

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, weitere Impfstoff-Kandidaten 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

Impfung, COVID-19, BNT162b2, mRNA-1273, Anaphylaxie, Allergie

Key words

vaccination, Covid-19, BNT162b2, mRNA1273, anaphylaxis, allergy

online publiziert 01.02.2021

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2021; 100: 252–258

DOI 10.1055/a-1372-3270

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

Impfungen sind der Goldstandard zur Prophylaxe gefährlicher Infektionserkrankungen. Innerhalb weniger als 12 Monaten seit Entschlüsselung der kodierenden RNA-Sequenzen von SARS-CoV-2 wurden bereits 2 RNA-Impfstoffe gegen COVID-19 in wesentlichen Teilen der Welt zugelassen und seit Dezember 2020 eingesetzt. Der Herausforderung durch eine beispiellose globale Pandemie folgte in bisheriger einmaliger Art und Weise

der Zusammenarbeit und koordinierten Antwort die Entwicklung verschiedener Impfstoffe basierend auf unterschiedlichen Technologieplattformen. In diesem Artikel werden die verschiedenen Charakteristiken der in Prüfung befindlichen sowie bereits zugelassenen Impfstoffe dargestellt und erklärt, z. B. Subunit-Impfstoffe, inaktivierte Vollimpfstoffe, abgeschwächte Lebendimpfstoffe und Virus-like-Particle (VLP) -Impfstoffe. Die neuartigen rekombinanten Impfstoffstrategien basierend auf adenoviralen Vektoren sowie die durch die schnelle Entwicklung und erstmalige Zulassung in den Fokus gerückten RNA-Impfstoffe sowie ihre Biologie und Pharmakologie werden erläutert. Allergische Reaktionen gegen diese Impfstoffe und Bestandteile existieren, sind aber selten. Immunreaktionen sowie Nebenwirkungen sollten gut dokumentiert werden. In seltenen Fällen einer vermuteten Allergie gegen Impfstoffbestandteile, vor allem gegen PEGs, ist eine präemptive Hauttestung möglich. Die Entwicklung innovativer Impfstofftechnologien und antiviraler Medikamente ist von strategischer Bedeutung im Sinne einer zukünftigen „pandemic preparedness“.

ABSTRACT

Vaccinations are the gold-standard in order to prevent dangerous infectious diseases. Within 12 months since the RNA sequence of SARS-COV2 has been published already two RNA vaccines against COVID-19 have been licensed and are broadly used in many relevant parts of the world. Matching the challenge of an unprecedented global pandemic unique collaborative approaches have made available several vaccines based on a variety of technological platforms that are under current development. This article explains the characteristics, biology and pharmacology of subunit-vaccines, inactivated and attenuated vaccines, Virus-like-Particle vaccines, recombinant strategies based on adenoviral vectors and newly developed and first time in human licensed RNA-vaccines that came into scope recently. Allergic reactions against the vaccine and its components have been reported but are yet uncommon, however need good documentation

such as other side-effects and immune-phenomena. In rare cases where allergy against vaccine components such as PEGs is considered, such PEGs can be tested using a skin-prick

test. Development of innovative vaccine technology and antiviral medication is of strategic relevance in the best sense of “pandemic preparedness” for the future.

Einleitung

Impfstoffe sind der Goldstandard in der Immunprophylaxe zur Verhinderung von Infektionskrankheiten. In der Vergangenheit waren Massenimpfstrategien durchaus erfolgreich und haben einige Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier vollständig ausgerottet, z. B. konnten die Pocken und das Poliovirus nahezu vollständig eliminiert werden. In der SARS-CoV-2-Pandemie beobachten wir Forschungsanstrengungen zur Aufklärung der Immunpathologie und Entwicklung von Impfstoffen in einem nie zuvor bekannten Ausmaß und einer nie erreichten Geschwindigkeit [1].

Im Dezember 2020 wurde der erste Impfstoff in Großbritannien zugelassen, kurze Zeit später erfolgten die Zulassungen auch in den USA, Kanada, der EU und vielen anderen Ländern weltweit sowie auch für einen weiteren Impfstoff [2, 3].

Welche unterschiedlichen Arten von COVID-19-Impfstoffen gibt es?

Mehrere unterschiedliche Impfstoffe befinden sich in der Endphase klinischer Studien. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) befinden sich mit Stand vom 30. Dezember 2020 214 Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 in unterschiedlichen Stadien der klinischen Entwicklung [4]. Hierfür werden klassische Technologien verwendet, aber auch bislang noch niemals für die Humanpharmakologie zugelassene Impfstoff-Varianten [4].

Der häufigste Applikationsweg der Impfstoffe ist die intramuskuläre Injektion, die ein starkes Priming von dendritischen Zellen (DCs) induziert. Aber derzeit werden auch Impfstoffe entwickelt, die andere Applikationswege nutzen und deren pharmakologische Eigenschaften und Wirkungen hinsichtlich einer Immuninduktion abzuwarten sind [5].

