

Schwere allergische Reaktionen nach COVID-19-Impfung mit dem Impfstoff von Pfizer/BioNTech in Großbritannien

Stellungnahme der deutschen allergologischen Gesellschaften AeDA, DGAKI, GPA

L. Klimek¹, N. Novak², E. Hamelmann³, T. Werfel⁴, M. Wagenmann⁵, C. Taube⁶, A. Bauer⁷, H. Merk⁸, U. Rabe⁹, K. Jung¹⁰, W. Schlenter¹¹, J. Ring¹², A. Chaker^{13, 14}, W. Wehrmann¹⁵, S. Becker¹⁶, N. Mülleneisen¹⁷, K. Nemat¹⁸, W. Czech¹⁹, H. Wrede²⁰, R. Brehler²¹, T. Fuchs²², T. Jakob²³, T. Ankermann²⁴, S. M. Schmidt²⁵, M. Gerstlauer²⁶, C. Vogelberg²⁷, T. Zuberbier²⁸, K. Hartmann²⁹, M. Worm³⁰

1. Zentrum für Rhinologie und Allergologie Wiesbaden, Wiesbaden, Deutschland.
2. Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn.
3. Kinder- und Jugendmedizin, Kinderzentrum Bethel, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Bielefeld, Deutschland.
4. Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland.
5. Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland.
6. Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen-Ruhrlandklinik, Westdeutschen Lungenzentrum, Essen, Deutschland.
7. Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitäts AllergieCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden.
8. Abteilung Dermatologie & Allergologie, RWTH Aachen, Deutschland.
9. Klinik für Allergologie, Johanniter-Krankenhaus im Fläming Treuenbrietzen GmbH, Treuenbrietzen, Deutschland.
10. Praxis für Dermatologie, Immunologie und Allergologie, Erfurt, Deutschland.
11. Ärzterverband Deutscher Allergologen, Dreieich, Deutschland.
12. Haut- und Laserzentrum an der Oper, München, Deutschland.
13. Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland.
14. Zentrum für Allergie und Umwelt (ZAUM), Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland.
15. Dermatologische Gemeinschaftspraxis Wehrmann, Münster, Deutschland.
16. Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland.
17. Asthma und Allergiezentrum Leverkusen, Leverkusen, Deutschland.
18. Praxis für Kinderpneumologie/Allergologie am Kinderzentrum Dresden (Kid), Dresden, Deutschland.
19. Praxis und Klinik für Allergologie/Dermatologie Schwarzwald-Baar Klinikum, Villingen-Schwenningen, Deutschland.
20. Hals-, Nasen- und Ohrenarzt, Herford, Deutschland.
21. Universitätsklinikum Münster, Klinik für Hautkrankheiten, Ambulanz für Allergologie, Berufsdermatologie und Umweltmedizin, Münster, Deutschland.
22. Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum, Georg-August-Universität, Göttingen, Deutschland.
23. Klinik für Dermatologie und Allergologie Universitätsklinikum Gießen, UKGM Justus Liebig Universität Gießen, Deutschland.
24. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pneumologie, Allergologie, Neonatologie, Intensivmedizin, Infektiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel.
25. Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Greifswald.
26. Kinderpneumologie/päd. Allergologie, II. Klinik für Kinder und Jugendliche Universitätsklinikum Augsburg, Deutschland.
27. Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik u. Poliklinik f. Kinder- u. Jugendmedizin, Fachbereich Kinderpneumologie/Allergologie, Dresden, Deutschland.
28. Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland.
29. Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsspital Basel, Schweiz
30. Allergologie und Immunologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Campus Mitte, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland.

Korrespondierender Autor:

Professor Dr. med. L. Klimek

Zentrum für Rhinologie und Allergologie Wiesbaden

An den Quellen 10

65183 Wiesbaden

Tel.: 0611 – 308 6080

Ludger.Klimek@Allergiezentrum.org

Hintergrund

Am 09. Dezember 2020 informierte die britische Arzneimittelbehörde *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)* über schwere allergische Reaktionen bei zwei Mitarbeitern des englischen Gesundheitssystems National Health Service (NHS) nach der Verabreichung des Impfstoffs BNT162b2 gegen COVID-19. 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.

Die englische 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 [1]. Als Vorsichtsmaßnahme hat die MHRA eine vorläufige Anweisung an den NHS herausgegeben, grundsätzlich bei "Patienten mit schweren Allergien" nicht zu impfen. Es ist anzunehmen, dass die nun erfolgte Beschränkung der Indikationsstellung durch die MHRA dazu führen wird, dass deutlich weniger Patienten den Impfstoff erhalten können.

