entsprechende Expertise erwerben.

Zahlreiche Berichte in Publikumspressen und sozialen Medien über die allergischen Reaktionen haben bereits für Unruhe gesorgt. Patienten mit schweren Allergien machen sich Sorgen, ob sie vielleicht nicht geimpft werden können oder werden umgekehrt verunsichert und lehnen die Impfung ab [1, 3].

Mit dem Ziel, die Impfung möglichst großen Teilen der Bevölkerung zugänglich zu machen, möchten wir aus allergologischer Sicht den aktuellen Kenntnisstand zum Anaphylaxie-Risiko bei COVID-19-Impfungen aufarbeiten und auf die Grundlagen zur Prävention und Therapie anaphylaktischer Reaktionen hinweisen.

Hierbei werden die voraussichtlich zunächst verfügbaren mRNA-Impfstoffe BNT162b2 und mRNA-1273 analysiert, die aufgetretenen Reaktionen in den Kontext des immunologischen Wissens hierzu gestellt und basierend hierauf Maßnahmen zum praktischen Management im Zuge der Impfung gegen SARS-CoV-2 vorgeschlagen.

Allergische Reaktionen auf Impfstoffe

Allergische Reaktionen auf Impfstoffe sind sehr selten und treten bei 1 pro 1000 000 bis zu 30 pro 100 000 auf [5, 7–10].

Impfstoffbestandteile, von denen bekannt ist, dass sie allergische Reaktionen hervorrufen können, sind z. B. Reste von tierischen Proteinen, antimikrobielle Wirkstoffe, Konservierungsmittel, Stabilisatoren und Adjuvantien neben der aktiven Komponente des Impfstoffs (dem eigentlichen Antigen), die die Immunantwort auslösen [5, 7–10]. Zu den einzelnen Impfstoffbestandteilen, die mit der Verursachung von Impfstoffanaphylaxie in Verbindung gebracht werden, gehören Hühnereiprotein, Gelatine, Kuhmilchproteine und andere Zusatzstoffe und Spurenverbindungen, die beim Herstellungsprozess zurückbleiben, zudem Latex-Bestandteile aus den Verschlussstopfen bei Mehrfach-Impfstoffampullen [5, 8–10].

Allgemeine Aspekte von Allergien auf Impfstoffe

Dokumentierte allergische Reaktionen wurden für alle Impfstoffe berichtet, machen aber nur eine Minderheit aller unerwünschten Ereignisse nach einer Immunisierung aus. Zusätzlich zu den mikrobiellen Antigenen können Impfstoffe Stabilisatoren, Adjuvantien, Konservierungsmittel und Verunreinigungen aus dem Produktionsprozess enthalten [11, 12].

Obwohl mikrobielle Antigene nur selten allergische Reaktionen hervorrufen, wurden sie in neueren Veröffentlichungen zur Anaphylaxie auf Grippeimpfstoffe und für ein mutiertes Diphtherietoxin (CRM197) in konjugiertem Pneumokokken-Impfstoff (PCV) beschrieben [13, 14].

Die Kenntnis aller Bestandteile eines Impfstoffs ist entscheidend für die Identifizierung des auslösenden Allergens. Die wichtigsten Allergene in Impfstoffen sind im Folgenden aufgeführt.

Gelatine als Impfstoffstabilisator bovinen oder porcinen Ursprungs, wurde für Anaphylaxien bei einigen Masern-, Mumps- und Rötelnimpfstoffen (MMR) und Varizellen-Impfstoffen sowie früher auch bei Influenza-Impfstoffen verantwortlich gemacht.

Ovalbumin aus Hühnereiern kann in Gelbfieber-, Influenza-, MMR-, FSME- und einigen Tollwutimpfstoffen in unterschiedlichen Konzentrationen vorhanden sein.

Andere **Hühnereiproteine** wurden in mehreren Impfstoffen nachgewiesen und lösten in seltenen Fällen bei Empfängern mit Hühnereiweißallergie teils schwerwiegende allergische Reaktionen aus [9].

Kuhmilchproteine wurden in niedrigen Konzentrationen in einigen Diphtherie-, Tetanus- und Keuchhustenimpfstoffen (DTP) und oralem Polioimpfstoff (OPV) nachgewiesen [15].

