

Original
Original

SARS-CoV-2 und Allergie – was haben wir gelernt?

A. Alexiou¹, M.L. Irmer¹, A. Bauer², R. Treudler³, G. Wurpts⁴, H. Dickel⁵, T. Buhl⁶, A. Jung⁷, N. Mülleneisen⁸, S. Schuh⁹, H. Timmermann¹⁰, G. Heine¹¹, B. Wedi¹², K. Brockow¹³ und M. Worm¹

©2023 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0344-5062

¹Allergologie und Immunologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Campus Charité Mitte, Universitätsmedizin Berlin, ²Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Comprehensive Allergy Center (CAC), Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, ³Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Leipziger Interdisziplinäres Centrum für Allergologie (CAC), Universitätsmedizin Leipzig, ⁴Klinik für Dermatologie und Allergologie, Aachener Comprehensive Allergy Center (ACAC), Universitätsklinik der RWTH Aachen, ⁵Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Abteilung für Allergologie, Berufs- und Umweltdermatologie, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum, Ruhr-Universität Bochum, ⁶Klinik für Dermatologie Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen Georg-August-Universität, ⁷Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Gießen, ⁸Asthma- und Allergiezentrum Leverkusen, ⁹Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Augsburg – am Standort Medizincampus Süd, Augsburg, ¹⁰Schwerpunktpraxis Colonnaden, Hamburg, ¹¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, ¹²Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Comprehensive Allergy Center (CAC), Medizinische Hochschule Hannover, ¹³Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München

Schlüsselwörter

SARS-CoV-2 – Anaphylaxie
– Impfunverträglichkeit –
Impfung

Key words

SARS-CoV-2 – anaphylaxis
– hypersensitivity –
vaccination

SARS-CoV-2 und Allergie – was haben wir gelernt?

Impfungen haben zum Ziel eine antigenspezifische Immunantwort auszulösen, um den Organismus vor einer Infektionskrankheit zu schützen. Dabei können selten auch überschießende Immunreaktionen ausgelöst werden. Im Folgenden berichten wir über die Ergebnisse von im Jahr 2021 durchgeführten Beratungen und allergologischen Untersuchungen, die von Allergiezentren in Deutschland durchgeführt wurden. Ca. 8.000 angefragte Beratungen wurden von insgesamt 13 Zentren gemeldet, wobei ein direkter Kontakt per Telefon und/oder persönlich bei n = 2.467 erfolgte. Die Ergebnisse zeigen, dass nur in Ausnahmefällen die Empfehlung einer Impfung nicht gegeben werden konnte bzw. diese ausschließlich unter intensivierten Sicherheitsmaßnahmen

durchzuführen. Anhand von 3 exemplarischen Fallbeispielen zeigen wir das allergologische Vorgehen bei 3 ausgewählten Patienten, die erfolgreich bei guter Verträglichkeit des Impfstoffes geimpft werden konnten. Eine wichtige Differenzialdiagnose von Sofortreaktionen im Kontext einer Impfung sind vasovagale Reaktionen. Die wichtigste anamnestische Abgrenzung vasovagaler im Gegensatz zu mastzellabhängigen Überempfindlichkeits-Reaktionen ist das Fehlen von Hautsymptomen wie Urtikaria oder Schleimhautschwellungen. Die deutschlandweite allergologische Versorgung wurde während der COVID-19-Pandemie aufgrund zahlreicher Anfragen an ihre Grenzen geführt. Die Indikation für eine weiterführende allergologische Diagnostik sollte kritisch überdacht werden, um unnötige Hauttestungen zu vermeiden. Wir konnten mittels einer frühzei-

Alexiou A, Irmer ML, Bauer A, Treudler R, Wurpts G, Dickel H, Buhl T, Jung A, Mülleneisen N, Schuh S, Timmermann H, Heine G, Wedi B, Brockow K, Worm M. SARS-CoV-2 und Allergie – was haben wir gelernt?. Allergologie. 2023; 46: 382-391. DOI 10.5414/ALX02411

Manuskripteingang: 07.02.2023; akzeptiert in überarbeiteter Form: 07.03.2023

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Margitta Worm, Allergologie und Immunologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, margitta.worm@charite.de



Allergische Reaktionen gegenüber COVID-19-Impfstoffen sind extrem selten

tigen Implementierung eines standardisierten Vorgehens zeigen, dass das Risiko einer Impfstoffallergie sehr gering ist.

SARS-CoV-2 and allergy – what have we learned?

The aim of vaccination is to trigger an antigen-specific immune response in order to protect the organism from an infectious disease. Rarely, vaccination can trigger excessive immune reactions. Here, we report on the results of consultations and allergy testing carried out by allergy centers in Germany in 2021. Approximately 8,000 requested consultations were reported by a total of 13 centers, with direct contact by phone and/or in person ($n = 2,467$). The results show that only in exceptional cases the recommendation for vaccination could not be given or could be given only in conjunction with intensified safety measures. Based on 3 exemplary cases, we show the allergy testing procedure in 3 selected patients who were successfully vaccinated with good tolerability of the vaccine. An important differential diagnosis of immediate reactions in the context of vaccination are vasovagal reactions. A possible distinction criterion is the absence of skin symptoms, such as urticaria or swelling of the mucous membranes. The Germany-wide allergist capacity was pushed to its limits during the COVID-19 pandemic. Thus, the indication for further allergy diagnostics should be critically considered in order to avoid unnecessary skin tests. The early implementation of a standardized procedure made it possible to show that the risk of allergy to a COVID-19 vaccine is very low.

Einleitung

Impfungen werden seit mehr als 130 Jahren erfolgreich durchgeführt und haben dazu geführt, dass die Letalität bestimmter Infektionserkrankungen über Jahrzehnte kontinuierlich gesunken ist. Aktuelle Empfehlungen in Deutschland, wer in welchem Alter mit welchem Impfstoff versorgt werden sollte, können regelmäßig auf der Webseite der Ständigen Impfkommission des Robert Koch Instituts (https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/stiko_node.html) abgerufen werden.

