



# Allergische Reaktionen auf Covid-19-Impfstoffe

Prof. Dr. med. Ludger Klimek, Dr. med. Jonas Eckrich, Dr. med. Jan Hagemann, Dr. rer. nat. Ingrid Casper, Dr. med. Tilman Huppertz

## Einleitung

Nachdem im März 2020 die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die durch das Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) übertragene Infektionskrankheit Coronavirus disease 2019 (Covid-19) zur Pandemie erklärt hat [1], sind zahlreiche Positionspapiere und Handlungsempfehlungen internationaler und nationaler allergologischer Fachgesellschaften zum Umgang mit allergologischen Erkrankungen und deren Therapien in der Pandemie publiziert worden [2–10].

Für die derzeit in Europa zugelassenen zwei mRNA-basierten Impfstoffe (Comirnaty bzw. BNT162b2 der Firma Biontech [11], mRNA-1273 der Firma Moderna [12]) sowie zwei Vektor-basierte Impfstoffe (CHAdOx1-S der Firma AstraZeneca [13], (Ad26.COVS-2 der Firma Johnson&Johnson [14]) wurden vom Ärzteverband Deutscher Allergologen Empfehlungen für die allergologische Risikoabschätzung zu Covid-19-Vakzinationen publiziert [15–17]. Auf der Grundlage der Fach- und Gebrauchsinformationen der vier zugelassenen Covid-19-Vakzinen stellt die Impfung für einen Großteil der allergologischen Patientinnen und Patienten keine Kontraindikation dar [12–14, 18, 8, 10].

## Allgemeine Informationen zu den Covid-19-Impfungen

Covid-19 hat bis zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Reviews circa 132 Millionen Erkrankungen weltweit ausgelöst und 2,8 Millionen Todesopfer gefordert [19, 20]. Wirksame Impfungen gegen das neuartige Virus stellen eine essenzielle Strategie

dar, um ein Aufrechterhalten des Gesundheitswesens und des öffentlichen Lebens bei geringstmöglichen sozialen Einschränkungen zu erreichen [21].

Im Zusammenhang mit der Covid-19 Impfung bestehen vier Impfstoffziele. Am wichtigsten ist die Verhinderung von schweren Covid-19-Verläufen und -Todesfällen. Darüber hinaus sind der Schutz von Personen mit besonders hohem arbeits- und/oder sozialbedingtem Infektionsrisiko, die Verhinderung der Krankheitsübertragung (Transmission) und Aufrechterhaltung des öffentlichen Lebens zu nennen [22]. Aufgrund der umfangreichen Kooperationen zwischen Wissenschaft und Industrie wurden in einer noch nie dagewesenen Geschwindigkeit weniger als ein Jahr nach der Entdeckung der SARS-CoV-2-Virussequenz neue Impfstoffplattformen entwickelt, umfassend und lege artis in klinischen Studienprogrammen geprüft und nach gründlicher Prüfung durch die regulatorischen Behörden (teilweise vorläufig oder konditional) zugelassen.

## In Deutschland zugelassene Covid-19-Impfstoffe

Weltweit befinden sich aktuell 66 Covid-19-Impfstoffe in klinischer Entwicklung und weitere 176 in einer präklinischen Entwicklungsphase [23].

Impfungen gegen virale Infektionskrankheiten sollen humorale und zelluläre Immunantworten gegen das geimpfte Antigen induzieren. Hierfür werden klassische Technologien verwendet, aber auch bislang noch niemals für die Humanpharmakologie zugelassene Impfstoff-Varianten [23].

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 [24].

Traditionell werden entweder komplette Viren verwendet oder pathoimmunologisch bedeutsame Teile des Virus (z. B. diejenigen, die für die Einschleusung in Körperzellen notwendig sind).

## mRNA-basierte Vakzine

Die mRNA-basierten SARS-CoV-2-Vakzine von Biontech/Pfizer und Moderna beschreiten neue Wege hinsichtlich der Applikation der Impfantigene. BNT162b2 und mRNA-1273 sind mRNA-basierte Impfstoffe, die nicht das Antigen einbringen, gegen das eine Immunantwort induziert werden soll (Oberflächenprotein von SARS-CoV-2), sondern den Bauplan (die mRNA), zur Herstellung des Zielproteins in den humanen Zellen. Primär wird die mRNA in Muskelzellen aufgenommen, aber dendritische Zellen sind entscheidend an der Präsentation des Antigens beteiligt. In den regionalen Lymphknoten findet dann die Immunantwort überwiegend statt. Die Zielzellen produzieren das Virusantigen basierend auf der Information der mRNA durch Umschreiben in die Aminosäuresequenz der Proteinstruktur, welche als Oberflächenprotein derart „transduzierter“ Zellen sichtbar für das Immunsystem des Impflings wird. Dieses erkennt das Oberflächeneiweiß des SARS-CoV-2 als fremd und beginnt eine humorale und zelluläre Immunantwort. Abbauprodukte der hergestellten

Proteine (Peptide) werden den T-Zellen präsentiert, die somit aktiviert werden. Dadurch können sie virusinfizierte Zellen erkennen und abtöten. Des Weiteren unterstützen aktivierte T-Zellen die antikörperproduzierenden B-Zellen.

Aufgrund der schnellen Degradierung der mRNA muss diese in Liposomen als schützende Hülle verpackt werden, damit die Aufnahme in die körpereigenen Zellen (Transfektion) funktioniert. Deren Herstellung der Hülle wurde in den vergangenen Jahren immer weiter verbessert, jedoch zerfallen Liposomen und die darin enthaltene mRNA sehr leicht, daher müssen diese Impfstoffe zwischen Herstellung und Einsatz am Menschen bei sehr tiefen Temperaturen –  $-20^{\circ}\text{C}$  (mRNA-1273) bis  $-70^{\circ}\text{C}$  (BNT162b2) – gelagert werden. Die Lipid-Nanopartikel und ihre Bestandteile scheinen auch für die schweren allergischen Reaktionen auf mRNA-Impfstoffe verantwortlich zu sein [15, 16].

### Vektorimpfstoffe

Eine andere neue Impfstoffklasse sind die Vektorimpfstoffe. Das Astra-Zeneca-Impfpräparat (ChAdOx1-S-(AZD1222)), das Impfpräparat Ad26COV2.S von Janssen Pharmaceutical (Johnson & Johnson) und Sputnik V (Gam-Covid-Vac Adeno-based [rAd26-S+rAd5-S]) des Moskauer Gamaleja-Institutes basieren auf harmlosen Viren von Menschen oder Affen, die sich selbst nicht mehr vermehren können und das SARS-CoV-2-Oberflächeneiweiß enthalten [25].