Thiomersal, Aluminium und Phenoxyethanol können lokale Reaktionen hervorrufen (meist Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ, wie Kontaktallergie und makulopapulöser Ausschlag), wurden aber nicht als Ursache für nachgewiesene Anaphylaxie berichtet. Heutzutage wird Thiomersal nur noch selten als Präparat in Impfstoffen verwendet, und seine klinische Bedeutung als Allergen ist zweifelhaft [16].

Lokale Reaktionen können jedoch bei sensibilisierten Empfängern häufiger auftreten [17].

Formaldehyd wird nach wie vor in der Impfstoffpräparation verwendet [18], es wurden jedoch keine IgE-vermittelten Reaktionen auf Formaldehyd beschrieben [19].

Spuren von antimikrobiellen Substanzen könnten eine Anaphylaxie bei sensibilisierten Patienten verursachen; in der Literatur finden sich jedoch nur wenige Berichte. Eine Anaphylaxie gegen Neomycin in der Vorgeschichte gilt als Kontraindikation für die Immunisierung mit Neomycin-haltigen Impfstoffen [20].

Die Verschlussstöpfe von Impfstoffampullen oder Spritzenkolben können Naturlatex enthalten und stellen ein theoretisches Risiko für Latexallergiker dar [21], schwerwiegende Reaktionen kommen jedoch wohl nur selten vor.

Humane Papillomavirus-Impfstoffe (HPVs) können Reste von **Hefeprotein (Saccharomyces cerevisiae)** aus dem Produktionsprozess enthalten. In seltenen Fällen kann es bei Hefeallergikern zu einer Sofortreaktion nach der Impfung kommen [22].

Hefe wird auch bei der Herstellung des Trägers CRM197 verwendet und kann in PCV-13 und einigen Meningokokken- und oralen Typhusimpfstoffen enthalten sein. **Dextran** wurde mit allergischen Reaktionen auf einige Impfstoffe in Verbindung gebracht, die vom Markt genommen wurden [11].

Eine Anaphylaxie wenige Minuten nach der Immunisierung mit dem Zoster-Impfstoff (OKA VZV) wurde kürzlich bei einem Patienten mit einer dokumentierten Allergie gegen rotes Fleisch in der Vorgeschichte vermutet. Es wurde postuliert, dass der Patient auf **alpha-gal** aus Schweinegelatine oder bovines Kälberserum im Impfstoff reagiert hat [11, 23].

Immunologische Mechanismen auf Impfstoffe bei Allergikern

Spezifische IgE-Antworten auf Impfstoffantigene können häufig neben IgG-Antworten beobachtet werden [24, 25]. Nach der Grundimmunisierung weisen etwa 50 % der Säuglinge nachweisbares IgE gegen D- und T-Toxoide auf. Nach der Auffrischungsimpfung ist bei mehr als 90 % zumindest transient IgE gegen die Impfstoffantigene nachweisbar; diese führen aber nicht zu allergischen Symptomen [26]. Allergische Patienten entwickeln nach Impfung im Rahmen der Serokonversion eine stärkere Th2-Immunantwort und IgE-Bildung auf Impfstoffantigene als nicht atopische Personen [24]. Dennoch sind relevante allergische Reaktionen auf mikrobielle Antigene in Impfstoffen relativ selten beschrieben worden [13, 14]. Selbst Provokationstestungen mit Impfstoffen in Risikokollektiven mit anamnestischer Impfreaktion in der Vorgeschichte zeigen in 92 % der Fälle keine systemischen Reaktionen [27]. Weshalb die Reaktionen unterschiedlich ausfallen, lässt sich derzeit nicht abschließend bewerten.

Systemische und lokale Reaktionen

Die Klassifizierung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Impfstoffe ist eine Herausforderung, da die zugrunde liegenden Mechanismen nur unzureichend verstanden sind und in der Literatur kein Konsens besteht. Es wurden mehrere Klassifizierungen vorgeschlagen, die sich auf das Ausmaß, den Schweregrad und den Zeitpunkt der Reaktion stützen [25].

Wir empfehlen die Einteilung allergischer Impfreaktionen gemäß der WHO-Empfehlungen in systemische und lokale Reaktionen [28]. Diese sollten analog dem US-amerikanischen VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) über das Paul-Ehrlich-Institut (Online-Meldung für Nebenwirkungen) gemeldet werden; dies können Patienten selbst oder mithilfe des behandelnden Arztes vornehmen.

Systemische Reaktionen

Die schwerste Form einer systemischen allergischen Reaktion ist die Anaphylaxie als akuter schwerer, potenziell lebensbedrohlicher Notfall [29]. Die Symptome treten in der Regel innerhalb der ersten Stunde nach der Impfung auf [9, 25].