Klassische Impfstoffe

In der „klassischen Gruppe“ von COVID-19-Impfstoffen gibt es 4 verschiedene Arten von Impfstoffen:

1. Subunit-Impfstoffe,
2. inaktivierte Vollimpfstoffe,
3. abgeschwächte Lebendimpfstoffe und
4. Virus-like-Particle (VLP) -Impfstoffe.

Ad 1.) Die Subunit-Impfstoffe bestehen aus viralen Oberflächenproteinen, die mit Adjuvantien formuliert sind, um starke neutralisierende Antikörperreaktionen hervorzurufen. Nach der Injektion werden die Proteine von den antigenverarbeitenden Zellen (APCs) aufgenommen und ihre Epitope werden von Rezeptoren der MHC-Klasse II präsentiert. Ein vergleichbar hergestellter und kommerziell bereits erhältlicher Impfstoff ist ein Hepatitis-B-Impfstoff.

Subunit-Impfstoffe haben ein gutes Sicherheits- und Stabilitätsprofil, jedoch kann die induzierte Immunantwort schwach ausfallen und häufig sind eine oder mehrere Auffrischungsimpfungen notwendig. Für SARS-CoV-2 gibt es 2 Subunit-Impfstoffe in Studien der klinischen Phase II von Sanofi und GSK: Sie verwenden das komplette Spike-Protein oder die Rezeptor-Bindungsdomäne (Institute of Microbiology Chinese Academy of Science).

Ad 2.) Inaktivierte Vollimpfstoffe bestehen aus einem Virus, das physiochemisch behandelt wurde, um seine Pathogenität zu hemmen, z. B. der inaktivierte Polio-Impfstoff nach Salk (IPV). Inaktivierte Vollimpfstoffe sind leicht zu produzieren und weisen eine antigene Struktur auf, die weitgehend den Viren bei der natürlichen Infektion ähnelt. Somit präsentiert dieser Impfstoff eine Vielzahl verschiedener Proteine auf seiner Oberfläche und kann daher gut durch das Immunsystem erkannt werden. Nach der Injektion werden die inaktivierten Viren von antigenpräsentierenden Zellen (APCs) aufgenommen und verschiedene Epitope werden dem Immunsystem präsentiert. Inaktivierte SARS-Vollimpfstoffe induzieren neutralisierende Antikörper und hemmen die pulmonale SARS-Replikation im Mausmodell und bei Rhesusaffen [6]; auch beim Menschen wurde die Bildung neutralisierender Antikörper und Stimulation von antigenspezifischen T-Lymphozyten nachgewiesen [6]. Sie weisen meist ein gutes Sicherheitsprofil auf, allerdings benötigen sie eine Booster-Strategie, um ein Immungedächtnis zu erzeugen. Die inaktivierten Impfstoffe, die in klinischen Studien am weitesten fortgeschritten sind, werden von Sinovac und Sinopharm entwickelt.

Ad 3.) Abgeschwächte Lebendimpfstoffe stellen eine weitere wichtige Technologie dar. Diese Impfstoffe enthalten Viren, die so modifiziert sind, dass ihre Replikation und Infektionsrate gehemmt werden. Ein Beispiel ist der orale Polio-Impfstoff (OPV) nach Sabin. Solche Impfstoffe erzeugen milde Virusinfektionen mit der entsprechenden antiviralen Reaktion und induzieren starke Immun-Gedächtnisreaktionen, die keine Auffrischung erfordern. Dennoch können sie bei immungeschwächten Patienten eine schwere Infektion verursachen. Außerdem können diese Viren revertieren und dann auch schwerere Krankheitsverläufe verursachen [7]. Da ein umfangreiches Wissen über das Virus erforderlich ist, gibt es nach Kenntnis der Autoren derzeit keine abgeschwächten SARS-CoV-2-Impfstoffe, die getestet werden.

Ad 4.) Virus-like Particles (VLPs) bestehen aus einem oder mehreren viralen Proteinen, die zu einem Partikel ohne virales genetisches Material zusammengesetzt sind. Als solche verursachen diese viralen Partikel keine Krankheit, haben aber ein besseres Aufnahmeprofil und eine effizientere Zirkulation zu den Lymphknoten. Dadurch erzeugen sie stärkere Immunantworten. Ein aktuelles Beispiel sind die humanen Papillomavirus-Impfstoffe. Zu den Hauptproblemen gehören die Abhängigkeit von den effizienten Expressionsplattformen und die Stabilität. Ein VLP-Impfstoff gegen SARS-CoV-2 von Medicago befindet sich derzeit in Phase III der klinischen Prüfung.

Neue Impfstoffstrategien

In den letzten Jahren sind neue Impfstrategien in der Entwicklung, die für COVID-19 nun erstmals zur Anwendung außerhalb von Studien zugelassen wurden.