Die heute verfügbaren Impfstoffe umfassen ein weites Spektrum von Totimpfstoffen, inaktivierten Lebendimpfstoffen und auch Lebendimpfstoffen. Um die immunologische Wirkung einer Impfung zu verstärken,

werden häufig Adjuvantien eingesetzt [1]. Ziel einer Impfung ist die spezifische Aktivierung des Immunsystems. Dementsprechend können bei einem Impfling erwartete und unerwartete Impfreaktionen sowie sonstige Reaktionen auftreten (Abb. 1) [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Die häufigste erwartete Impfreaktion ist die Lokalreaktion; sie kann von einer gering ausgeprägten Rötung an der Einstichstelle bis zu granulomatösen Reaktionen mit und ohne Schmerzen reichen [4, 9]. Durch die Aktivierung des Immunsystems können aber auch systemische Impfreaktionen auftreten; die häufigsten Symptome sind Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien und auch Gelenkschmerzen. Von solchen erwarteten Impfreaktionen sind unerwartete Impfreaktionen abzugrenzen, die sowohl immunologisch als auch nicht-immunologisch vermittelt sein können. Bei den immunologischen Reaktionen können gemäß der Klassifikation nach Coombs und Gell Typ I- bis Typ IV-vermittelte Reaktionen auftreten, die von anaphylaktischen Symptomen über sehr selten auftretende Thrombozytopenien oder Vaskulitiden zu generalisierten Exanthenen reichen [5].

IgE-vermittelte Soforttypreaktionen stellen bei Impfungen ein sehr seltenes Ereignis dar und wurden je nach Impfstoff in der Literatur mit einer Häufigkeit von 1 bis 10 auf eine Million Impfungen berichtet [4, 6]. Typ II- und Typ III-Reaktionen treten wahrscheinlich noch seltener auf und werden bislang nicht systematisch erfasst, sodass zu ihrer Häufigkeit keine konkreten Angaben gemacht werden können. Typ IV-Reaktionen im Sinne von Exanthenen werden nicht selten in der Literatur berichtet, jedoch scheint auch ihre Häufigkeit im Vergleich zu den IgE-vermittelte Reaktionen seltener zu sein, wobei ein „underreporting“ aufgrund der nicht gegebenen Lebensbedrohlichkeit anzunehmen ist. Von den immunologischen sind die nicht-immunologischen Impfreaktionen abzugrenzen, da es zu einer direkten Mastzellaktivierung durch die Bestandteile des jeweiligen Impfstoffes und/oder auch einer Komplementaktivierung kommen kann. Die Symptome von nicht-immunologischen unerwarteten Impfreaktionen entsprechen in der Regel einer Urtikaria (Abb. 1) [10].

Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere, jedoch insgesamt sehr seltene immunologische, aber auch nicht-immunologische sonstige Impfreaktionen. Hierzu gehören

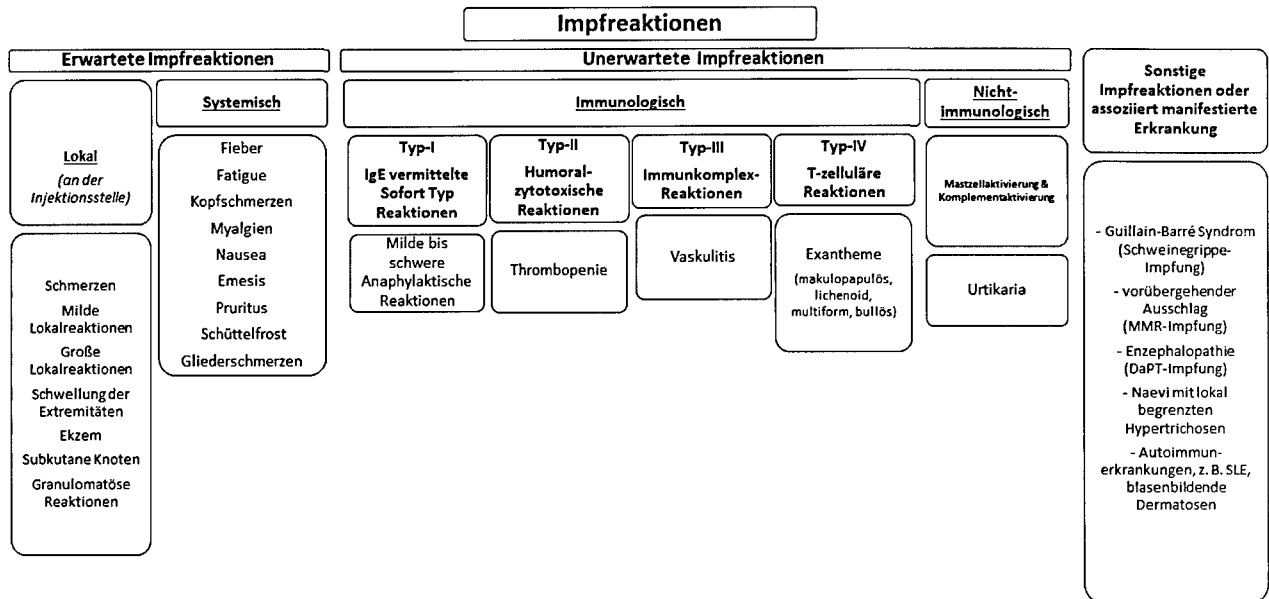


Abb. 1. Spektrum von Impfreaktionen (gemäß [3, 4, 5, 6, 7, 8]. DaPT-Impfung = Diphtherie-Tetanus-azellulärer Pertussis-inaktivierter Poliomyelitis (adsorbiert) Impfung; SLE = Systemischer Lupus Erythematoses.

das Guillain-Barré-Syndrom, wie auch die Enzephalopathie und zahlreiche andere Manifestationen, bei denen nicht immer ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Auftreten und der kausalen Relevanz der Impfung nachgewiesen werden kann (zum Beispiel Pigmentierungsveränderung). Letztlich kann es bei Impfungen, insbesondere bei genetischer Disposition, erstmalig zu einer Manifestation einer Autoimmunerkrankung, wie beispielsweise einem systemischen Lupus erythematoses oder einer blasenbildenden Dermatose kommen [11].