Weitere Meldungen unerwünschter Wirkungen sind durch die am 11. Dezember 2020 erteilte Notfallzulassung (EUA) für BNT162b2 der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zu erwarten, da nun wohl rasch sehr große Impffzahlen erreicht werden.

Allergische Reaktionen auf Impfstoffe

Allergische Reaktionen auf Impfstoffe sind sehr selten und treten bei 1 pro 1.000.000 bis zu 30 pro 100.000 Impfungen auf [2-6].

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 Impfstoffes (dem eigentlichen Antigen), die die Immunantwort auslösen [2-6]. 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 [3-6].

Der Impfstoff BNT162b2

BNT162b2 ist in Großbritannien für die aktive Immunisierung zur Vorbeugung der durch das SARS-CoV-2-Virus verursachten COVID-19-Erkrankung bei Personen ab 16 Jahren "vorübergehend lizenziert" [7].

Der Impfstoff wird intramuskulär in zwei Dosen von je 0,3 ml im Abstand von 21 Tagen verabreicht [7, 8].

Die aufgeführten Hilfsstoffe in BNT162b2 sind ALC-0315 ((4-Hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyl decanoate), ALC-0159 (2-((Polyethylenglykol)-2000)-N,N-ditetradecylacetamid), 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-Phosphocholin, Cholesterin, Kaliumchlorid, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid, Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Saccharose und Wasser für Injektionszwecke [7, 8].

Eine Durchstechflasche (0,45 ml) enthält fünf Dosen á 30 µg hochgereinigter, einzelsträngiger, 5'-gekappter mRNA (BNT162b2-RNA), die durch zellfreie In-vitro-Transkription an einer geeigneten DNA-Vorlage hergestellt wird und für das virale Spike (S)-Protein von SARS-CoV-2 kodiert [7, 8].

Diese mRNA ist in Lipid-Nanopartikel eingebettet. mRNA wird schnell durch Ribonukleasen abgebaut, leicht von mononukleären Phagozyten aufgenommen und kann aufgrund ihrer negativen elektrischen Ladung und ihres hohen Molekulargewichts Zellmembranen nur schlecht durchdringen. Daher benötigt mRNA für den Einsatz als Impfstoff eine schützende Hülle. Im BioNTech-Impfstoff werden hierfür Lipid-basierte Nanopartikel (LNP) als nicht-virale Vektoren verwendet, die kationische Lipide enthalten, die die polyanionische mRNA mit ihren tertiären oder quaternären Aminen umhüllen, ergänzt durch zwitterionische Lipide, die Phospholipide der Zellmembran nachahmen, sowie Cholesterin, das die Lipid-Doppelschicht des Nanopartikels stabilisiert. Schließlich ermöglichen Polyethylenglykol (PEG)-modifizierte Lipide den Aufbau einer Hydrathülle und erhöhen so die Löslichkeit der LNPs.

Polyethylenglykol (PEG) oder Makrogol ist eine Polyetherverbindung, die häufig als Zusatzstoff in Kosmetika, Pharmazeutika und auch in Lebensmitteln verwendet wird [9]. PEG gibt es in Molekulargewichtstypen von 200 g/mol bis 10.000.000 g/mol und es wird über allergische Reaktionen nach seiner Verwendung in einer Vielzahl von Medikamenten und kosmetischen Produkten berichtet [10, 11]. Es besteht Kreuzreaktivität zu Polysorbat 80 aufgrund gemeinsamer chemischer Motive [12, 13]. Allergische Reaktionen auf PEG werden wahrscheinlich zu selten diagnostiziert, so dass PEG auch als „verstecktes“ Allergen gilt [11]. Schwere allergische Reaktionen sind bei der diagnostischen Haut-Testung beschrieben worden, daher sollte diese nur in allergologisch spezialisierten Zentren nach publizierten Standardschemata erfolgen.