Eine dieser neuen Strategien sind **rekombinante Virusimpfstoffe**, die aus viralen Vektoren bestehen, die Proteine des Zielvirus enthalten. Der Vorteil dieses Ansatzes ist die nahezu vollständige Nachahmung der natürlichen Virusinfektion, wodurch eine starke Immunreaktion gegen sie ausgelöst wird. Ein rekombinanter Virusimpfstoff besteht aus lebenden, sich replizierenden Viren mit der Fähigkeit, eine effiziente Immunreaktion durch T- und B-Lymphozyten zu induzieren, da er antigenpräsentierende Zellen (APCs) direkt infizieren kann. Dieser Impfstoff produziert Zielproteine innerhalb der Wirtszelle, die als Antigenfragmente von MHC I exprimiert und anschließend den CD8⁺-T-Zellen präsentiert werden. Virale Vektorimpfstoffe kombinieren viele der positiven Aspekte von DNA-Impfstoffen mit denen von attenuierten Lebendimpfstoffen. Ähnlich wie bei DNA-Impfstoffen übertragen virale Vektorimpfstoffe DNA in die Wirtszelle zur Erzeugung antigener Proteine, die eine Vielzahl von Immunantworten auslösen können, darunter Antikörperbildung, Induktion von T-Helferzellen (CD4⁺-T-Zellen) und zytotoxischen T-Lymphozyten (CTLs). Im Gegensatz zu DNA-Impfstoffen haben virale Vektorimpfstoffe das Potenzial, aktiv Wirtszellen anzugreifen und sich in ihnen zu vermehren, ähnlich wie ein attenuierter Lebendimpfstoff. Daher besteht der virale Vektorimpfstoff im Allgemeinen aus einem abgeschwächten Lebendvirus, das gentechnisch so verändert wurde, dass es DNA in die Wirtszelle übertragen kann. Für einige Krankheiten werden virale Vektoren in Kombination mit einer anderen Strategie angewendet, dem sogenannten heterologen Prime-Boost-Ansatz [6]. Ein Impfstoff wird als Priming-Schritt verabreicht, gefolgt von einem alternativen Impfstoff als Booster [6]. Die heterologe Priming-Boost-Strategie zielt darauf ab, eine robustere Immunantwort zu erzielen [6].

Allerdings hat der Vektor ein Reversionspotenzial und kann bei immungeschwächten Patienten gefährlich sein. Rekombinante Virusimpfstoffe werden derzeit von AstraZeneca, Janssen, Cansino und dem Gamaleya Research Institute getestet. Alle verwenden das Spike-Protein als Expressionsmolekül und als indifferente Vektoren ein Schimpansen-Adenovirus (ChAdOx) [8].

Einige zusätzliche Bedenken umfassen die Möglichkeit eines geringeren Immunprimings für den Fall, dass jemand bereits eine Immunität gegen den Vektor besitzt, und eine mögliche Rekombination mit anderen viralen Erkrankungen. Der ersten Sorge wurde mit einem intelligenten und personalisierten Design begegnet, z. B. durch die Verwendung eines Virus, das in der Zielpopulation nicht zirkuliert (Janssen und Cansino verwenden einen Vektor, der in Europa bzw. Asien nicht weit verbreitet ist [9, 10]), die Verwendung von 2 verschiedenen viralen Vektoren in derselben Formulierung (Gamaleya Research Institute [11]) oder die Verwendung eines viralen Vektors, der beim Menschen nicht vorkommt (AstraZeneca [8]). Sicherheitsbedenken dieser Vektoren sollten sorgfältig berücksichtigt werden. AstraZeneca und Janssen mussten ihre klinischen Studien aufgrund unerwarteter unerwünschter Wirkungen vorübergehend unterbrechen.

Der mit Abstand erfolgreichste neue Ansatz für die Impfstoffentwicklung zur Vorbeugung von COVID-19 sind nach gegenwärtigem Stand die **RNA-basierten Impfstoffe**. Sie bringen RNA, die virale Zielproteine kodiert, in menschliche Zellen ein. Diese produzieren dann virale Proteine und, wenn eine Polymerase kodiert ist, replizieren sie sich auch selbst. Auf diese Weise imitieren RNA-basierte Impfstoffe die virale Infektion einschließlich der Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren und der Interferon-Produktion.

Zu den RNA-basierten Impfstoffen mit mRNA für das Spike-Protein gehören die unten ausführlich dargestellten Impfstoffe BNT162b2 von BioNTech/Pfizer und mRNA-1273 von Moderna, mit denen international und auch in Deutschland und Europa inzwischen die Massensimpfungen begonnen haben, aber auch der mRNA-Impfstoff des Tübinger Unternehmens CureVac, dessen Phase-IIb/III-Studie bereits begonnen hat [6]. RNA-basierte Impfstoffe sind relativ kostengünstig und vergleichsweise schnell skalierbar, also auch in großer Menge herzustellen. Außerdem sind sie leichter zu modifizieren als andere Ansätze, wenn das natürlich vorkommende Virus signifikant mutiert. Dies erscheint besonders wichtig unter dem Wissen der nun v. a. in UK, Brasilien und Südafrika aufgetretenen Mutationsvarianten der SARS-CoV-2-Viren. Zu den Nachteilen gehören die noch geringen Langzeit-Erfahrungen mit diesen Impfstoffen, die Möglichkeit einer kurzen Halbwertszeit der viralen mRNA in der Zelle, was die Bildung eines langfristigen Immungedächtnisses reduzieren könnte, und die teilweise erschwerte Logistik aufgrund der Notwendigkeit von Lagerung und Transport unter Tieftemperatur-Bedingungen (−70 °C).