Mit Beginn der Impfungen gegen COVID-19 kam es erstmals weltweit zu einem Einsatz von mRNA-basierten Impfstoffen. Es wurden aufgrund der pandemischen Situation Millionen von Menschen in kurzer Zeit z. T. weltweit geimpft. Ob und inwieweit mögliche allergische Impfreaktionen durch ein standardisiertes allergologisches Vorgehen abgeschätzt werden könnten – war nicht bekannt. Zudem waren keine standardisierten Testpräparationen verfügbar, sodass die Einzelinhaltsstoffe sowie die Impfstoffe selbst getestet wurden.

Die Nachfrage nach dem Ausschluss einer möglichen Impfstoffallergie wurde in Deutschland dadurch verstärkt, weil nach Initiierung der Impfkampagne frühzeitig einige Fälle von Sofortreaktionen in der Literatur beschrieben wurden, die zu einer erhöhten

Aufmerksamkeit nicht nur bei Medizinern, sondern auch bei Impfungen geführt hatten.

Im Folgenden berichten wir über unsere Ergebnisse von im Jahr 2021 durchgeführten Beratungen, die von Allergiezentren in Deutschland durchgeführt wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass nur in Ausnahmefällen eine Impfung nicht bzw. ausschließlich unter intensivierten Sicherheitsmaßnahmen empfohlen werden konnte. Anhand von drei Fallbeispielen zeigen wir exemplarisch, wie das Vorgehen in solchen Fällen erfolgreich und mit guter Verträglichkeit aussah.

Material und Methoden

Nach Festlegung der zu erhebenden Parameter im Konsens wurden die Daten retrospektiv erhoben und ausgewertet. Für die standardisierte Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf Impfunverträglichkeit lag ein Votum der Ethikkommission Berlin vor (EA1/049/21). Die Analyse der Daten erfolgte rein deskriptiv.

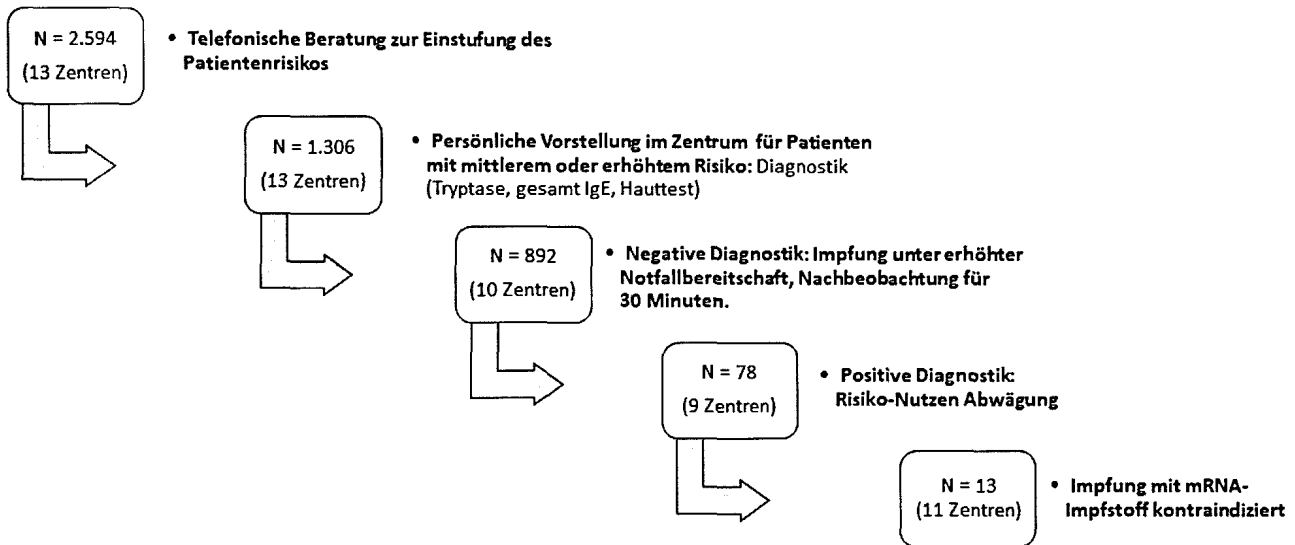


Abb. 2. Vorgehen zur Risikoabschätzung bei geplanter COVID-19-Impfung.

Ergebnisse

Tabelle 1 fasst die wesentlichen Ergebnisse zusammen. Es erfolgten insgesamt von 13 Zentren Rückmeldungen. Die gesamte Anzahl der angefragten Beratungen lag bei ca. 8.000, wobei ein direkter Kontakt per Telefon und/oder persönlich bei $n = 2.467$ lag. Der Anteil von Frauen lag in diesem Kollektiv bei 81%. Von in dieser Kohorte durchgeführten Beratungen erfolgte die Vorstellung von 881 Personen vor der Impfung und unter Berücksichtigung, dass nur 7 von 13 Zentren hierzu eine Angabe gemacht haben, ergibt sich ein relativer Anteil von insgesamt ca. 70%. Bei ca. 50% der Patienten wurden allergologische Testungen durchgeführt, auch hier war der Anteil der Personen, die sich vor einer Impfung vorstellte, am größten (535 von 1.306).