Nichtallergische systemische Reaktionen sollten von systemischen IgE-vermittelten Reaktionen unterschieden werden. Fieber und unspezifische systemische Symptome wie Hautausschlag, Reizbarkeit, Unwohlsein, Durchfall, Kopf- und Muskelschmerzen sowie Synkopen sind die häufigsten systemischen Ereignisse nach einer Impfung. Hautausschläge, verzögerte Urtikaria und/oder Angioödem oder makulopapulöser Hautausschlag treten oft wenige Stunden nach der Impfstoffverabreichung auf. Eine unspezifische Aktivierung des Immunsystems und eine unspezifische Degranulation von Mastzellen können die Ursache sein [9, 25].

Lokale Reaktionen

Als lokale Reaktionen treten Schmerzen, Rötung und/oder Schwellung an der Injektionsstelle auf. Leichte Lokalreaktionen werden auf unspezifische Entzündungen durch die Injektion selbst und das Einbringen von Fremdkörpern zurückgeführt [9, 25]. Größere Lokalreaktionen sind seltener und treten in der Regel innerhalb von 24–72 Stunden nach der Impfstoffverabreichung auf [9, 25].

Immunmechanismen der Anaphylaxien auf die COVID-19-Impfstoffe

Die aktuell in westlichen Industrieländern zugelassenen COVID-19-Impfstoffe mRNA-1273 (Fa. Moderna) und BNT162b2 (Fa. BioNTech/Pfizer) enthalten keine der „klassischen“ auslösenden Komponenten von Impfstoff-Anaphylaxien. Weder Gelatine, Ovalbumin oder andere Hühnereiproteine, Kuhmilchproteine, Thiomersal, Aluminium und Phenoxyethanol, noch Formaldehyd, Reste von zur Züchtung benötigten antimikrobiellen Substanzen wie Neomycin, Latex, Hefen oder Dextran sind hierin enthalten. Auch Konservierungsmittel oder sonstige Zusatzstoffe werden nicht benötigt.

Daher ist zunächst zu klären, welche Bestandteile von mRNA-1273 und BNT162b2 (► **Tab. 1**) generell Anaphylaxien auslösen können.

Polyethylenglykol (PEG) ist in beiden Impfstoffen enthalten und bekannt dafür, derartige anaphylaktische Reaktionen auszulösen [1, 3, 32], wenngleich solche Reaktionen selten sind.

PEG wurde noch nie in einem zugelassenen Impfstoff verwendet, aber es ist in vielen Medikamenten und Alltagsprodukten enthalten. Patienten, die zuvor mit PEG in Berührung gekommen sind, können hohe Mengen an Antikörpern gegen PEG aufweisen, was sie dem Risiko einer anaphylaktischen Reaktion auf den Impfstoff aussetzt [1, 3].

Das U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) hat gemeinsam mit der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) eine Studie initiiert, die Reaktionen auf beide COVID-19-Impfstoffe untersuchen soll in Abhängigkeit von zuvor vorhandenen anti-PEG-Antikörpern [1, 3].

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 Lipid-Nanopartikel (LNPs) eingewickelt, die helfen, die mRNA zu den humanen Zellen zu transportieren. Die LNPs wirken gleichzeitig als immunverstärkendes Adjuvans. Die LNPs sind „PEGyliert“ – chemisch an PEG-Moleküle gebunden, die die Außenseite der Partikel bedecken und ihre Stabilität und Lebensdauer erhöhen.

PEGs werden auch in alltäglichen Produkten wie Zahnpasta und Shampoo als Verdickungsmittel, Lösungsmittel, Weichmacher und Feuchtigkeitsträger verwendet, und sie werden seit Jahrzehnten als Abfuhrmittel eingesetzt. Viele Antihistaminika und Depotsteroiden enthalten in ihren Formulierungen PEGs. Auch eine zunehmende Anzahl von Biopharmazeutika und Biologika enthält PEGylierte Verbindungen.

PEGs sind hydrophile Polyether-Verbindungen, die zahlreiche Synonyme haben (z. B. Macrogol). Das Molekulargewicht der ver-

► **Tab. 1** In BNT162b2 und mRNA-1273 aufgeführte Inhaltsstoffe (nach [30, 31]).