Die Adenovirus-basierten Vektorimpfstoffe können mehrere Monate bei  $4^{\circ}\text{C}$  im Kühlschrank gelagert werden, ohne dass sie ihre Wirksamkeit verlieren.

Ein Nachteil von Virus-Vektorimpfstoffen ist generell, dass man mit ihnen nicht mehrmals hintereinander impfen kann, da der Impfling neutralisierende Antikörper gegen den Vektor selbst ausbildet. Dadurch können Auffrischungsimpfungen nur noch reduziert oder gar nicht mehr wirksam sein. Dies stellt beim Impfstoff Ad26COV2.S von Janssen Pharmaceutical, der nur einmalig verabreicht werden muss, kein Problem dar. Bei notwendigen Auffrischungsimpfungen wird als Alternativstrategie bei Erstimmunisierung mit Vektor-

Virus Typ A die Auffrischung mittels eines heterologen Vektor-Impfstoffs Typ B angestrebt. Dies wurde in der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit dem in Russland entwickelten Impfstoff Sputnik V rezent bereits Realität [25].

### Immunologie von Typ1-Allergien

Der Typ1-allergischen Reaktion liegt eine T2-Immunantwort zugrunde, an der insbesondere Immunglobulin E (IgE) und die Zytokine Interleukin (IL-) 4, IL-5 und IL-13 maßgeblich beteiligt sind. Aus der Anwendung von Biologika wissen wir, dass diese Schlüsselemente der T2-Inflammation weder hinsichtlich IgE noch der genannten Zytokine eine Rolle bei der antiviralen Immunantwort spielen. Die Immunantwort auf antivirale Impfungen wurde nicht abgeschwächt [26, 27], dagegen wurde unter einer anti-IgE-Behandlung die Produktion von Typ-I-Interferon aus dendritischen Zellen erhöht und die antivirale Antwort hierdurch gesteigert [10, 28, 29].

### Diagnostik bei Verdacht auf Covid-19-Impfstoffallergie

Eine gründliche Anamneseerhebung ist eine wichtige Voraussetzung, um schwere Anaphylaxien zu vermeiden. Reaktionen auf Polyethylenglykol (PEG) in z. B. Abführmitteln, Gelen, Wundauflagen, Lotionen, Zahnpasta, Mundspülungen, Kosmetika und Shampoos müssen erfragt werden. Die Einnahme von Beta-Adrenozep- tor-Antagonisten, angiotensinkonvertierenden Enzym (ACE)-Hemmern und nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) kann zu einer Zunahme anaphylaktischer Symptome führen [30, 31]. Bei Patienten mit erhöhter basaler Serumtrypsinase und/oder Mastozytose kann die Anaphylaxie besonders schwerwiegend sein [16, 30–33].

Allergietests sollten in spezialisierten Allergiezentren durchgeführt werden. Haut-Prick-Tests mit PEG können sehr vorsichtig mit Verdünnungen von 0,001 % bis 10 % durchgeführt werden, mit 30-minütiger Beobachtung nach jedem Dosierungsschritt. Da spekuliert wird, dass der individuelle Schwellenwert für positive Reaktionen auf PEG mit unterschiedlichem Molekulargewicht variiert [8, 15], sollte

die Testung mit PEG mit einem Molekulargewicht von 2000 g/mol, die in beiden Impfstoffen verwendet werden, durchgeführt werden und den veröffentlichten Algorithmen folgen [34, 35]. Identisches gilt für Polysorbat als ein hochkreuzreaktives Allergen zu PEG.

Hauttests sollten entweder vor oder frühestens zwei Wochen nach Auftreten der Überempfindlichkeitsreaktion durchgeführt werden. Zusätzlich können Basophilen-Aktivierungstests und ein Screening auf spezifisches IgE (auch IgG und IgM) gegen PEG im Blutserum bei Patienten mit Verdacht auf eine Allergie gegen Hilfsstoffe des Impfstoffs erfolgen [34, 35]. Wenn eine PEG-Allergie bestätigt werden kann, sollte ein Notfallset verschrieben und Informationen über die PEG-Allergie bereitgestellt werden. Wenn dies nicht der Fall ist, kann ein intradermaler Test mit PEG verschiedener Molekulargewichte in einer Verdünnung von 0,01 % vorsichtig in Betracht gezogen werden, jedoch nicht bei Hochrisikopatienten, da systemische Reaktionen auftreten können [35]. In einigen Fällen kann bei Bedarf ein oraler Provokationstest durchgeführt werden [36].

Trometamol als Kontaktsensibilisator wird normalerweise epikutan auf allergische Reaktionen vom verzögerten Typ getestet. Bei Verdacht auf Typ-1-Reaktionen kann ein Hautpricktest (Konzentration 1:1) mit anschließender intradermaler Testung mit Verdünnungen von Trometamol von 1:1000–1:10 durchgeführt werden [34, 35, 37, 38].

Obwohl allergische Reaktionen auf mRNA-1273-Komponenten wie PEG und Trometamol nicht häufig berichtet wurden, ist allein durch die hohe Zahl an Impfungen bei Verabreichung der Impfstoffe für Covid-19 mit Anaphylaxien bei Personen zu rechnen, die zuvor auf die Komponenten der Impfstoffe sensibilisiert wurden, insbesondere auf PEG und PEG-Analoga und kreuzallergene Substanzen (vor allem Polysorbat) sowie auf Trometamol im Fall von mRNA-1273 [34, 39].

### Pathophysiologie

Ursächlich liegt der Anaphylaxie meist eine immunologische Reaktion – am häufigsten als Immunglobulin-E-vermittelte

Allergie – zugrunde. IgE aktiviert dabei über Kreuzvernetzungen von hochaffinen IgE-Rezeptoren Mastzellen und basophile Granulozyten, was in einer erhöhten Expression von Oberflächenmarkern (CD63, CD203c) auf Basophilen indirekt messbar ist [16, 30].

Die Symptome anaphylaktischer Reaktionen werden insbesondere durch Mediatoren verursacht, die vor allem aus Mastzellen und basophilen Granulozyten freigesetzt werden wie Histamin, Prostaglandine, Leukotriene (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, and LTD<sub>4</sub>), Tryptase, plättchenaktivierender Faktor (PAF), Heparin, Proteasen, Serotonin und Zytokine [16, 30].

Andere Antikörperklassen können zudem eine ähnliche Symptomatik auslösen oder eine IgE-vermittelte Reaktion verstärken [30]. Hierbei gelten die Komplement-spaltprodukte C3a, C4a und C5a (Anaphylatoxine) als besonders wichtige Mediatoren und neben Basophilen auch Neutrophile und Makrophagen als relevante Effektorzellen, die über Immunkomplexe-rezeptoren (CD16, CD32 bzw. CD64) aktiviert werden können [16, 30].