Die Ergebnisse der Hauttestungen zeigen, dass ein positives Hauttestergebnis häufiger bei mit dem Impfstoff Comirnaty® als mit Spikevax® beobachtet wurde (37 vs. 7 positive Hauttestreaktionen). Darüber hinaus wurden PEG-positive Hauttestreaktionen bei 33 Patienten und Polysorbat-80-positive Hautreaktionen bei 26 Probanden beschrieben. Entscheidend ist die Beobachtung, dass der überwiegende Anteil der Patienten im Kontext der Beratung bzw. allergologischen Abklärung die Impfung mit dem gleichen Wirkstoff ohne Reaktionen wieder-

holen konnte. Nur in wenigen Fällen ($n = 78$) wurde ein anderer Impfstoff empfohlen bzw. die Impfung als kontraindiziert eingeschätzt ($n = 13$) (Abb. 2).

Fallbeispiele (Abb. 3)

1. Fall: Eine 64-jährige Patientin bisher ohne COVID-19-Impfung meldet sich telefonisch am 27.10.2021 in der Abteilung für Allergologie in der Charité. Vorstellungsgrund war der Ausschluss von Kontraindikationen gegen COVID-19-Impfstoffe. Die Patientin legte eine Liste mit diversen Medikamentenunverträglichkeiten und paradoxen Reaktionen vor. Bekannte Nebendiagnosen: Asthma bronchiale, Fibromyalgie, Hashimoto-Thyreoiditis, Raynaud-Syndrom, Tachykardie, Osteoporose, Schlafstörungen und Angststörungen. Keine anaphylaktischen Reaktionen in der Vergangenheit. PEG-haltige Arzneimittel wurden gut vertragen, CT-Kontrastmittel noch nicht angewandt. Mastozytose nicht bekannt. Impfungen in der Voranamnese 1994 und 1998 jeweils einmal Tetanus und Hepatitis-B-Impfung. Für längere Zeit geschwollener Impfarm, Schmerzen im Arm und Fieber, a. e. normale Impfreaktion. Seither keine anderen Impfungen mehr erhalten. Wir empfahlen die zeitnahe Impfung gegen COVID-19, da kein Anhalt für ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko besteht.

Tab. 1. Angaben der Zentren zur Versorgung von Patienten bzgl. der Impffähigkeit mit COVID-19-Impfstoffen.

Zentrum	Berlin	Dresden	Gießen	Hannover	Aachen	Kiel	Hamburg	Augsburg	Bochum	Leverkusen	Leipzig	München	Göttingen	Summe
Anfragen insgesamt	1.000	850	250	900	500	240	k. A.	234	318	109	1.600	800	1.000	7.801
Angefragte Beratungen														
Beratungen insgesamt	440	93	150	435	250	76	93	188	251	109	k. A.	382	k. A.	2.467
männlich	74	12	40	67	k. A.	13	21	48	39	30	k. A.	44	k. A.	344
weiblich	366	81	110	368	k. A.	63	72	139	212	79	k. A.	338	k. A.	1.490 (81%)
vor Impfung	271	54	150	314	k. A.	k. A.	18	k. A.	k. A.	74	k. A.	107	k. A.	988
nach 1. mRNA Impfung	134	24	0	96	k. A.	k. A.	65	k. A.	k. A.	31	k. A.	71	k. A.	-
nach 2. mRNA Impfung	31	9	0	25	k. A.	k. A.	10	k. A.	k. A.	4	k. A.	63	k. A.	-
nach Booster Impfung	4	0	0	0	k. A.	1	0	k. A.	k. A.	0	k. A.	21	k. A.	-
Direkter Kontakt														
allergologische Diagnostik durchgeführt	102	90	24	60	179	67	93	105	163	109	80	187	47	1.306
vor Impfung	k. A.	52	2	17	87	36	18	63	125	74	k. A.	61	0	535
nach 1. mRNA Impfung	k. A.	24	22	42	84	23	65	31	35	31	k. A.	45	41	443
nach 2. mRNA Impfung	k. A.	9	0	1	9	8	10	9	3	4	k. A.	36	6	95
nach Booster Impfung	k. A.	k. A.	0	0	0	0	0	0	k. A.	0	k. A.	7	0	-
durchgeführte Allergologische Diagnostik														
allergologische Diagnostik gesamt – positiv	7	7	0	3	k. A.	5	k. A.	8	k. A.	7	k. A.	5	7	-
allergologische Diagnostik gesamt – negativ	95	83	22	57	k. A.	k. A.	k. A.	97	134	102	k. A.	182	40	-
SPT Comirnaty® – positiv	3	7	0	0	0	1	1	2	9	2	k. A.	5	7	37
SPT Comirnaty® – negativ	94	83	16	53	110	9	48	k. A.	151	107	k. A.	182	38	-
SPT Spikevax® – positiv	7	k. A.	0	0	1	0	1	2	3	0	k. A.	0	0	7
SPT Spikevax® – negativ	3	k. A.	6	10	82	3	20	k. A.	65	109	k. A.	187	5	-
SPT PEG – positiv	0	1	0	1	2	5	3	3	11	3	k. A.	4	0	33
SPT PEG – negativ	89	89	22	59	132	30	89	k. A.	151	106	k. A.	183	47	-
SPT PS80 – positiv	3	3	0	0	0	0	4	6	8	2	k. A.	0	0	26
SPT PS80 – negativ	87	87	4	60	16	6	78	k. A.	65	107	k. A.	187	4	-
Empfehlung														
Impfung empfohlen	100	89	22	60	159	49	93	105	188	106	80	187	47	1.285
Impfung erfolgt – gleicher Wirkstoff	355	1	10	k. A.	34	14	85	46	13	59	k. A.	275	k. A.	892
Impfung erfolgt – anderer Wirkstoff	k. A.	3	4	12	2	0	8	0	5	7	k. A.	49	k. A.	-
Impfung kontraindiziert	2	1	0	0	1	2	0	0	5	2	k. A.	0	k. A.	13

PEG = Polyethylenglykol; PS 80 = Polysorbitat 80; k. A. = keine Angabe.