Im Vergleich zu anderen Ansätzen haben mRNA-basierte Therapien mehrere Vorteile. mRNA-Impfungen sind sicherer als die Verabreichung ganzer Viren oder von DNA, da mRNA nicht infektiös ist und nicht in das Wirtsgenom integriert werden kann. Während DNA den Zellkern erreichen muss, um entschlüsselt zu werden, wird mRNA direkt im Zytosol verarbeitet. mRNA hat eine sehr kurze Halbwertszeit. Die vielfach geäußerte Befürchtung, mRNA könnte Langzeit-Nebenwirkungen durch Verbleib im Organismus oder Veränderungen der Erbinformation beim Empfänger erzeugen, ist nach Stand des etablierten biologisch-medizinischen Wissens als falsch zu bewerten – im Gegenteil ist das Problem nicht eine zu lange, sondern eher eine zu kurze Wirkung von mRNA, weshalb die Halbwertszeit durch molekulares Design (siehe unten) reguliert werden muss.

Im Vergleich zu anderen Ansätzen haben mRNA-basierte Therapien mehrere Vorteile. mRNA-Impfungen sind sicherer als die Verabreichung ganzer Viren oder von DNA, da mRNA nicht infektiös ist und nicht in das Wirtsgenom integriert werden kann. Während DNA den Zellkern erreichen muss, um entschlüsselt zu werden, wird mRNA direkt im Zytosol verarbeitet. mRNA hat eine sehr kurze Halbwertszeit. Die vielfach geäußerte Befürchtung, mRNA könnte Langzeit-Nebenwirkungen durch Verbleib im Organismus oder Veränderungen der Erbinformation beim Empfänger erzeugen, ist nach Stand des etablierten biologisch-medizinischen Wissens als falsch zu bewerten – im Gegenteil ist das Problem nicht eine zu lange, sondern eher eine zu kurze Wirkung von mRNA, weshalb die Halbwertszeit durch molekulares Design (siehe unten) reguliert werden muss.

Hintergrundwissen zu mRNA-Impfstoffen

Die Bildung von mRNA dient als Zwischenschritt zwischen der Translation der Protein-kodierenden DNA und der Proteinbiosynthese durch Ribosomen im Zytoplasma. Die mRNA wird für die Impfung so konstruiert, dass sie vollständig ausgebildeten reifen mRNA-Molekülen ähnelt, wie sie natürlicherweise im Zytoplasma eukaryotischer Zellen vorkommen.

Normalerweise wird „nackte“ mRNA schnell durch extrazelluläre Enzyme (RNasen) abgebaut und nicht effizient in die Zellen aufgenommen. Daher besteht ein wesentlicher Fortschritt der mRNA-Impfstoffentwicklung für die COVID-19-Impfung in der Entwicklung von sogenannten Transfektionsreagenzien, die die zelluläre Aufnahme von mRNA erleichtern und sie vor Abbau schützen. Therapeutisch verabreichte mRNA muss in dendritische Zellen aufgenommen werden und hierfür die Barriere der Lipid-

membran durchdringen. Sobald die mRNA in das Zytosol gelangt, produziert die dort vorhandene zelluläre Translationsmaschinerie ein Protein, das nach einigen Anpassungsschritten (posttranslationale Modifikationen) ein korrekt gefaltetes, voll funktionsfähiges Protein darstellt. Die mRNA-Pharmakologie ist somit der wesentliche Fortschritt bei der Verabreichung von mRNA-Impfstoffen. Für den sicheren und effizienten Transport und die Aufnahme über die zelluläre Plasmamembran nutzen die COVID-19-mRNA-Impfstoffe BNT162b2 und mRNA-1273 als Träger Lipid-Nanopartikel. Sie sind mit positiv geladenen Lipiden angereichert, wodurch die mRNA stabiler und resistent gegen Abbau durch extrazelluläre RNase-Enzyme wird. Hierdurch bilden sich jedoch auch Partikel in Virusgröße, die leichter die Lipid-Doppelmembran der Zellhülle durchdringen können.