Daneben gibt es anaphylaktische Reaktionen, bei denen keine immunologische Sensibilisierung fassbar ist. Die Mechanismen dieser nicht allergischen Anaphylaxie umfassen eine IgE-unabhängige Freisetzung vasoaktiver Mediatorsubstanzen eventuell über den „MAS-related“ G-Protein-gekoppelten Rezeptor [16, 30], eine direkte Aktivierung des Komplementsystems, Interaktionen mit dem Kallikrein-Kinin-System, Interaktionen mit dem Arachidonsäurestoffwechsel sowie psycho-neurogene Reflexmechanismen.

Bei Patienten mit erhöhter basaler Serumtryptase und/oder Mastozytose kann die Anaphylaxie besonders schwer verlaufen [16, 30–33].

Eine vorangegangene Einnahme von Beta-Adrenozeptorantagonisten und ACE-Inhibitoren kann zu einer Verstärkung der anaphylaktischen Symptome führen [30, 31].

Bei Beta-Adrenozeptorantagonisten spielen die Blockade der kardiostimulatorischen sowie der mastzellstabilisierenden Wirkung von Adrenalin eine Rolle, bei den ACE-Inhibitoren ein verminderter Bradykininabbau mit daraus resultierender ausgeprägter Vasodilatation. Auch nach Ein-

nahme von Zylooxygenase-Inhibitoren (nichtsteroidale Antirheumatika, NSAR) kann es durch eine vermehrte Leukotrienbildung und durch Erleichterung der Absorption oral zugeführter Allergene zu verstärkten anaphylaktischen Reaktionen kommen.

Für die Akutbehandlung anaphylaktischer Reaktionen spielt die Differenzierung in allergisch/immunologische oder nichtallergisch/nicht-immunologisch ausgelöste Anaphylaxien allerdings keine Rolle [15, 40].

## Einteilung und Symptome

Die Einteilung des Schweregrades der Anaphylaxie erfolgt entsprechend der Empfehlung von Ring und Messmer [30, 41] in die Schweregrade I-IV. Charakteristischerweise betrifft die Anaphylaxie die Haut, die Atemwege, das Herz-Kreislauf-System und den Gastrointestinaltrakt; das ZNS und der Urogenitaltrakt können ebenfalls beteiligt sein. Alle denkbaren Varianten von Verläufen sind möglich. Zum Beispiel kann ein leichtes Symptom wie Rhinorrhoe spontan abklingen oder zu schweren Symptomen mit Manifestationen in mehreren Organen fortschreiten. Ebenso kann sich die Maximalvariante der Anaphylaxie innerhalb kürzester Zeit ohne jegliche Prodromalzeichen entwickeln.

In 20 % der Fälle nimmt die Anaphylaxie einen biphasischen Verlauf, wobei erneute Symptome bis zu 24 Stunden nach Abklingen der Sofortreaktion auftreten können [42]. Die vermutete Ursache ist eine Ab-

nahme der Medikamentenwirksamkeit bei fortgesetzter Allergenexposition [43]. Auch primäre verzögerte Reaktionen sind möglich, wie bei Allergien auf Säugetierfleisch [44], bei denen klinische Symptome erst Stunden nach der Aufnahme auftreten.

Nach eventuellen Prodromalzeichen manifestieren sich kutane Reaktionen in Form von Juckreiz, Rötung („flush“), Quaddelbildung und/oder Schwellungen (Angioödem) an expositionsfernen Regionen. Auch die Schleimhäute können betroffen sein. Erstes Anzeichen eines Larynxödems kann eine heisere Stimme sein, eine Zungenschwellung kann sich durch kloßige Sprache bemerkbar machen.

Asthmatische Symptome treten als Folge der Bronchokonstriktion auf. Gastrointestinale Symptome manifestieren sich als krampfartige Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall bis hin zu unwillkürlicher Defäkation. Bei urogenitalen Manifestationen können Uteruskrämpfe, Harndrang und unwillkürlicher Harnabgang auftreten.

Mediatorbedingte Permeabilitätsstörung und Vasodilatation führen zu Blutdruckabfall und Pulsbeschleunigung. Im dramatischsten Fall ist ein Herz-Kreislauf-Stillstand die Folge.

Eine ZNS-Beteiligung kann in Form von Unruhe, Aggressivität, Kopfschmerzen und Bewusstseinsstörungen bis hin zu Krämpfen und Bewusstlosigkeit auftreten.

Da die differentialdiagnostische Abgrenzung zur Anaphylaxie oft nicht eindeutig ist, gelten die folgenden Symptome als

## Erklärungen zu etwaigen Interessenkonflikten der Autoren

Prof. Dr. med. Ludger Klimek berichtet in den vergangenen drei Jahren über Forschungsmittel, Zuschüsse und/oder Honorare von Allergopharma, Bioprojet, Biomay, Circassia, Viatrix, HAL Allergie, ALK Abelló, Aimmune, Immunotek S.L., LETI Pharma, Stallergenes, Quintiles, Sanofi, ASIT Biotech, Lofarma, Thermofisher, Roxall, Allergy Therapeutics, AstraZeneca, GSK, Immunotek, AeDA, Pohl Boskamp GmbH, Paul-Martini Stiftung außerhalb der eingereichten Arbeit. Er ist Mitglied in folgenden Organisationen:

Ärzteverband Deutscher Allergologen e. V., Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V., Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, Deutsche Allergie-Liga; Berufsverband der HNO-Ärzte, Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V., European Academy of Allergy and Clinical Immunology (gemeinnützige Organisation). Die weiteren Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

charakteristische Kriterien für eine Anaphylaxie [30, 45]:

- plötzliches Auftreten von kutanen Symptomen zusammen mit plötzlichen respiratorischen Symptomen oder plötzlichen hypovolämischen Symptomen oder
- plötzliches Auftreten von Symptomen in zwei oder mehr Organsystemen (Haut, Magen-Darm-Trakt, Atmungsorgane oder Kreislauf) nach Kontakt mit einem vermuteten Allergen oder verstärkenden Faktor oder
- Blutdruckabfall nach Kontakt mit einem der betroffenen Patientin/dem Patienten bekannten Allergen oder einem anderen augmentierenden Faktor.

### Augmentationsfaktoren einer Anaphylaxie

Bestimmte Faktoren können eine Anaphylaxie verstärken oder, bei Zusammentreffen mehrerer Faktoren, eine Anaphylaxie auslösen. Folgende Augmentationsfaktoren sind bekannt [43]:

- Körperliche Belastung
- Infekte
- Medikamente
- Alkohol
- Mastozytose
- Psychogene Faktoren (z. B. Stress)
- Hormonelle Faktoren (z. B. Menstruation)

### Therapie

Die Akuttherapie der anaphylaktischen Reaktion orientiert sich an der klinischen Symptomatik [30]. Entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung sind das frühzeitige Erkennen der Symptome und ein umgehendes Ergreifen therapeutischer Maßnahmen. In klinischen Einrichtungen kann eine adäquate Vorgehensweise nur durch regelmäßige Notfallschulungen aller Mitarbeiter gewährleistet werden.