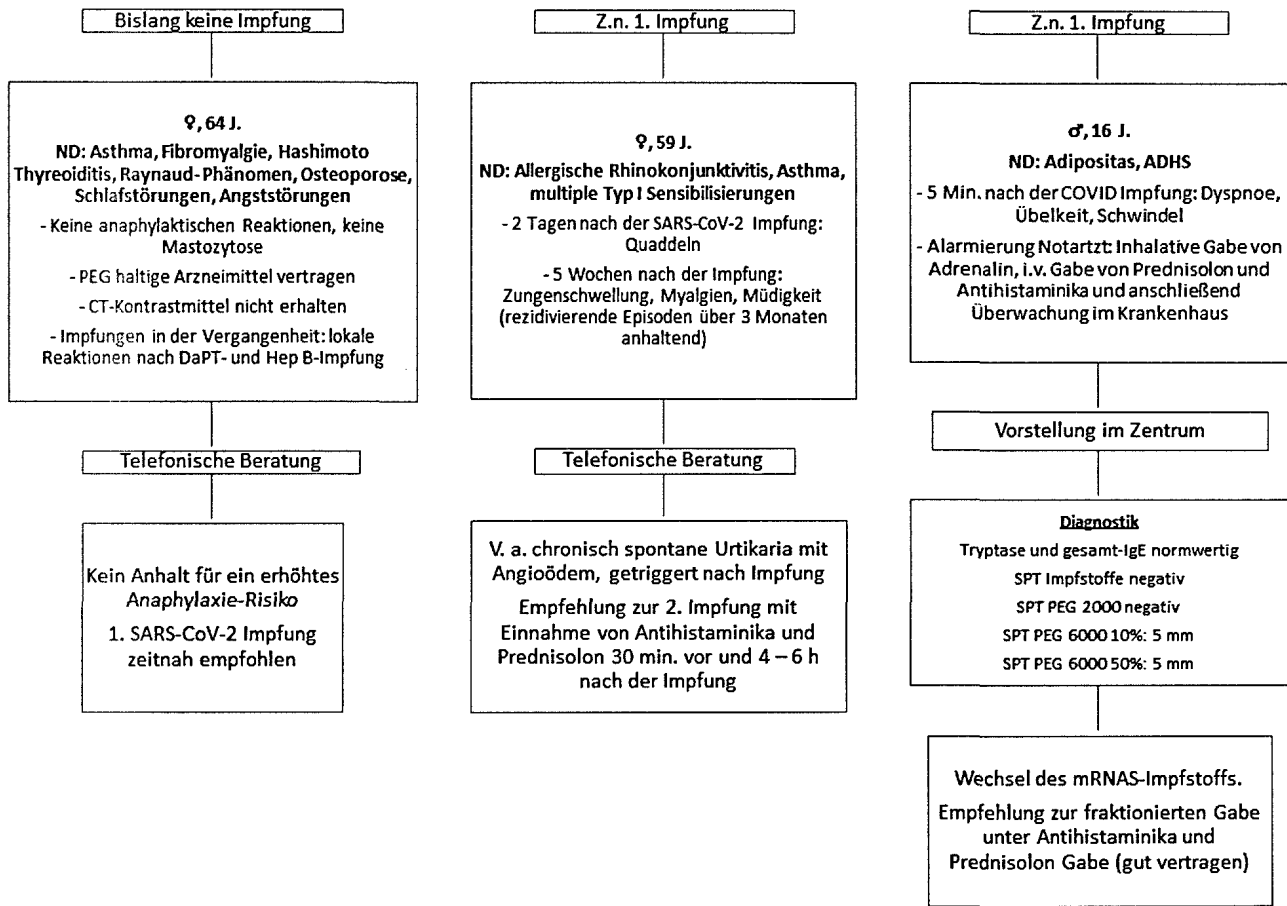


Abb. 3. Fallbeispiele zum Vorgehen bei Patienten mit Verdacht auf COVID-19 Impfunverträglichkeit. PEG = Polyethylenglykol; PS 80 = Polysorbat 80.

2. Fall: Eine 59-jährige Patientin mit Urtikaria nach 1. Impfung mit mRNA-Impfstoff. Multiple atopische Nebendiagnosen in der Vorgeschichte: allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma und Typ-I-Sensibilisierung gegenüber Birke, Katzenhaaren und Hausstaubmilbe. Die erste Impfung erfolgte am 01.07.2021. Nach 2 Tagen berichtete die Patientin vom Auftreten von intermittierend juckenden Quaddeln an Hand- und Kniegelenken. Fünf Wochen nach der Impfung beschrieb die Patientin rezidivierende Myalgien, eine Zungenschwellung und Müdigkeit. Eine Vorstellung beim Pneumologen ist bereits erfolgt und die Einnahme von Antihistaminikum und Prednisolon wurde empfohlen. Darunter zeigten sich ein Rückgang der Zungenschwellung und weiterhin Quaddeln. Die Antihistaminika wurden wegen Müdigkeit im Verlauf selbstständig abgesetzt. Eine telefonische Vorstellung der Patientin erfolgte am 27.10.2021. Bei Verdacht auf eine chronische spontane Urtikaria mit Angio-

ödem, getriggert durch Impfung, empfohlen wir die Fortführung der Antihistaminikatherapie in gesteigerter Dosierung. Es bestehen keine Kontraindikationen für die 2. Impfung. Wir empfehlen die Verabreichung von Antihistaminika und Prednisolon 50 mg 30 min vor und 4 – 6 h nach der Impfung.