Daher sind die bislang in westlichen Ländern (vorläufig) zugelassenen 2 mRNA-COVID-19-Impfstoffe von Pfizer/BioNTech und Moderna beides sog. Lipid-Nanopartikel-formulierte, Nukleosid-modifizierte mRNA-Impfstoffe, die das Präfusions-Spike-Glykoprotein von SARS-CoV-2 kodieren. Sie werden in einer Impfstoffserie aus 2 Dosen verabreicht, die intramuskulär appliziert werden:

- Pfizer/BioNTech (30 µg, je 0,3 ml): im Abstand von 3 Wochen (21 Tagen)
- Moderna (100 µg, 0,5 ml): im Abstand von einem Monat (28 Tagen)

Die zweite Dosis sollte so nah wie möglich an dem empfohlenen Intervall verabreicht werden. Es gibt jedoch für beide Impfstoffe keinen maximalen Abstand zwischen der ersten und zweiten Dosis.

Die mRNA-COVID-19-Impfstoffe sind nicht untereinander oder mit anderen COVID-19-Impfstoffprodukten austauschbar. Beide Dosen der Impfserie sollten mit demselben Produkt verabreicht werden, auch wenn es bislang keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen bei versehentlicher Gabe von 2 Dosen verschiedener mRNA-COVID-19-Impfstoffprodukte gibt. Die Notwendigkeit und der Zeitpunkt von Auffrischungsimpfungen für mRNA-COVID-19-Impfstoffe sind nicht bekannt. Aktuell werden keine zusätzlichen Dosen über die Primärserie mit 2 Dosen hinaus empfohlen.

Vor der Impfung sollten Ärzte die Empfänger des mRNA-COVID-19-Impfstoffs sowohl über die zu erwartenden lokalen (z. B. Schmerzen, Schwellung, Erythem an der Injektionsstelle, lokalisierte axilläre Lymphadenopathie auf der gleichen Seite wie der geimpfte Arm) und systemischen (z. B. Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie) Symptome als auch über mögliche, aber seltene anaphylaktische Reaktionen nach der Impfung aufklären. Je nach Impfstoffprodukt (BioNTech/Pfizer vs. Moderna), Altersgruppe und Impfstoffdosis entwickeln etwa 80–89% der Geimpften mindestens ein lokales Symptom und 55–83% mindestens ein systemisches Symptom nach der Impfung.

Die meisten systemischen Symptome nach der Impfung sind leicht bis mittelschwer, treten innerhalb der ersten 3 Tage nach der Impfung auf und klingen innerhalb von 1–3 Tagen nach dem Auftreten ab. Diese Symptome sind häufiger und schwerer nach der zweiten Dosis und bei jüngeren Personen im Vergleich zu älteren Personen (d. h. > 55 Jahre für den Pfizer/BioNTech- oder ≥ 65 Jahre für den Moderna-Impfstoff).

Ergebnisse aus klinischen Studien zum mRNA-COVID-19-Impfstoff

BNT162b2

BNT162b2 ist ein an Lipid-Nanopartikel (LNP)-formulierter, Nukleosid-modifizierter mRNA-Impfstoff. Während die LNPs dazu beitragen, die mRNA vor enzymatischem Abbau zu schützen und eine effiziente zelluläre Aufnahme zu gewährleisten, dämpft die Nutzung modifizierter Basen, wie z. B. N-Methylpseudouridin (m1Ψ)-Nukleosidmodifikation, die Immunaktivierung-Erkennung und damit Deaktivierung durch das Immunsystem und unterstützt die erhöhte RNA-Translation in vivo. Der Impfstoff kodiert in voller Länge für das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein [12].

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) [13].

Die BNT162b2-**Phase-II/III-Studie begann** im Juli 2020 mit ursprünglich geplanten 30 000 Teilnehmern im Alter von 18–85 Jahren, wurde durch eine Protokolländerung dann jedoch auf eine Rekrutierungszahl von 44 000 Teilnehmern erweitert und die Einschlussgrenze auf 12 Jahre gesenkt [14–17].

Der primäre Endpunkt der Phase-II/III-Studie bewertete das Auftreten von bestätigten COVID-19-Erkrankungen mit Beginn mindestens 7 Tage nach der zweiten Dosis bei Studienteilnehmern [17].

In der Kohorte der Teilnehmer ohne Hinweise auf eine bestehende oder frühere SARS-CoV-2-Infektion (n = 36 258) trat dieser primäre Endpunkt bei 8 Verum- und 162 Placebo-Patienten auf, was einer vordefinierten Wirksamkeit von 95% (95%-KI 90,3–97,6%) entspricht [17].

Eine schwere COVID-19-Erkrankung trat bei 4 Studienteilnehmern nach der zweiten Dosis auf (1 in der Verum-Gruppe und 3 in der Placebo-Gruppe) und bei 10 Studienteilnehmern nach der ersten Dosis (1 in der Verum-Gruppe und 9 in der Placebo-Gruppe) [17]. Aufgrund der geringen Anzahl schwerer COVID-19-Erkrankungsfälle konnte keine statistische Signifikanz für die Wirksamkeit zur Vermeidung schwerer COVID-19-Erkrankungen nachgewiesen werden; der numerische Trend war jedoch eindeutig zugunsten von BNT162b2 (66,4%; 95%-KI -124,8–96,3%).