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	Tromethamin-Hydrochlorid
Natriumchlorid	Essigsäure
dibasisches Natriumphosphat-Dihydrat	Natriumacetat
Saccharose	Saccharose

schiedenen PEGs variiert von 300 g/mol bis 10 000 g/mol, und Überempfindlichkeitsreaktionen können auf PEGs aller Molekulargewichte auftreten, wobei die Reaktionsrate auf Molekulargewichte von 3350–6000 g/mol am höchsten ist [3]. Kreuzreaktivität zwischen PEGs und ihren Derivaten, d. h. strukturell verwandten Polymeren wie Polysorbaten, besteht aufgrund gemeinsamer Moleküleinheiten [21]. PEGs galten lange Zeit als biologisch inert, aber immer mehr Hinweise deuten darauf hin, dass sie es nicht sind, und verschiedene anti-PEG-Antikörper wurden bei bis zu 72 % einer Population gefunden [1, 3], vermutlich als Folge der Exposition gegenüber Kosmetika und Arzneimitteln.

Es ist nicht geklärt, ob die PEG-assoziierten Anaphylaxien durch antigenspezifisches Immunglobulin E (IgE) ausgelöst werden, da diagnostische Testsysteme zur Detektion von PEG-spezifischem IgE nicht verfügbar sind und bisherige experimentelle Testsysteme kontroverse Resultate liefern [33, 34]. PEGs induzieren allerdings anti-PEG-Antikörper vom Typ IgM und IgG [1, 3, 33]. Diese können ebenfalls an einer arzneimittelinduzierten Reaktion beteiligt sein, die als komplementaktivierungsbedingte Pseudoallergie (CARPA) bezeichnet wird. CARPA wird vor allem durch Medikamente auf Nanopartikelbasis ausgelöst (die oft PEGyliert sind) und vom Immunsystem z. B. fälschlicherweise als Viren erkannt werden. Es wird vermutet, dass hohe Titer von Anti-PEG-IgG Anaphylaxien auslösen [1, 3]. CARPA wird in Aktualisierungen des Schemas von Gell und Coombs für Hypersensitivitätsreaktionen (HSRs) vom Typ I-IV als eigenständige Kategorie innerhalb der Typ-I-Reaktionen betrachtet, welche durch „rezeptorvermittelte“ Mastzellaktivierungen repräsentiert ist [3, 35]. Bindungen von Anti-PEG-IgG und -IgM an die Liposomen mit anschließender Komplementaktivierung wurden beschrieben [3, 35].

38]. Unabhängig von der PEGylierung haben Liposomen das Potenzial, Komplement unspezifisch zu aktivieren, abhängig von ihrer unterschiedlichen Oberflächenstruktur und Ladung. Als besonders wichtige Mediatoren gelten die Komplementprodukte C3a, C4a und C5a (Anaphylatoxine) [38] und auf zellulärer Ebene neben den Basophilen auch Neutrophile und Makrophagen als relevante Effektorzellen, die über Immunkomplexrezeptoren (CD16, CD32 bzw. CD64) aktiviert werden können [29]. Diese Anaphylatoxine werden bei der Komplementaktivierung unkontrolliert im Blut freigesetzt und fungieren als effiziente niedermolekulare Regulatoren kardiovaskulärer und vegetativer Organfunktionen [35].

Allerdings ist anzumerken, dass die Menge an PEG in den beiden COVID-19-mRNA-Impfstoffen um Größenordnungen geringer ist als in den meisten PEGylierten Medikamenten und diese Medikamente sogar oft intravenös verabreicht werden, während die beiden COVID-19-Impfstoffe intramuskulär injiziert werden [1, 3].

Zusätzlich und im Gegensatz zum Impfstoff BNT162b2 enthält mRNA-1273 Tromethamin, auch Trometamol genannt (Summenformel: C₄H₁₁NO₃) [35], ein organisches Amin, das in verschiedenen Medikamenten zur topischen, enteralen oder parenteralen Verabreichung weit verbreitet ist [3, 35]. Tromethamin/Trometamol wird auch in kosmetischen Produkten als Emulgator verwendet, und es wurden Kontaktsensibilisierungen und Allergien gegen diese Verbindung beschrieben [35] und auch Anaphylaxien bei Verwendung von Tromethamin/Trometamol als Hilfsstoff in Röntgenkontrastmitteln auf Gadoliniumbasis oder jodierten Kontrastmitteln [35].