3. Fall: Ein 16-jähriger Patient mit syst. Reaktionen nach 1. Impfung mit mRNA-Impfstoff. Bekannte Nebendiagnosen sind eine leichte Adipositas und eine Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS), die mit Methylphenidat therapiert wird. Die erste Impfung erfolgte am 31.08.2021 mit Spikevax® (Vaccine Moderna). Fünf Minuten nach der Impfung gab der Patient Atemnot, Übelkeit ohne Erbrechen und Schwindel an. Kein Exanthem, keine Quaddeln, kein Angioödem wurden beschrieben. Es erfolgte die Alarmierung des Notarztes im Impfzentrum. Nach inhalativer Gabe von Adrenalin, i.v.-Gabe von Prednisolon und i.v.-Gabe von

Die meisten Patienten mit Verdacht auf Impfstoffunverträglichkeit haben eine wiederholte Impfung erhalten und vertragen

Clemastin rasche Besserung der Symptomatik und anschließend stationäre Aufnahme zur Überwachung für 24 Stunden. Es erfolgte die persönliche Vorstellung des Patienten bei uns zur Diagnostik. Laborchemisch zeigte sich kein Nachweis einer erhöhten Tryptase bei normwertigem Gesamt-IgE. Im Hautpricktest zeigte sich eine positive Reaktion auf Polyethylenglykol (PEG) 6000 10% und 50% mit einer 5 mm Quaddel. Der Pricktest mit PEG 2000 10% und 50% und den Impfstoffen zeigte sich negativ. Bei ungewöhnlicher, positiver Reaktion bei PEG 6000, jedoch nicht auf das in den Impfstoffen enthaltene PEG 2000 oder die Impfstoffe selbst, stufen wir die Reaktion entweder im Rahmen einer unspezifischen Histaminliberation mit PEG 6000 im Hauttest ein oder als PEG-Allergie mit hoher Auslöseschwelle, die durch die enthaltenen minimalen Mengen PEG 2000 im Impfstoff nicht erreicht wurden. Aufgrund der negativen Prick-Reaktion auf die Impfstoffe und PEG 2000 empfahlen wir die fraktionierte Gabe der 2. Impfung unter Antihistaminika-Gabe und Infusionsschutz, sowie den Wechsel des Impfstoffes auf Comirnaty®. Am 22.12.2021 erfolgte die 2. Impfung mit Comirnaty durch die Kinderärztin, fraktioniert (zunächst 0,1 ml dann 0,2 ml nach 30 min) unter 50 mg Prednisolon p.o. und Antihistaminika 30 min vor der Impfung. Die Impfung wurde gut vertragen.

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse des Jahres 2021 vorgestellt, die durch eine Zusammenarbeit verschiedener allergologischer Zentren in Deutschland entstanden sind. Es wurden retrospektiv die Daten zu Beratungen bzw. allergologischen Abklärungen zusammengestellt, die im Kontext der COVID-19-Impfung erfolgt sind. Die Ergebnisse zeigen, wie auch zahlreiche Berichte aus der Literatur, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Soforttypreaktion im Kontext einer COVID-19-Impfung sehr selten ist [12, 13]. Aktuelle Zahlen, basierend auf Erhebungen aus dem Paul-Ehrlich-Institut, zeigen eine Häufigkeit einer systemischen Unverträglichkeit für die COVID-19-Impfung von 2 bis 4 auf eine Million. Dennoch ist es gerade während einer Pande-

mie wichtig, der Bevölkerung und auch den versorgenden Impfpärzten Unterstützung zur Risikoabschätzung von Impfreaktionen aus allergologischer Sicht zu geben. Dies ist während der COVID-19-Pandemie durch eine Zusammenarbeit der Fachgesellschaften mit dem Paul-Ehrlich-Institut gelungen, und es wurde frühzeitig ein gemeinsames Informationsblatt zum Vorgehen bei Verdacht auf Impfunverträglichkeit entwickelt und der Bevölkerung bzw. den Ärzten zugänglich gemacht. Insbesondere Patienten mit vorbekannten allergischen Erkrankungen (vor allem solche mit Medikamentenunverträglichkeiten und/oder schweren allergischen Reaktionen in der Vergangenheit) oder bestimmten Grunderkrankungen, die mit einem erhöhten Anaphylaxierisiko einhergehen (bspw. Mastozytose), haben in den Allergiezentren in Bezug auf ihre Impffähigkeit Rat gesucht. In der überwiegenden Anzahl konnte allein mittels einer Beratung das Risiko für eine Impfunverträglichkeit mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Jedoch ergab sich in Einzelfällen auch ein Anhalt für das Vorliegen einer immunologischen Unverträglichkeit. Die genauen Mechanismen sind bis heute nicht gänzlich verstanden. Während initial der Verdacht auf eine IgE-vermittelte Reaktion bestand, konnte diese nur bei wenigen Patienten solide und mittels der gängigen Untersuchungsverfahren bislang verifiziert werden. Folgende Ursachen spielen hierbei eine wichtige Rolle: 1. Es wurden Impfextrakte direkt für den Hauttest eingesetzt, wobei unklar ist, inwieweit die Lagerung eines Impfstoffes auch unter kühlenden Bedingungen die Hauttestreaktivität beeinflusst. 2. Es gibt keine Daten, ob und inwieweit eine Hauttestreaktion auch bei Menschen, die den Impfstoff vertragen haben, ausgelöst werden kann (Spezifität). 3. Es bleibt unklar, ob die notwendige Konzentration der Einzelstoffe im Impfstoff geeignet ist, um eine immunologische Sensibilisierung nachzuweisen (Sensitivität).

In den Allergiezentren wurde darüber hinaus eine Sensibilisierung auf Polyethylenglykol, welches als Inhaltsstoff in den COVID-19-Impfstoffen enthalten ist und als Auslöser von Soforttypreaktionen aus der Literatur bekannt war [14], sowohl im Pricktest als auch im Intrakutantest in Verdünnungsreihen mituntersucht. Bei einzelnen Patienten wurden mittels dieses differen-

Allergologische Beratungen sind überwiegend ausreichend und Testungen nicht notwendig

zierten Hauttestverfahrens zwar positive Reaktionen detektiert. Jedoch konnten auch solche Patienten, wie auch in der Literatur beschrieben [12, 13, 15], unter verschärften Überwachungsmaßnahmen geimpft werden, selbst einzelne Patienten mit nachgewiesener PEG-Allergie [16, 17].