In der Sicherheitsanalyse wurden lokale und systemische unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von 7 Tagen nach Erhalt des Impfstoffs oder Placebos auftraten, durch Selbstauskunft in einem elektronischen Tagebuch ausgewertet.

Die häufigsten unerwünschten 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%) [17].

Schmerzen an der Injektionsstelle waren die häufigste unerwünschte Lokalreaktion und klangen innerhalb von 1–2 Tagen ab.

An systemischen Nebenwirkungen traten Müdigkeit (3,8%) und Kopfschmerzen (2,0%) am häufigsten auf [17].

In Großbritannien wurden nach der Impfung mit BNT162b2 2 Fälle von Anaphylaxie gemeldet. Der National Health Service warnt nun vor einer Impfung bei Patienten mit einer signifikanten

allergischen Reaktion auf einen Impfstoff, ein Medikament oder ein Lebensmittel. Die FDA hat erklärt, dass sie die Überwachung auf anaphylaktische Reaktionen in ihren Pharmakovigilanzplan aufnehmen wird.

mRNA-1273

mRNA-1273 ist ein Nukleotid-basierter Impfstoffkandidat, der für eine präfusionsstabilisierte Form des SARS-CoV-2-Spike (S)-Proteins in voller Länge kodiert. Aufgrund der labilen Natur der mRNA wird sie eingekapselt und über einen Lipid-Nanopartikelträger (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 3 Studien: einer Phase-I- (NCT04283461), einer Phase-II- (NCT04405076) und einer Phase-III (NCT04470427)-Studie.

Die klinische Phase-I-Studie mit Moderna begann am 16. März 2020 und Studienergebnisse hierzu wurden veröffentlicht [18].

Eine Phase-II-Studie wurde im Mai 2020 begonnen als Dosisfindungsstudie mit mRNA-1273 50 mcg oder 100 mcg gegen Placebo [19].

Die Phase-III-Studie begann im Juli 2020 und liegt als Zwischenanalyse vor. Die endgültige Stichprobengröße beträgt 30 000 Teilnehmer.

Die (Notfall-) Zulassung von mRNA-1273 basierte auf Studien der frühen Phasen I und II [20, 21] und der Überprüfung der Ergebnisse einer laufenden Phase-III-Studie mit 33 000 erwachsenen Probanden, die im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden, um den mRNA-1273-Impfstoff in 2 Dosierungen oder Placebo zu erhalten.

Die Bewertung der Phase-III-Studie zeigte, dass der Impfstoff 14 Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis zu 94,1% wirksam für die Prävention von COVID-19 war. Für die Wirksamkeitsanalyse wurden 196 Fälle ausgewertet, von denen 185 Fälle von COVID-19 in der Placebo-Gruppe gegenüber 11 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 Placebo-Gruppe auf und keiner davon in der mit mRNA-1273 geimpften Gruppe [8].

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. Mit mehr als 50% der Teilnehmer waren Müdigkeit, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Myalgien und Schmerzen an der Injektionsstelle bei beiden Impfstoffdosen häufige unerwünschte Ereignisse [22].

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%) [20, 21, 23].

Diskussion und Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich der Bereich der Impfstoffe aufgrund der umfangreichen Kooperationen zwischen Wissenschaft und Industrie mit einer noch nie dagewesenen Geschwindigkeit weiterentwickelt. Weniger als ein Jahr nach der Entdeckung der SARS-CoV-2-Virussequenz wurden neue Impfstoffplattformen genutzt, umfassend und lege artis in klinischen Studienprogrammen geprüft und nach gründlicher Prüfung durch die regulatorischen Behörden teils vorläufig oder konditional zugelassen.

Beide (vorläufig) zugelassenen mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 basieren auf der gleichen lipidbasierten Nanopartikelträger-technologie; die Lipidkomponente des Impfstoffs von Pfizer/BioNTech unterscheidet sich jedoch von der des Moderna-Impfstoffs. In den nächsten Monaten könnten mehrere solcher Impfstoffe zugelassen werden, und es ist unvermeidlich, dass in den kommenden Monaten unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten werden, die in den zur Zulassung durchgeführten Studien nicht beobachtet wurden. Auch in Bezug auf die Wirksamkeit werden Real-life-Daten eine erhebliche Rolle spielen. Allergische Reaktionen als unerwünschte Ereignisse wurden bei 0,63% der Teilnehmer der klinischen Studie von Pfizer/BioNTech und 1,5% der Teilnehmer der klinischen Studie von Moderna beobachtet, verglichen mit 0,51% bzw. 1,1% in den Placebo-Gruppen. Anaphylaxie nach der Impfung wurde in den klinischen Studien weder mit dem Pfizer/BioNTech- noch mit dem Moderna-Impfstoff beobachtet. Anaphylaktische Reaktionen nach Verabreichung beider Impfstoffe traten jedoch zu Beginn der Massenimpfungen außerhalb der klinischen Studien in UK, den USA und Kanada auf [24–27].