#### Basismaßnahmen

- 1) Unterbrechung der Allergen Zufuhr: Erster Schritt in der konsequenten Behandlung der Anaphylaxie sollte, sofern umsetzbar, das Entfernen bzw. die Unterbrechung der Zufuhr des vermuteten auslösenden Allergens sein [30, 46].

- 2) Anfordern von Hilfe: Umgehend sollten zusätzliche Helfer herbeigerufen werden. Dies kann im Einzelfall entweder durch die Alarmierung einer internen Rettungskette oder des externen Rettungsdienstes erfolgen.

#### Die Basisuntersuchung zur Erfassung von Leitsymptomatik und Akuität beinhaltet folgende Maßnahmen [30]:

1. Prüfung von Lebenszeichen (spontane Bewegung und Atmung)
2. Beurteilung von Puls und Blutdruck (Stärke, Frequenz, Regelmäßigkeit)
3. Beurteilung der Atmung (Sprechdyspnoe, inspiratorischer oder expiratorischer Stridor, Giemen; optional: Auskultation, Bestimmung des „Peak flow“ mittels mechanischem Peakflow-Meter, Pulsoximetrie)
4. Inspektion leicht einsehbarer Hautareale sowie der Schleimhäute
5. Erfragen weiterer Beschwerden (z. B. Übelkeit, Brechreiz, Kopfschmerzen, thorakales Druckgefühl, Sehstörung, Pruritus)
6. Erfragen bekannter Allergien

#### Monitoring

Um im Verlauf eine Verschlechterung des klinischen Zustandes einer Patientin/eines Patienten rechtzeitig zu erkennen, ist ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter essentiell. Diese umfassen Herzfrequenz (HF), Blutdruck (RR), Atemfrequenz (AF) sowie im erweiterten Sinn Hautkolorit bzw. Auftreten von Hauterscheinungen. Ein Pulsoximeter erleichtert hierbei die Überwachung der Sauerstoffsättigung im Blut. Die bedrohlichste Symptomatik bestimmt dabei die erste Therapiemaßnahme:

- Herz-Kreislauf-Stillstand
- Störung des Herz-Kreislaufsystems
- Störung des Atemwegsystems
- Störung des Gastrointestinaltraktes
- Störung des Hautorgans.

#### Lagerung

Die Lagerung der Patientin bzw. des Patienten sollte symptomorientiert erfolgen: bei Kreislaufdysregulation ist die Flachlagerung mit erhöhten Beinen zu bevorzugen (Trendelenburg-Lagerung), um der Hypovolämie entgegenzuwirken. Bei

dyspnoeischen Beschwerden sollte der Oberkörper hochgelagert werden (halbsitzend), bei Bewusstseinsbeeinträchtigung sollte der Patient in die stabile Seitenlage gebracht werden, um einer Atemwegsverlegung durch Zurückfallen der Zunge und möglichem Erbrechen vorzubeugen.

#### Einsatz von Notfallmedikamenten Adrenalin

Schwere systemische allergische Reaktionen erfordern die zügige Gabe von Adrenalin [30, 46, 47]. Adrenalin ist das einzige Medikament, welches gegen Beschwerden an allen betroffenen Organsystemen wie Haut, Atemwege, Herz-Kreislauf und Gastrointestinaltrakt wirkt. Gemäß aktueller Leitlinie wird die Gabe von Adrenalin ab einem Anaphylaxie-Schweregrad II (nach Ring und Messner) empfohlen [30]. Bei vielen anaphylaktischen Reaktionen ist die intramuskuläre Applikation die Therapie der Wahl [30]: Einerseits ist eine i.m.-Applikation einfach in der Anwendung, andererseits ist das Risiko schwerer kardialer Nebenwirkungen im Vergleich zur i.v.-Gabe deutlich geringer. Darüber hinaus wirkt intramuskulär verabreichtes Adrenalin – im Gegensatz zur subkutanen Applikation – ohne zeitliche Verzögerung [46]. Letztere wird aus diesem Grund nicht mehr empfohlen. Die empfohlene Einzeldosis Adrenalin bei Einsatz durch Fachpersonal beträgt, unabhängig von der Applikationsform, 10 µ/kgKG (= 0,01 mg/kgKG) [43].

Die i.m.-Injektion erfolgt in die Außenseite des Oberschenkels in einer Dosierung von 0,01 mg/kg KG [30, 43]. Bei ausbleibender Wirkung kann die Injektion alle 5–10 Minuten wiederholt werden [30].

Adrenalin wirkt über α-Rezeptor-gesteuerte Vasokonstriktion direkt den Ursachen des Schockgeschehens (erhöhte Kapillarpermeabilität und Vasodilatation) entgegen.

Die β1-mimetische Aktivität hat direkte kardiale Wirkungen und führt zu erhöhter Schlagfrequenz und Schlagkraft (positive Chronotropie und Inotropie). Des Weiteren führen die β2-Rezeptorwirkungen zu einer Bronchodilatation [48]. Adrenalin stellt somit das wichtigste Notfallmedikament für die Behandlung der Anaphylaxie dar.

### β-Sympathomimetika

Der Einsatz von inhalativen kurzwirksamen β<sub>2</sub>-Sympathomimetika (z.B. Fenoterol, Salbutamol) hat einen wichtigen Stellenwert bei der Behandlung des allergischen Asthmas. Bei Vorherrschen einer Bronchokonstriktion im Rahmen der anaphylaktischen Reaktion können initial 2–4 Hübe verabreicht werden [30]. Patienten, die ungeübt sind in der Anwendung von Asthmasprays (Nicht-Asthmatiker, Kinder) sollten mit Hilfe eines sog. Spacers inhalieren. Dieser ermöglicht eine Inhalation über die normale Atmung und steigert ggf. die Effizienz der verabreichten Dosis.

### Antihistaminika

Antihistaminika sind ein weiterer Bestandteil der leitliniengerechten Anaphylaxie-Behandlung. Sie blockieren mehr oder weniger selektiv die Histaminrezeptoren an den Zellwänden. H<sub>1</sub>-Rezeptoren sind überwiegend pulmonal und va-

sal zu finden, H<sub>2</sub>-Rezeptoren vorwiegend am Herzen und im Gastrointestinaltrakt.