Diskussion

Die durch SARS-COV-2 ausgelöste Pandemie ist eine beispiellose medizinische, ökonomische und gesellschaftliche Herausforderung, die ohne eine umfassende und kluge Vakzinierungsstrategie nicht zu bewältigen sein wird. Deutschland hat mit Stand 08.01.2021 über 530 000 Menschen geimpft; dies entspricht einer Quote von 6,4 Impfungen je 1000 Einwohner [36]. Aus umfangreichen Untersuchungen aus den USA wissen wir, dass auf 1000 000 verimpfte Dosierungen mit den neuen RNA-Impfstoffen 11,1 anaphylaktische Reaktionen auftraten, hiervon 86 % innerhalb der ersten 30 Minuten. Die Daten sind öffentlich zugänglich und zeigen Reaktionen im Spektrum einer Grad-1/2-Reaktion nach Ring und Meßmer, die ein leitliniengerechtes Handeln für systemische allergische Reaktionen erfordern. Bei diesen Patienten sollte aus Sicherheitsgründen kein Impfstoff mit PEG erneut verimpft werden. Bei leichten lokalen Reaktionen nach der Impfstoffgabe empfiehlt die britische Allergiengesellschaft (BSACI), auch die zweite Gabe zu impfen [37].

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Klimek L, Novak N, Hamelmann E et al. Severe allergic reactions after COVID-19-Vaccination with the Pfizer/BioNTech Vaccine in Great Britain and USA Position Statement of the German allergological Societies AeDA, DGAKI and GPA. *Allergo Journal International*. 2021. doi:<https://doi.org/10.1007/s40629-020-00160-4>
- [2] England NHS. Patient Group Direction for COVID-19 mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer/BioNTech). England NHS. 2020
- [3] Klimek L, Jutel M, Akdis C et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines – an EAACI-ARIA Position Paper. *Allergy* 2020; Online ahead of print doi:10.1111/all.14726
- [4] 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
- [5] Caubet JC, Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunology and allergy clinics of North America* 2014; 34: 597–613, ix. doi:10.1016/j.iac.2014.04.004. doi:133755 de-38m
- [6] Paul-Ehrlich-Institut. EMPFEHLUNG ZUR CORONAIMPfung FÜR ALLERGIKERINNEN UND ALLERGIKER. Paul-Ehrlich-Institut. 2020
- [7] Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *The World Allergy Organization journal* 2016; 9: 32. doi:10.1186/s40413-016-0120-5. doi:1059287 de-38m
- [8] McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 463–472. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.971
- [9] Nilsson L, Brockow K, Alm J et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2017; 28: 628–640. doi:10.1111/pai.12762. doi:239567 de-38m
- [10] Wood RA. Allergic reactions to vaccines. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2013; 24: 521–526. doi:10.1111/pai.12102. doi:239567 de-38m
- [11] Franceschini F, Bottau P, Caimmi S et al. Vaccination in children with allergy to non active vaccine components. *Clinical and translational medicine* 2015; 4: 3. doi:10.1186/s40169-014-0043-0. doi:902380 de-38m
- [12] Leventhal JS, Berger EM, Brauer JA et al. Hypersensitivity reactions to vaccine constituents: a case series and review of the literature. *Dermatitis: contact, atopic, occupational, drug* 2012; 23: 102–109. doi:10.1097/DER.0b013e31825228cf. doi:645058 de-38m
- [13] Arroabarren E, Anda M, Sanz ML. Anaphylaxis to pneumococcal vaccine; CRM(197): Novel cause of vaccine allergy. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2016; 27: 433–437. doi:10.1111/pai.12548. doi:239567 de-38m
- [14] Nagao M, Fujisawa T, Ihara T et al. Highly increased levels of IgE antibodies to vaccine components in children with influenza vaccine-associated anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016; 137: 861–867. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.001. doi:37848 de-38m
- [15] Parisi CAS, Smaldini PL, Gervasoni ME et al. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2013; 43: 249–254. doi:10.1111/cea.12059. doi:175877 de-38m
- [16] McMahon AW, Iskander JK, Haber P et al. Inactivated influenza vaccine (IIV) in children <2 years of age: examination of selected adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) after thimerosal-free or thimerosal-containing vaccine. *Vaccine* 2008; 26: 427–429. doi:10.1016/j.vaccine.2007.10.071. doi:203310 de-38m