Wir kennen allergische und anaphylaktische Reaktionen auf Wirk- und Zusatzstoffe von jeder Art von Impfstoffen, aber auch von Biologika und vielen anderen Medikamenten [28–44].

In den mRNA-Impfstoffen könnten diese Reaktionen ausgelöst worden sein durch das Polyethylenglykol (PEG), das in beiden Impfstoffen in den PEGylierten Lipid-Nanopartikeln verwendet wird [24–27].

Auf die zugrunde liegende Immunreaktion gehen wir in Teil 1 dieser Artikelserie ein [45]. Die Impfstoffsicherheit erfordert einen pro-aktiven Ansatz, um das Vertrauen der Öffentlichkeit zu erhalten und die Zurückhaltung bei der Impfung zu verringern. Wachsamkeit, sorgfältige Reaktion, Dokumentation und Charakterisierung dieser Ereignisse sind notwendig, um die Definition von Mechanismen und geeigneten Ansätzen zur Vorhersage, Prävention und Behandlung zu ermöglichen. Ein systematisches Vorgehen bei einer unerwünschten Reaktion auf einen Impfstoff erfordert eine klinische Erkennung und eine angemessene Erstbehandlung, gefolgt von einer detaillierten Anamnese und Kausalitätsbewertung [46]. Nichtimmune Sofortreaktionen wie vasovagale Reaktionen sind häufig und manifestieren sich typischerweise mit Schwinden, Übelkeit, Blässe und Bradykardie, im Gegensatz zu Flush, Pruritus, Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe, Tachykardie und Larynx-ödem, wie sie bei Anaphylaxie auftreten. Die Ursachen für solche anaphylaktischen Reaktionen werden derzeit untersucht. Eine schwere allergische Reaktion (z. B. Anaphylaxie) in der Vorgeschichte auf einen anderen Impfstoff oder eine Injektionstherapie (Medi-

kamentengabe z. B. intramuskulär, intravenös oder subkutan) sollte daher als relative Kontraindikation mit Notwendigkeit für eine erhöhte Vorsicht und mindestens 30-minütige ärztliche Überwachung nach der Impfung, nicht aber als absolute Kontraindikation angesehen werden. Diese Personen können trotzdem mit dem mRNA-COVID-19-Impfstoff geimpft werden; sie sollten jedoch über die unbekanntenen Risiken einer schweren allergischen Reaktion aufgeklärt werden und diese Risiken gegen den Nutzen der Impfung abwägen [45]. Eine vorangehende Prick-Testung mit PEG kann zusätzliche Sicherheit bringen.

Die Entwicklung eines erfolgreichen SARS-CoV-2-Impfstoffs sollte begleitet werden von Studien zur Entwicklung wirksamer antiviraler Medikamente. Auch diese werden zur Beherrschung der SARS-CoV-2-Pandemie voraussichtlich benötigt werden. Spätestens aber werden wir diese für ein anderes Coronavirus oder ein unweigerlich auftretendes Virus X benötigen.

Interessenkonflikt

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

Literatur

- [1] Slaoui M, Hepburn M. Developing Safe and Effective Covid Vaccines – Operation Warp Speed's Strategy and Approach. *The New England journal of medicine* 2020; 383: 1701–1703. doi:10.1056/NEJMp2027405. doi:59650 de-38m
- [2] FDA. United States Food and Drug Administration (FDA). Emergency use authorization for Moderna COVID-19 vaccine. 2020
- [3] FDA. United States Food and Drug Administration (FDA). Emergency use authorization for Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. 2020
- [4] WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. 2020
- [5] Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020; 586: 516–527. doi:10.1038/s41586-020-2798-3
- [6] Rodriguez Coira J, Sokolowska M. SARS-CoV-2 candidate vaccines – composition, mechanisms of action and stages of clinical development. *Allergy* 2020. doi:10.1111/all.14714
- [7] Burns CC, Diop OM, Sutter RW et al. Vaccine-derived polioviruses. *The Journal of infectious diseases* 2014; 210 (Suppl. 1): S283–293. doi:10.1093/infdis/jiu295
- [8] Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2020; 396: 467–478. doi:10.1016/S0140-6736(20)31604-4
- [9] Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial: MedRxiv. WHO 2020. doi:10.1101/2020.09.23.20199604
- [10] Zhu FC, Li YH, Guan XH et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet (London, England)* 2020; 395: 1845–1854. doi:10.1016/S0140-6736(20)31208-3
- [11] Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet (London, England)* 2020; 396: 887–897. doi:10.1016/S0140-6736(20)31866-3
- [12] Vogel AB, Kanevsky I, Che Y et al. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates: BioRxiv. WHO 2020. doi:10.1101/2020.09.08.280818
- [13] Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *The New England journal of medicine* 2020; 383: 2439–2450. doi:10.1056/NEJMoa2027906
- [14] Pfizer. pfizer and Biontech Propose Expansion of Pivotal Covid-19 Vaccine Trial. Pfizer. 2020
- [15] Pfizer. Our Progress in Developing a Potential Covid-19 Vaccine. Pfizer. 2020
- [16] 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. In: PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines) Protocol C4591001 Pfizer. 2020
- [17] 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
- [18] Heaton PM. The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse. *The New England journal of medicine* 2020; 383: 1986–1988. doi:10.1056/NEJMe2025111
- [19] ModernaTX I. Dose-Confirmation Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of mRNA-1273 COVID-19 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older. *ClinicalTrial.gov*. 2020
- [20] Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2020; 383: 2427–2438. doi:10.1056/NEJMoa2028436
- [21] Widge AT, Roupael NG, Jackson LA et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMc2032195
- [22] Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 – Preliminary Report. *The New England journal of medicine* 2020; 383: 1920–1931. doi:10.1056/NEJMoa2022483
- [23] 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. 30 November 2020. Moderna, Inc. 2020
- [24] Cabanillas BAC, Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: a potential role of Polyethylene glycol? *Allergy* 2020. doi:10.22541/au.160769266.63428422/v1
- [25] Klimek L, Jutel M, Akdis CA et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines – an EAACI-ARIA position paper. *Allergy* 2020. doi:10.1111/all.14726. Online ahead of print. PMID: 33378789
- [26] 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:10.1007/s40629-020-00160-4
- [27] 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 [in press]
- [28] Gülsen A, Wedi B, Jappe U. Hypersensitivity reactions to biologics (part I): allergy as an important differential diagnosis in complex immune-derived adverse events. *Allergo J In* 2020; 29 (4): 97–125
- [29] Gülsen A, Wedi B, Jappe U. Hypersensitivity reactions to biologics (part II): classifications and current diagnostic and treatment approaches. *Allergo J Int* 2020; 29 (5): 139–154
- [30] Querbach C, Biedermann T, Busch DH et al. Suspected penicillin allergy: risk assessment using an algorithm as an antibiotic stewardship project. *Allergo J Int* 2020; 29 (6): 174–180