Antihistaminika der ersten Generation wirken Histaminrezeptor-unspezifisch und haben anticholinerge Wirkung [30]. Sie passieren die Blut-Hirn-Schranke, was der Grund ist für ihre zentralen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schläfrigkeit und Schwindel. Für die Akuttherapie der Anaphylaxie sind zur intravenösen Gabe nur Clemastin (Tavegil®) und Dimetinden (Fenistil®) zugelassen. Die im Notfall zu verabreichende Dosis beträgt 0,1 mg/kgKG Dimetinden bzw. 0,05 mg/kgKG Clemastin [30]. Sie sollte langsam intravenös (alternativ als Kurzinfusion) verabreicht werden.

Bei oraler Gabe eines Antihistaminikums sollte stets die Maximaldosis verabreicht werden. In der aktuellen Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass in Einzelfällen eine Dosissteigerung bis zur vierfachen Maximaldosis vertretbar ist [30].

Es besteht keine Evidenz über den Nutzen einer zusätzlichen Gabe von H<sub>2</sub>-Blockern, wobei es aus praktischen Erwägungen sinnvoll erscheint, auch H<sub>2</sub>-Rezeptor-vermittelte Effekte zu blockieren. Wir wenden daher – außer bei Kindern – die kombinierte Gabe von H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Antagonisten an, zumal sie nebenwirkungsarm sind [49].

### Glukokortikosteroide (GKS)

Aufgrund ihres verzögerten Wirkeintritts spielen Glukokortikoide in der Akuttherapie der Anaphylaxie nach heutigem Stand eine untergeordnete Rolle. Ein systematischer Review [50] zum Einsatz von GKS in der Anaphylaxie kommt zu dem Ergebnis, dass GKS keinen klaren Vorteil bringen. Da sie aber effektiv wirksam sind (insbesondere zur Beseitigung der Bronchokonstriktion), können sie dennoch sinnvoll eingesetzt werden, um protrahierten oder biphasischen Verläufen einer anaphylaktischen Reaktion vorzubeugen [30, 51].

**Tab. 1: Pharmakotherapie einer Anaphylaxie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen unter ambulanten Bedingungen, nach Ring 2021 [30] und Klimek 2021 [8]**

Wirkstoff	Applikationsweg	Körpergewicht			
		< 7,5 kgKG	7,5–25 kgKG (7,5–30 kgKG) <sup>4</sup>	30–60 kgKG	> 60 kgKG
Adrenalin	Intramuskulär	50–600 µg			
Adrenalin	Autoinjektor, intramuskulär	Nicht zugelassen	150 µg	300 µg	1–2-mal 300 µg oder 500 µg
Adrenalin	Inhalativ, Vernebler	2 ml <sup>2</sup>			
Adrenalin	Intravenös <sup>1</sup>	titrierend, Boli 1 µg/kgKG			
Dimetinden	Intravenös	1 ml <sup>3</sup>	1ml/10 kgKG <sup>3</sup> (maximal 4 ml)	1 Ampulle = 4 ml <sup>3</sup>	1–2 Ampullen = 4–8 ml <sup>3</sup> (1 ml/10 kgKG)
Prednisolon	Intravenös	50 mg	100 mg	250 mg	500–1000 mg
Salbutamol Terbutalin	Inhalativ	2 Hübe DA* per Spacer	2 Hübe DA per Spacer	2–4 Hübe DA per Spacer	2–4 Hübe DA per Spacer
Volumen	Bolus (NaCl 0,9 %)	20 ml/kgKG	20 ml/kgKG	10–20 ml/kgKG	10–20 ml/kgKG
Sauerstoff	Inhalativ	2–10 l/min	5–12 l/min	5–12 l/min	5–12 l/min

\* DA = Dosieraerosol

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

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

<sup>3</sup>Eine (Stamm-)Konzentration von 1 mg/ml (1 ml enthält 1 mg Dimetindenmaleat).

<sup>4</sup>Unterschiedliche gewichtsabhängige Zulassungen bei unterschiedlichen Autoinjektoren.

GKS wirken einerseits auf genomischer Ebene, d.h. sie interagieren mit intrazellulären GKS-Rezeptoren in den Zielorganen [52]. Ihre antiinflammatorische Wirkung beruht u. a. auf einer Hemmung der Phospholipase 2, was eine verminderte Produktion von Prostaglandinen und Leukotrienen zur Folge hat [53].

Die nicht-genomische Wirkung andererseits findet durch Interaktion auf Zellmembran-Ebene statt [53]. Physikochemische Veränderungen der Membraneigenschaften führen zur Membranstabilisierung mit verminderter Durchlässigkeit für Kationen. Solche unspezifischen Effekte sollen nur bei Gabe hoher GKS-Mengen (d. h. 500–1000 mg Prednisolon für Erwachsene) innerhalb von 10–30 Minuten nach Verabreichung auftreten [52], während genomische Wirkeffekte erst 1–2 Stunden nach GKS-Gabe einsetzen.

Als Alternative bei fehlendem intravenösem Zugang stehen Suppositorien oder Tropflösungen zur oralen Applikation zur Verfügung.

Um diese Therapie zu gewährleisten, wird eine Mindestausstattung an Pharmaka (Tab. 1) und medizinischem Material be-

nötigt (Tab. 2), die in jeder impfenden Stelle verfügbar sein müssen. Zudem muss das Impfpersonal in der Erkennung und Behandlung schwerer allergischer Reaktionen geschult sein.

### Weitere Notfallmaßnahmen

#### Venöser Zugang

Es ist von entscheidendem Vorteil, bereits in der Frühphase einer Notfallsituation venöse Zugänge zu legen, um einer drohenden Hypovolämie entgegenzuwirken. Da schwere anaphylaktische Reaktionen oft große Flüssigkeitsmengen erfordern, sollten als Standard mindestens ein, besser zwei großlumige Zugänge von mindestens 18G gelegt werden.

Intraossäre Zugänge sind eine mögliche Alternative, wenn keine venösen Zugänge vorhanden sind. Sie bleiben in der Regel Notärzten überlassen.

#### Volumensubstitution

Die bereits in der Frühphase der allergischen Sofortreaktion einsetzende Steigerung der Kapillarpermeabilität bewirkt einen massiven Volumenabstrom vom Intra-vascularraum in interstitielle Kompartimente. Aus diesem Grund stellt die frühzeitige

und ausreichende Volumensubstitution eine wichtige Säule in der Therapie der anaphylaktischen Reaktion dar. Um diesem Effekt schnellstmöglich entgegenzuwirken, sollten zügig innerhalb der ersten 5–10 Minuten 500–1000 ml Flüssigkeit und ggf. noch mehr infundiert werden können [54]. Bei Kindern sollte die initiale Volumenmenge 20 ml/kgKG betragen [30].