- [17] Audicana MT, Muñoz D, del Pozo MD et al. Allergic contact dermatitis from mercury antiseptics and derivatives: study protocol of tolerance to intramuscular injections of thimerosal. *American journal of contact dermatitis: official journal of the American Contact Dermatitis Society* 2002; 13: 3–9. doi:10.1053/ajcd.2002.29945. doi:349956 de-38m
- [18] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2034577. doi:59650 de-38m. doi:10.1056/NEJMoa2034577. doi:59650 de-38m
- [19] Ring J. Exacerbation of eczema by formalin-containing hepatitis B vaccine in formaldehyde-allergic patient. *Lancet (London, England)* 1986; 2: 522–523. doi:10.1016/s0140-6736(86)90397-1. doi:43108 de-38m
- [20] Kwittken PL, Rosen S, Sweinberg SK. MMR vaccine and neomycin allergy. *American journal of diseases of children (1960)* 1993; 147: 128–129. doi:10.1001/archpedi.1993.02160260018005. doi:50522 de-38m
- [21] Russell M, Pool V, Kelso JM et al. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2004; 23: 664–667. doi:10.1016/j.vaccine.2004.06.042. doi:203310 de-38m
- [22] DiMiceli L, Pool V, Kelso JM et al. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine* 2006; 24: 703–707. doi:10.1016/j.vaccine.2005.07.06. doi:203310 de-38m
- [23] Stone CA, Hemler JA, Commins SP et al. Anaphylaxis after zoster vaccine: Implicating alpha-gal allergy as a possible mechanism. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016; 139: 1710–1713.e1712. doi:10.1016/j.jaci.2016.10.037. doi:37848 de-38m
- [24] Dannemann A, van Ree R, Kulig M et al. Specific IgE and IgG4 immune responses to tetanus and diphtheria toxoid in atopic and nonatopic children during the first two years of life. *International archives of allergy and immunology* 1996; 111: 262–267. doi:255315 de-38m
- [25] Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012; 130: 25–43. doi:10.1016/j.jaci.2012.04.003. doi:37848 de-38m
- [26] Unger PP, Makuch M, Aalbers M et al. Repeated vaccination with tetanus toxoid of plasma donors with pre-existing specific IgE transiently elevates tetanus-specific IgE but does not induce allergic symptoms. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 479–482. doi:10.1111/cea.13107
- [27] Cheung A, Choo S, Perrett KP. Vaccine Allergy? Skin Testing and Challenge at a Tertiary Pediatric Hospital in Melbourne, Australia. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2019; 7: 1541–1549. doi:10.1016/j.jaip.2019.01.025. doi:917835 de-38m
- [28] World Health Organization. Regional Office for the Western P. Immunization safety surveillance: guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific. 2013; 2nd ed.
- [29] Ring J, Beyer K, Biedermann T et al. Leitlinie (S2k) zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie – Update 2021. *Allergo Journal International* in press. 2021. doi:https://doi.org/10.1007/s40629-020-00158-y
- [30] EMA. ANHANG I – ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS – Comirnaty Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert). 2020 www.ema.europa.eu
- [31] FDA. United States Food and Drug Administration (FDA). Emergency use authorization for Moderna COVID-19 vaccine. 2020
- [32] Bruusgaard-Mouritsen MA, Johansen JD, Garvey LH. Clinical manifestations and impact on daily life of allergy to polyethylene glycol (PEG) in ten patients. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2021. doi:10.1111/cea.13822. doi:175877 de-38m. doi:10.1111/cea.13822. doi:175877 de-38m
- [33] Stone CA, Liu Y, Relling MV et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2018; 7: 1533–1540.e1538. doi:10.1016/j.jaip.2018.12.003. doi:917835 de-38m
- [34] Zhou ZH, Stone CA, Jakubovic B et al. Anti-PEG IgE in anaphylaxis associated with polyethylene glycol. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2020. doi:10.1016/j.jaip.2020.11.011. doi:917835 de-38m. doi:10.1016/j.jaip.2020.11.011. doi:917835 de-38m
- [35] Klimek LNN, Cabanillas B, Jutel M et al. Potential allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: possible roles for polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy*. 2021. 2021 in press
- [36] RKI. Digitales Impfquotenmonitoring zur COVID-19-Impfung. Robert Koch Institut. 2021
- [37] gov.uk. Greenbook chapter 14a – COVID-19 – SARS-CoV-2. 2020; 20: https://assets.publishing.service.gov.uk/
- [38] Klimek L, Worm M, Lange L et al. Management von Anaphylaxie-gefährdeten Patienten während der COVID-19-Pandemie: Ein Positionspapier. *Allergo J* 2020; 29 (7): 16–26. doi:10.1007/s15007-020-2618, PMID: 33162681