In der zulassungsrelevanten klinischen Phase-3-Studie wurde der Impfstoff BNT162b2 im Allgemeinen gut vertragen [8]. Insgesamt wurden 43.548 Teilnehmer randomisiert, von denen 43.448 eine Injektion erhielten, 21.720 mit BNT162b2 und 21.728 mit Placebo, 18.556 erhielten eine zweite Dosis von BNT162b2 [8]. Die häufigsten unerwünschten Reaktionen waren Lokalreaktionen an der Injektionsstelle (84,7%), Müdigkeit (62,8%), Kopfschmerzen

(55,1%), Muskelschmerzen (38,3%), Schüttelfrost (31,9%), Gelenkschmerzen (23,6%), Fieber (14,2 %) [7, 8]. Die meisten Reaktionen waren leicht bis mittelschwer. Schwere Nebenwirkungen traten in bis zu 4,6% und waren nach der zweiten Dosis häufiger und bei Erwachsenen >55 Jahren seltener. Lymphadenopathie wurde in 0,3 % berichtet. Systemische Nebenwirkungen waren in der Regel von leichter oder mittlerer Schwere, traten im Allgemeinen am Tag nach der Impfung auf und hielten 1-2 Tage danach an [7, 8]. Das Auftreten allergischer Reaktion wurde in ähnlicher Anzahl sowohl in der Impfstoff-Verum- als auch in der Placebogruppe berichtet (0,63 % vs. 0,51 %) [7, 8]. Diese große klinische Studie, die zur Unterstützung der Impfstoffzulassung durch die MHRA und die FDA verwendet wurde, schloss jedoch Personen mit einer "Vorgeschichte einer schweren unerwünschten Reaktion im Zusammenhang mit dem Impfstoff und/oder einer schweren allergischen Reaktion (z. B. Anaphylaxie) auf eine Komponente der Studienmedikation" aus [7, 8]. In der hierauf basierenden britischen Packungsbeilage wurde darauf hingewiesen, dass der Impfstoff nicht an Personen verabreicht werden sollte, die auf den Wirkstoff oder einen der anderen aufgeführten Inhaltsstoffe allergisch sind. In dieser Hinsicht entspricht die Patienteninformation den Ausschlusskriterien der klinischen Studie.

Bewertung und Ausblick

Impfstoffe sind als eine der effektivsten Maßnahmen im Bereich der öffentlichen Gesundheitsvorsorge anerkannt. Impfprogramme verfolgen als Hauptziel zwar den Schutz der geimpften Person, zielen aber in vielen Fällen auch auf den Schutz nicht geimpfter Personen, wodurch eine Herdenimmunität entsteht (d. h. eine Resistenz gegen die Verbreitung einer ansteckenden Krankheit in einer Population, die sich dann ergibt, wenn ein ausreichend hoher Anteil von Personen gegen diese Krankheit immun ist, insbesondere durch Impfung) [14].

Die Entwicklung einer solchen Herdenimmunität erfordert jedoch Impfquoten von > 60% der Gesamtbevölkerung [14].

Um eine wirksame Immunisierung von >95% mit BNT162b2 zu erreichen, ist allerdings eine zweite Impfung („booster“) notwendig. Diese wiederholte Gabe eines Fremdproteins (Antigens) macht eine sorgfältige allergologische Anamnese vor jeder Applikation und ggf. diagnostische Abklärung sowie Nutzen-Risiko-Abwägung vor jeder Injektion notwendig.

Vor diesem Hintergrund stellen wir fest, dass,

- Patienten und Menschen, die eine Impfung gegen COVID-19 erhalten sollen, regelhaft auch über mögliche schwere allergische/anaphylaktische Reaktionen aufgeklärt und hinsichtlich solcher Vorfälle in der Vergangenheit befragt werden müssen;
- allergische Reaktionen auf Zusatzstoffe, insbesondere PEG und kreuzreaktive PEG Analoga systematisch abgefragt werden müssen, um Risikopatienten zu identifizieren
- in Verdachtsfällen eine allergologische Abklärung (Haut-Pricktest, Labordiagnostik) und Vorstellung bei einem Allergologen durchgeführt werden sollte,

- Personal, das eine Impfung gegen COVID-19 durchführt, immer auf die Möglichkeit schwerer allergischer/anaphylaktischer Reaktionen vorbereitet sein muss und Impfteams und Impfzentren die Behandlung von Anaphylaxien gemäß den Empfehlungen der AWMF-Leitlinie Anaphylaxie [15] bekannt sein sollte,
- es wichtig sein wird, die spezifische Ursache der zwei gemeldeten schweren allergischen Reaktionen und die medizinische Vorgeschichte der betroffenen Personen zu verstehen, damit etwaige Risiken von allergischen Reaktionen genauer definiert und möglichst umgangen werden können,
- die aktuellen Behördenrichtlinien in UK Patienten mit schweren Allergien von der Impfung mit BNT162b2 ausschließen,
- genauere Definitionen zu Art, Ursache und Schweregrad der schweren allergischen Reaktionen notwendig sind, da in Anbetracht der hohen Inzidenz von Patienten mit „schweren“ Allergien (je nach Definition ein bedeutsamer Anteil der Gesamtbevölkerung in Europa und den USA) der Ausschluss all dieser Patienten von der Impfung einen erheblichen Einfluss auf das Erreichen des Ziels der Herdenimmunität haben könnte. Bei einer genaueren Definition hingegen (z.B. „Anaphylaxie-gefährdete Patienten“) ist nur von 1-3% der Bevölkerung auszugehen, bei denen eine Impfung nicht oder nur unter besonderen Schutzmaßnahmen möglich wäre.
- mehr Daten sowohl aus klinischen Studien als auch aus der klinischen Praxis gesammelt werden müssen, die unser Wissen über das Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe insbesondere im Hinblick auf schwere allergische Reaktionen verbessern.