Aufgrund fehlender Evidenz ist eine klare Empfehlung zur Wahl des Volumenersatzmittels aktuell nicht möglich. Zur initialen Volumensubstitution werden physiologische Kochsalzlösungen oder balancierte Vollelektrolytlösungen empfohlen [30]. Ebenso können Kristalloidlösungen (Ringerlactat, Glucoselösung) verabreicht werden.

#### Sauerstoff

Alle Notfallpatienten mit akuten respiratorischen oder Kreislaufproblemen sollte Sauerstoff erhalten, ebenso Patienten mit bekannten kardiovaskulären oder pulmonalen Grunderkrankungen [46]. Es empfiehlt sich die Gabe von reinem Sauerstoff (100 %) mit hoher Flussgeschwindigkeit [30]. Die Verwendung von transparenten Atemmasken mit Reservoirbeutel hat sich dabei bewährt. Die Sauerstoffapplikation über Sauerstoffbrillen oder Nasensonden ist aufgrund fehlender Effektivität nicht mehr angebracht [30].

#### Sicherung der Atemwege

Die endotracheale Intubation stellt den Goldstandard in der Atemwegssicherung dar. Die Durchführung allerdings ist aufgrund potenzieller Fehlerquellen, die fatale Folgen für die Patienten haben können, nur geübten Personen zu empfehlen.

Als Alternative hat sich in jüngerer Zeit der Larynx-tubus etabliert. Seine Handhabung ist im Vergleich zur endotrachealen Intubation einfach und schnell erlernbar. Ob er zur Behandlung von Anaphylaxiepatienten das ideale Instrument darstellt, müssen weitere Untersuchungen klären [54].

#### Kardiopulmonale Reanimation

Bei Herz-Kreislauf-Versagen wird umgehend mit einer Herzdruckmassage im Verhältnis 30:2 und mit einer Frequenz von 100 bis maximal 120/min begonnen. Druck- und Entlastungsdauer sollten gleich lang sein. Dabei sind die Arme des

**Tab. 2: Materielle Ausstattung zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen in ambulanten Einrichtungen/Impfzentren, nach [30]**

Stethoskop

Blutdruckmessgerät

Pulsoxymeter, evtl. Blutzuckermessgerät

Stauschlauch, Venenverweilkanülen (in verschiedenen Größen), Spritzen, Infusionsbesteck, Pflaster zur Fixierung der Kanülen

Sauerstoff und Vernebler-Set mit Sauerstoffmaske (verschiedene Größen)

Beatmungsbeutel mit Masken (verschiedene Größen)

Absaugvorrichtung

Ggf. Guedel-Tubus

Volumen (z. B. balancierte Vollelektrolytlösung)

Arzneistoffe zur Injektion: Adrenalin, Glukokortikoid, H1-Rezeptor-Antagonist

Kurz wirksamer  $\beta$ 2-Adrenozeptor-Agonist, z. B. Salbutamol zur Inhalation (bevorzugt als Inhalationslösung zur Anwendung über Vernebler-Set mit Maske, ggf. alternativ als Dosieraerosol mit Inhalierhilfe/Spacer/Maske, Autohaler o. Ä.)

Automatisierter externer Defibrillator

Helfers/der HelferIn durchgestreckt, die Kompressionskraft wird aus dem Gewicht des eigenen Körpers geschöpft. Ein verfügbarer automatischer Defibrillator ist umgehend anzulegen, im Fall von Kammerflimmern erfolgt eine Defibrillation. Kinder und Säuglinge erhalten initial fünf Beatmungsversuche, erst dann wird mit der Herzdruckmassage im Verhältnis 15:2 und mit einer Frequenz von 120/min begonnen.

**Prävention**

Betroffene Patienten sollten ggf. mit einem Anaphylaxie-Notfallset ausgestattet werden (Beschreibung des Notfallsets siehe unten). Eine ambulante allergologische Ursachenabklärung mit Auslotung therapeutischer Optionen und Präventivmaßnahmen ist notwendig. Therapeutische Optionen umfassen beispielsweise eine Allergie-Immuntherapie (AIT) gegen Insektengifte oder eine strenge Nahrungsmittel- bzw. Medikamentenkarenz. Patienten sollten einen Allergiepass erhalten und diesen stets mit sich führen.

**Praktische Gesichtspunkte**

Als mögliche unerwünschte Reaktionen nach einer Impfung sind, neben einer sehr selten auftretenden Anaphylaxie, verstärkte Lokalreaktionen, Verschlechterung der Symptome einer bestehen-

den allergischen Erkrankung wie z. B. Asthma, Rhinokonjunktivitis, atopisches Ekzem (= Neurodermitis) möglich, aber auch kontaktallergische Reaktionen und Exantheme, die in sehr seltenen Fällen erst nach mehreren Tagen einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen können.

Aktuell geht es um die Möglichkeit einer unmittelbar akut auftretenden Anaphylaxie und die Beantwortung der folgenden Fragen:

- Wer ist gefährdet?
- Wann besteht eine eindeutige Kontraindikation? Gibt es die Möglichkeit einer pharmakologischen Prämedikation?
- Was muss vorbereitend getan werden?
- Wann ist eine Allergie-Testung vor Impfung erforderlich?
- Was ist bei der Applikation des Impfstoffs zu beachten?
- Wie lange sollte eine Nachbeobachtung sein?

**Wer ist gefährdet? Wann besteht eine eindeutige Kontraindikation?**

In Abb. 1 (siehe S. 274) sind verschiedene allergische Krankheiten bzw. Zustände dargestellt und ein damit einhergehendes Risikopotenzial für eine SARS-CoV-2-Impfung.

Eine frühere schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) auf einen Bestandteil des SARS-CoV-2-Impfstoffs ist eine absolute Kontraindikation für die Impfung – so, wie auch in der aktuellen Empfehlung der EMA formuliert. Weitere risikobehaftete Patienten sind aus allergologischer Sicht Patienten, die eine Anaphylaxie bei Mastozytose, eine Anaphylaxie auf frühere Impfungen und eine Anaphylaxie mit unklarem Auslöser erlitten haben.

Anaphylaxie nach Insektenstichen oder Nahrungsmitteln stellt keine Kontraindikation zur Impfung dar. Als Vorsichtsmaßnahme wurden zunächst auch Patienten mit einer anaphylaktischen Reaktion auf Nahrungsmittel in der Vorgeschichte von der Impfung ausgeschlossen, da vereinzelt residuelle Bestandteile von Nahrungsmittelallergenen allergische Reaktionen bei Impfungen auslösen können [34, 55]. Der Corona-Impfstoff der Firma Biontech-Pfizer enthält jedoch solche Inhaltsstoffe nicht. Daher ist bei nahrungsmittelallergischen Patienten nicht per se von einem erhöhten Allergierisiko für eine Covid-19-Impfung auszugehen.