Insgesamt zeigen die Daten, dass Impfreaktionen komplexer immunologischer Natur sein können und die verfügbaren Testungen kritisch bewertet werden müssen.

Anhand der dargestellten Fallbeispiele, die als repräsentativ für das Gesamtkollektiv ausgewählt wurden, zeigt sich, dass selbst bei Patienten mit adrenalinpflichtigen schweren Reaktionen nach Impfstoffgabe eine erneute Impfung bei guter Verträglichkeit möglich war.

Weitere Mechanismen, die zu einer Mastzellaktivierung im Kontext einer Impfung führen können, umfassen die Aktivierung des MRGPRX2-Rezeptors durch die spezifischen und/oder unspezifischen Impfstoffbestandteile, wie auch die Aktivierung von Komplement [18]. Eine wichtige Differenzialdiagnose von Sofortreaktionen im Kontext einer Impfung sind vasovagale Reaktionen, die beispielsweise durch Angst getriggert sein können. Die Angst vor COVID-19-Impfstoffen und einer möglichen PEG-Allergie wurde vorwiegend durch die öffentliche Berichterstattung und nicht durch medizinische Fakten ausgelöst [19]. Bei vasovagalen Reaktionen kann es zu Blutdruckabfall mit sogar Bewusstlosigkeit kommen, und eine wichtige anamnestiche Abgrenzung ist das Fehlen von Hautsymptomen, wie der Urtikaria oder den Schleimhautschwellungen. Eine sorgfältige Anamnese ist (wie auch sonst in der Allergologie) unabdingbar, und die Indikation für eine weiterführende allergologische Diagnostik sollte sehr streng gestellt werden, um unnötige Hauttestungen zu vermeiden, die letztendlich auch Sensibilisierungen auslösen können.

Die deutschlandweite allergologische Versorgung wurde während der COVID-19-Pandemie an ihre Grenzen geführt. Durch eine frühzeitige Implementierung eines standardisierten Vorgehens konnten Daten erhoben werden, die es ermöglichen haben, nachzuweisen, dass die tatsächliche allergologische Relevanz einer COVID-19-Impfstoffunverträglichkeit als sehr gering einzustufen ist.

Interessenkonflikt

Die Autor/-innen erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. *EMBO Mol Med.* 2014; 6: 708-720.
- [2] Brockow K, Wang R, Mathes S, Bent R, Faihs V, Eberlein B, Darsow U, Biedermann T. SARS-CoV-2 and allergy – what have we learned after two and a half years? *Allergol Select.* 2023; 7: 101-112.
- [2] Brockow K, Wang R, Mathes S, Bent R, Faihs V, Eberlein B, Darsow U, Biedermann T. SARS-CoV-2 and allergy – what have we learned after two and a half years? *Allergol Select.* 2023; 7: 101-112.
- [3] Caubet JC, Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014; 34: 597-613., ix
- [4] Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM, Caubet JC, Engler RJ, Gold MS, Ponvert C, Demoly P, Sanchez-Borges M, Muraro A, Li JT, Rottem M, Rosenwasser LJ. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J.* 2016; 9: 32.
- [5] Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet JC, Gomes E, Jenmalm MC, Lau S, Netterlid E, Schwarze J, Sheikh A, Storsaeter J, Skevaki C, Terreehorst I, Zanoni G. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28: 628-640.
- [6] Wood RA. Allergic reactions to vaccines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24: 521-526.
- [7] Peng B, Wei M, Zhu FC, Li JX. The vaccines-associated Arthus reaction. *Hum Vaccin Immunother.* 2019; 15: 2769-2777.
- [8] Pfützner W. Kutane Arzneimittelreaktionen In: Gerd Plewig TR, Roland Kaufmann, Michael Hertl (Hrsg). *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie.* 7. ed. Berlin: Springer; 2018. p. 599-624.
- [9] Wang R, Mathes S, Claussen C, Biedermann T, Brockow K. Cutaneous reactions following COVID-19 vaccination assessed by dermatologists: a single-institutional study in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023; 21: 255-262.
- [10] Wang R, Biedermann T, Brockow K. Urtikaria nach SARS-CoV-2-Impfung. *Allergologie.* 2023; 46: 59-64.
- [11] Toussirot É, Bereau M. Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2015; 14: 94-98.
- [12] Worm M, Alexiou A, Bauer A, Treudler R, Wurpts G, Dickel H, Buhl T, Müller S, Jung A, Brehler R, Fluhr J, Klimek L, Mülleneisen N, Pfützner W, Raap U, Roeseler S, Schuh S, Timmermann H, Heine G, Wedi B, et al. Management of suspected and confirmed COVID-19 (SARS-CoV-2) vaccine hypersensitivity. *Allergy.* 2022; 77: 3426-3434.
- [13] Krantz MS, Kwah JH, Stone CA Jr, Phillips EJ, Ortega G, Banerji A, Blumenthal KG. Safety Evaluation of the Second Dose of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Patients With Immediate