Schwere allergische Reaktionen auf Impfstoffe sind selten, können aber lebensbedrohlich sein, und es ist ratsam, das Bewusstsein für diese Gefahr bei den Impfteams zu schärfen und adäquate Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, während mehr Erfahrungen mit diesem neuen Impfstoff gesammelt werden. Patienten mit schweren allergischen Reaktionen in der Vorgeschichte können ggfls. unter adäquater Medikation und durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung anaphylaktischer Reaktionen geimpft werden, insofern die in UK laufenden Ermittlungen diese Empfehlung zulassen. Polyethylenglykol (PEG) wird aktuell als dasjenige Agens angesehen, das die schweren allergischen Reaktionen bei den 2 betroffenen Patienten in UK am wahrscheinlichsten ausgelöst hat, auch hierzu sind die weiteren Untersuchungen jedoch abzuwarten.

Sollte sich dies bestätigen, wäre es nur notwendig Patienten mit bekannten allergischen Reaktionen auf PEG, PEG-Analoga und andere Zusatzstoffe von der Impfung mit BNT162b2 auszuschließen, nicht aber alle Patienten mit schweren allergischen Reaktionen in der Vorgeschichte, was den Kreis der potenziell impfbaren Personen deutlich erweitern würde.

Für BNT162b2 wird die Sicherheitsüberwachung für 2 Jahre nach Verabreichung der zweiten Impfstoffdosis innerhalb der Studie fortgesetzt [8].

Literatur

1. England NHS. Patient Group Direction for COVID-19 mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) - NATIONAL COVID-19 VACCINATION PROGRAMME. England NHS. 2020.
<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/12/C0956-Patient-Group-Direction-Pfizer-BioNTech-COVID-Vaccine-Summary-document-11-December-2020.pdf>.
Accessed 15.12.2020.
2. Caubet J-C, Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2014;34(3):597-613, ix. doi:10.1016/j.iac.2014.04.004 doi 133755 de-38m.
3. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *The World Allergy Organization journal*. 2016;9(1):32. doi:10.1186/s40413-016-0120-5 doi 1059287 de-38m.
4. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):463-72. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.971.
5. Nilsson L, Brockow K, Alm J, Cardona V, Caubet J-C, Gomes E 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(7):628-40. doi:10.1111/pai.12762 doi 239567 de-38m.
6. Wood RA. Allergic reactions to vaccines. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2013;24(6):521-6. doi:10.1111/pai.12102 doi 239567 de-38m.
7. England, NHS. <https://www.england.nhs.uk/>. Accessed 15.12.2020.
8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S 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.
9. Pizzimenti S, Heffler E, Gentilcore E, Raie A, Bussolino C, Nebiolo F et al. Macrogol hypersensitivity reactions during cleansing preparation for colon endoscopy. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2014;2(3):353-4. doi:10.1016/j.jaip.2014.01.017 doi 917835 de-38m.
10. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2016;46(7):907-22. doi:10.1111/cea.12760 doi 175877 de-38m.
11. Wylon K, Dölle S, Worm M. Polyethylene glycol as a cause of anaphylaxis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2016;12(1):67. doi:10.1186/s13223-016-0172-7.
12. Stone CA, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2018;7(5):1533-40.e8. doi:10.1016/j.jaip.2018.12.003 doi 917835 de-38m.
13. Zhou Z-H, Stone CA, Jakubovic B, Phillips EJ, Sussman G, Park J 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.
14. Scarbrough Lefebvre CD, Terlinden A, Standaert B. Dissecting the indirect effects caused by vaccines into the basic elements. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11(9):2142-57. doi:10.1080/21645515.2015.1052196 doi 886304 de-38m.

15. Ring J, Beyer, K., Biedermann, T., Bircher, A., Fischer, M., Fuchs, T. et al. Leitlinie (S2k) zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie - Update 2021. . AllergoJournalInternational in press 2021. 2021.