Die in Abb. 1 (siehe S. 274) angegebenen Erkrankungen sollten fortwährend im Verlauf in Bezug auf ein mögliches Risiko für die Patientin bzw. den Patienten geprüft werden, einer Allergie-Diagnostik

**Tab. 3: Übersicht der Charakteristika der in Deutschland zugelassenen Autoinjektoren nach aktuellen Fachinformationen**

Charakteristika	Fastjekt® Junior 150 Fastjekt® 300	Emerade® 150/300/500 *	Jext® 150/300
Dosierung nach Körpergewicht (KG)	ab 7,5 kg/ab 25 kg	ab 15 kg/ab 30 kg/ ab 60 kg **	ab 15 kg/ab 30 kg
Sicherungskappe gegenüber vom Nadelaustritt	vorhanden	keine	vorhanden
Farbliche Kennzeichnung	Blau: Sicherheitskappe Orange: Nadelaustritt	keine	Gelb: Sicherheitskappe Schwarz: Nadelaustritt
Haltedauer bei Injektion	3 sek	5 sek	10 sek
Nadellänge	13/16 mm	16/23/23 mm	13/15 mm
Haltbarkeit	19/20 Monate	18 Monate	18 Monate
Sichtfenster zur Kontrolle der Injektion und Injektionslösung	offen/direkt sichtbar	verdeckt/nicht direkt sichtbar	offen/direkt sichtbar
Doppelpackung (N2)	verfügbar	verfügbar	keine

\* keine Kinderzulassung

\*\* abhängig von klinischer Beurteilung; Emerade 300 oder 500

zur Ermittlung der auslösenden Substanz bei unklarer Konstellation zugeführt werden und bei entsprechendem Ergebnis geimpft werden, wie z. B. bei Patienten mit Anaphylaxie auf definierte, nicht im Impfstoff enthaltene Medikamente oder Zusatzstoffe.

► Insgesamt wird deutlich, dass eine absolute Kontraindikation für die SARS-CoV-2-Impfung auch bei allergischen Individuen sehr selten sein dürfte.

► Es folgt daraus aber auch, dass in unklaren Fällen eine adäquate Allergie-Diagnostik rechtzeitig vor der Impfung durchgeführt werden sollte. Dies setzt entsprechende Information und Aufklärung sowohl der Impfteams als auch der impfwilligen Personen voraus.

### Was muss vorbereitend getan werden?

### Wann ist eine Allergietestung vor Impfung erforderlich?

### Gibt es eine Möglichkeit der pharmakologischen Prämedikation?

Im Rahmen der Bekanntmachungen zur Durchführung der SARS-CoV-2-Impfungen sollten auch Hinweise auf die Notwendigkeit einer allergologischen Abklärung bei bestimmten Risiken in der Vorgeschichte gegeben werden. So wird das Eingangsgespräch mit Anamnese im Impfzentrum erleichtert.

Bei unklarem Ergebnis der allergologischen Diagnostik – beispielsweise „Zustand nach Anaphylaxie unklarer Genese“ kann eine antiallergische Prämedikation – wie z. B. bei Vorliegen einer perioperativen oder Kontrastmittel-induzierten Anaphylaxie – mit Antihistaminika (Histamin-H1- und H2-Antagonisten) und einem oralen Glukokortikoid erwogen werden [30].

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

Ein praktikables Ampelschema zur Patientenidentifikation wird in Klimek et al. [8] und Worm et al. 2021 [56] dargestellt, vgl. dazu auch Abb. 1 (siehe vorne im Heft S. 274).

### Was ist bei der Applikation des Impfstoffes zu beachten? Wie lange sollte die Nachbeobachtung sein?

Nach Kurzanamnese und Ausschluss der Kontraindikation (Abb. 1) kann die Injektion erfolgen.

Wegen möglicher Nebenwirkungen empfiehlt sich bei Personen mit Anaphylaxie in der Vorgeschichte eine Nachbeobachtung von 30 Minuten nach der Injektion.

Das Impftteam muss über die Möglichkeit einer Anaphylaxie informiert und in der dann notwendigen Akutbehandlung geschult sein. Die dazu nötigen Medikamente und Hilfsmittel müssen verfügbar sein, einschließlich der Adrenalin-Autoinjektoren [8].

## Diskussion

Die weltweite Zunahme der Prävalenz allergischer Erkrankungen sowie deren häufigere Diagnosestellung haben zu einer wichtigen öffentlichen Wahrnehmung der „Volkserkrankung Allergie“ geführt. In der aktuell teils emotional geführten Diskussion über Impfungen gegen Covid-19 wird der Aspekt möglicher Impfnebenwirkungen im Vergleich zum Nutzen überproportional gewichtet. Es wäre irrational und für die Gesundheit der Bevölkerung fahrlässig, ca. 30 % der Bevölkerung – dem ungefähren Anteil allergischer Menschen in westlich geprägten postindustriellen Gesellschaften, keine SARS-CoV-2-Impfung zuteil kommen zu lassen. Bei Vorliegen einer plausiblen Risikoanamnese sollte vor der Impfung eine fachlich adäquate allergologische Diagnostik inklusive Bestimmung der Serumtryptase erfolgen. Alle Mitarbeitenden des Gesundheitswesens, die aktuell Impfungen gegen Covid-19 durchführen, sollen geschult werden, anaphylaktische Reaktionen zu erkennen und sofort leitliniengerecht zu behandeln. Eine Notfallausstattung inklusive Adrenalin-Autoinjektoren sollte verpflichtend sein. Eine eventuelle Prämedikation mit systemischen Antihistaminika und Glukokortikoiden sollte im Ermessen der impfenden Ärztinnen und Ärzten liegen.

Patientinnen und Patienten mit einer Anaphylaxieanamnese sollen nach der Impfung 30 Minuten nachbeobachtet werden.

## Praktische Hilfen und Hinweise für Ihre Patienten

- Die Anwendung des Adrenalin-Autoinjektors (AAI) sollte regelmäßig geübt werden, damit jeder Handgriff zur Routine wird. AAI sind als Trainingsgeräte ohne Wirkstoff von allen Herstellern kostenlos erhältlich. Schulen Sie Ihre Patientinnen und Patienten in der korrekten Handhabung des Autoinjektors und erinnern Sie Ihre Patienten daran, dass die Handhabung in Abständen von circa einem Vierteljahr regelmäßig geübt werden sollte. Weisen Sie Ihre Patienten auf die Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie – Training und Edukation e. V. (AGATE) hin, welche regelmäßig Schulungen für Patienten und Angehörige anbietet.
- Achten Sie darauf, dass Ihre Patienten immer den gleichen Adrenalin-Autoinjektor erhalten, indem Sie – wie von

Experten empfohlen – bei der Verschreibung stets das Aut-idem-Feld ankreuzen. Damit gewährleisten Sie, dass Ihre Patienten einen Adrenalin-Autoinjektor erhalten, mit dessen Anwendung sie und ihr persönliches Umfeld wie Eltern, Betreuungspersonal, Lehrer, Kollegen und Freunde vertraut sind.