- [31] Bangerl T, Zahel B, Lueger A et al. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of an Austrian cohort study. *Allergo J Int* 2020; 29 (7): 227–232
- [32] Honda T, Kuriyama K, Kiso K et al. Incidence rate of severe adverse drug reactions to nonionic contrast media at the National Hospital Organization Osaka National Hospital. *Allergo J Int* 2020; 29 (7): 240–244
- [33] Bostan OC, Cakmak ME, Kaya SB et al. Anaphylaxis to lidocaine and cross-reactivity to articaine and prilocaine with tolerance to bupivacaine. *Allergo J Int* 2020; 29 (7): 245–247
- [34] Andriollo G, Urbani S, Buonomo A et al. Rapid protocol for irinotecan desensitization: a case report and literature review. *Allergo J Int* 2020; 29 (8): 286–288
- [35] Ankermann T, Spindler T, Gerstlauer M et al. Allergies and vaccination: a myth demystified. *Allergo J Int* 2018; 27 (7): 234–243
- [36] Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int* 2019; 28 (1): 16–29
- [37] Thierse HJ, Luch A. Consumer protection and risk assessment: sensitising substances in consumer products. *Allergo J Int* 2019; 28 (6): 167–182
- [38] Mohamed Khazin S, Abdullah D, Liew AKC et al. IgE-mediated hypersensitivity to chlorhexidine among first-year dental students. *Allergo J Int* 2019; 28 (6): 204–208
- [39] Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe skin reactions: clinical picture, epidemiology, etiology, pathogenesis, and treatment. *Allergo J Int* 2019; 28 (8): 311–326
- [40] Bradfisch F, Pietsch M, Forchhammer S et al. Case series of anaphylactic reactions after rabies vaccinations with gelatin sensitization. *Allergo J Int* 2019; 28 (4): 103–106
- [41] Mickler M, Drexler K, Schreml S. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis with Tri-a-14-sensitization as part of a lipid transfer protein syndrome. *Allergo J Int* 2020; 29 (1): 9–11
- [42] Herz A, Kopp MV. Anaphylactic reaction at a pizzeria in a 13-year-old female patient. *Allergo J Int* 2020; 29 (5): 165–167
- [43] Wurpts G, Aberer W, Dickel H et al. Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Society of Allergology (AeDA), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). *Allergo J Int* 2019; 28 (5): 121–151
- [44] Worm M, Hanschmann-Mohn T, Scherer-Hofmeier K et al. Drug-induced anaphylaxis – elicitors, mechanisms and diagnosis. *Allergo J Int* 2019; 28 (8): 327–329
- [45] Klimek L, Chaker AM, Cuevas M. Allergische Reaktionen auf COVID-19-Impfungen – Was HNO-Ärzte wissen sollten. *LRO* 2021; online first doi:<http://dx.doi.org/10.1055/a-1353-1387>
- [46] Klimek L, Bergmann KC, Brehler R et al. Allergologische Diagnostik und Therapien bei COVID-19-Impfungen: Praktische Handlungsempfehlungen. *Allergo Journal International* 2021; in press doi:10.1007/s40629-021-00165-7