- Reactions to the First Dose. *JAMA Intern Med.* 2021; 181: 1530-1533.
- [14] Kraft M, Renaudin JM, Ensina LF, Kleinheinz A, Bilò MB, Scherer Hofmeier K, Dölle-Bierke S, Worm M. Anaphylaxis to vaccination and polyethylene glycol: a perspective from the European Anaphylaxis Registry. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2021; 35: e659-e662.
- [15] Rasmussen TH, Mortz CG, Georgsen TK, Rasmussen HM, Kjaer HF, Bindslev-Jensen C. Patients with suspected allergic reactions to COVID-19 vaccines can be safely revaccinated after diagnostic work-up. *Clin Transl Allergy.* 2021; 11: e12044.
- [16] Faihs V, Bent R, Darsow U, Biedermann T, Brockow K. Tolerance to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in a patient with challenge-confirmed PEG 2000 allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022; 33: 149-150.
- [17] Brockow K, Mathes S, Fischer J, Volc S, Darsow U, Eberlein B, Biedermann T. Experience with polyethylene glycol allergy-guided risk management for COVID-19 vaccine anaphylaxis. *Allergy.* 2022; 77: 2200-2210.
- [18] Worm M, Hanschmann-Mohn T, Hofmeier KS, Cardona V, Turner P, Dölle-Bierke S. Drug-induced Anaphylaxis: Triggers, Mechanisms, and Diagnosis. *Allergo J.* 2019; 28: 35-38.
- [19] Bent RK, Faihs V, Tizek L, Biedermann T, Zink A, Brockow K. PEG allergy – A COVID-19 pandemic-made problem? A German perspective. *World Allergy Organ J.* 2022; 15: 100714.

CME-Fragen zu diesem Artikel

Besuchen Sie den Online-Kurs zu diesem Artikel unter:

<https://cme.medcram.de/deutsche-gesellschaft-fuer-allergologie/>

Hier finden Sie auch Online-Kurse zu anderen Artikeln aus der *Allergologie*.



1. Welche Aussage zur Häufigkeit der IgE-vermittelten Soforttypreaktion bei Impfungen trifft am ehesten zu?

- A 0,5 auf eine Million Impfungen
- B 5 auf eine Million Impfungen
- C 50 auf eine Million Impfungen
- D 5.000 auf eine Million Impfungen
- E 50.000 auf eine Million Impfungen

2. Welche Aussage zu Impfreaktionen trifft zu?

- A Das Guillain-Barré-Syndrom ist eine häufige Soforttypreaktion bei Impfungen.
- B Lokale Impfreaktion sind mit einem erhöhten Anaphylaxierisiko verbunden.
- C Eine Thrombopenie ist mit einem erhöhten Anaphylaxierisiko verbunden.
- D Alle Aussagen treffen zu.
- E Keine Aussage trifft zu.

3. Welche systemische(n) Impfreaktionen treten am häufigsten auf?

- A Fieber, Schüttelfrost
- B Myalgien, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen
- C Urtikaria
- D A und B sind korrekt.
- E A, B und C sind korrekt.

4. Welche Aussage(n) zu Impfungen trifft (treffen) zu?

- A Die am häufigsten zu erwartete Impfreaktion ist die Lokalreaktion (z. B. Rötung an der Einstichstelle).
- B Systemische Impfreaktionen mit Fieber, Kopfschmerzen, Myalgien und auch Gelenkschmerzen können durch eine Aktivierung des Immunsystems auftreten.
- C Weitere Immunologische Reaktionen der Klassifikation nach Coombs und Gell Typ I- bis Typ IV (Thrombozytopenie, Vaskulitiden) werden seltener beschrieben.
- D Alle Aussagen treffen zu.
- E Keine Aussage trifft zu.

5. Welche Aussage zu möglichen Kontraindikationen im Kontext einer COVID-19-Impfung trifft zu?

- A Eine Lokalreaktion ist eine relevante Kontraindikation und der Impfstoff soll gewechselt werden.
- B Impfstoffunverträglichkeiten in der Anamnese sind relevante Kontraindikationen.
- C Es sind keine relevanten Kontraindikationen für eine COVID-19-Impfung bekannt.
- D Das Vorliegen einer klinisch relevanten Kontraindikation ist im Kontext der COVID-19-Impfung sehr selten.
- E Keine Aussage trifft zu.

6. Welche Aussage trifft zu?

- A Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Soforttypreaktion im Kontext einer COVID-19-Impfung ist sehr groß.
- B Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Soforttypreaktion im Kontext einer COVID-19-Impfung ist sehr selten.
- C Es werden keine Soforttypreaktionen im Kontext einer COVID-19-Impfung beschrieben.
- D Patienten mit vorbekannten allergischen Erkrankungen zeigten am häufigsten Soforttypreaktionen im Kontext einer COVID-19-Impfung.
- E Patienten mit Mastozytose entwickeln gehäuft Unverträglichkeiten im Kontext einer COVID-19-Impfung.

7. Welche Risikogruppen wurden in den Allergiezentren in Bezug auf ihre Impffähigkeit besonders häufig beraten?

- A Patienten mit vorbekannten allergischen Erkrankungen (vor allem solche mit Medikamentenunverträglichkeiten und/oder schweren allergischen Reaktionen in der Vergangenheit).
- B Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen, die mit einem erhöhten Anaphylaxierisiko einhergehen (bspw. Mastozytose).
- C Patienten mit multiplen Komorbiditäten (vor allem Tumorerkrankungen und Immunsuppression).
- D A und B sind korrekt.
- E B und C sind korrekt.

8. Was ist der häufigste Auslöser von Soforttypreaktionen im Kontext einer COVID-19-Impfung?

- A mRNA
- B Latex
- C Trolamin
- D Polyethylenglykol
- E Keines der genannten trifft zu.

9. Was ist die wichtigste Differenzialdiagnose von Sofortreaktionen im Kontext einer Impfung?

- A Hypoglykämie
- B Kardiale Ereignisse
- C Grippler Infekt
- D Konvulsive Synkope
- E Vasovagale Reaktion

10. Welche Aussage zur Therapie einer mit hoher Wahrscheinlichkeit akuten allergischen Impfreaktionen mit generalisierter Urtikaria und Dyspnoe trifft zu?

- A Sofortige Gabe von Dimetidin
- B Adrenalin im
- C Schocklagerung
- D Theophyllin iv
- E Glukokortikosteroide iv