Für die betroffenen Patientinnen und Patienten sollte der Adrenalin-Autoinjektor ein selbstverständlicher Begleiter sein – so wie Schlüssel, Handy und Portemonnaie. Rufen Sie daher Ihren Patienten ins Bewusstsein, dass die Injektion von Adrenalin bei Anaphylaxie lebensrettend ist. Jede Minute zählt! Bei den ersten sicheren Anzeichen einer Anaphylaxie sollte dieser eingesetzt werden.



## Notfallset

Abhängig vom Auslöser der Anaphylaxie (vermeidbar/nicht vermeidbar) wird den betroffenen Patienten ein Notfallset verordnet, bestehend aus einem Adrenalin-Autoinjektor, einem oralen Antihistaminikum und Glukokortikoid sowie ggf. einem Asthmaspray (z. B. Salbutamol) [30, 43]. Aus praktischen Erwägungen empfiehlt es sich, Antihistaminikum und Glukokortikoid je nach Verfügbarkeit in Form von Schmelztabletten oder Tropfen zu verordnen. Die Medikamente können so auch ohne Wasser geschluckt werden bzw. im Fall auftretender Schwellungen im oberen Gastrointestinaltrakt leichter eingenommen werden.

Der Adrenalin-Autoinjektor ermöglicht gefährdeten Patienten eine Selbstverabreichung im Notfall und ist essenzieller Bestandteil des Anaphylaxie-Notfallsets. In Deutschland (siehe Tab. 3) sind mehrere Modelle zugelassen, erhältlich in den Dosierungen 150 µg (Emerade® 150, Fastjekt® junior, Jext® 150), 300 µg (Emerade® 300, Fastjekt®, Jext® 300) und 500 µg (Emerade® 500, zugelassen nur für Erwachsene). Laut deutscher Anaphylaxie-Leitlinie steht die Dosierung 150 µg für Kinder zwischen 15–30 kg zur Verfügung (Anaphylaxie-Leitlinie), wobei der Fastjekt® junior bereits ab 7,5 kgKG zugelassen ist entsprechend den Dosierungsempfehlungen der europäischen Anaphylaxie-Leitlinie [57] (Fachinformation Fastjekt®, Stand September 2015). Es gibt Hinweise, dass auch mit anderen Autoinjektoren eine Dosis von 150 µg Adrenalin für gesunde Kinder mit 10–15 kgKG keine Gefährdung darstellt [30], weshalb hier eine Verordnung als „off label use“ mit entsprechender Aufklärung der Eltern eine mögliche Option darstellt. Die Dosierung von 300 µg wird bei einem Gewicht ab 30 kgKG empfohlen, ab einem Gewicht über 60 kg wird eine Adrenalin-Dosis von 300–600 µg empfohlen [30, 57]. Es hat sich bewährt, mit 300 µg zu beginnen und

die weitere Dosierung dem klinischen Verlauf, der Entwicklung der klinischen Symptomatik und dem Ansprechen auf die Therapie anzupassen.

Für stark übergewichtige Patienten (> 100 kg) ist abzuwägen, ob auch mit einer Erstdosis von 500 µg begonnen werden kann. Bei bekannter Neigung zu heftigen oder biphasischen Anaphylaxie-Verläufen, die eine Adrenalin-Nachdosierung erforderlich machen, können auch zwei Autoinjektoren verordnet werden. Dem entspricht eine Empfehlung der EMA, dass Risikopatienten zwei Autoinjektoren mit sich führen sollten [58].

Die Gefahr von Adrenalin-Überdosierung oder -Nebenwirkungen ist im Kindesalter gering, bei Erwachsenen und insbesondere älteren Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen jedoch unbedingt zu berücksichtigen. Andererseits sind gerade Patienten mit koronarer Herzkrankheit durch anaphylaktische Reaktionen auch besonders gefährdet. Ein ausreichender Perfusionsdruck im Koronarkreislauf kann oft nur durch gleichzeitige Gabe von intravenösem Volumen und Vasokonstriktion gelingen [30].

Eine Schulung zur korrekten Handhabung des Autoinjektors ist unerlässlich, da sich die in Deutschland erhältlichen Modelle in ihrer Handhabung unterscheiden. Aus diesem Grund erscheint es nicht sinnvoll, einem Patienten verschiedene Modelle zu verordnen. Eine Studie hat gezeigt, dass nur 50–75 % der mit Autoinjektor versorgten Patienten diesen ständig bei sich tragen [48]. Von diesen konnten nur 30–40 % eine korrekte Handhabung demonstrieren [48]. Gegebenenfalls müssen auch Angehörige in die Schulung mit einbezogen werden. Siehe dazu auch den Infokasten auf dieser Seite.

### Fazit für die Praxis

Eine Impfung sollte immer in einem Umfeld erfolgen, in dem eine medizinische Notfallversorgung gewährleistet ist.

## Zusammenfassung

Allergische Reaktionen auf Impfstoffe sind sehr selten und treten bei 1 pro 1.000.000 bis zu 30 pro 100.000 Impfungen auf [30, 59–63].

Beide mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 gründen auf der gleichen lipidbasierten Nanopartikelträger-Technologie; die anderen beiden Impfstoffe sind Vektor-Impfpräparate.

In den nächsten Monaten werden voraussichtlich weitere Impfstoffe zugelassen werden, und es ist nahezu unvermeidlich, dass in den kommenden Monaten unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten werden, die in den zur Zulassung durchgeführten Studien nicht beobachtet wurden.

Die Impfstoffsicherheit erfordert einen proaktiven Ansatz, um das Vertrauen der Öffentlichkeit zu erhalten und die Zurückhaltung von Teilen der Bevölkerung 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.

**Prof. Dr. med. Ludger Klimek<sup>1</sup>**

**Dr. med. Jonas Eckrich<sup>2</sup>**

**Dr. med. Jan Hagemann<sup>2</sup>**

**Dr. rer. nat. Ingrid Casper<sup>1</sup>**

**Dr. med. Tilman Huppertz<sup>2</sup>**

Kontakt zu den Autoren per E-Mail:  
ludger.klimek@allergiezentrum.org

<sup>1</sup> Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden

<sup>2</sup> Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Literaturhinweise finden Sie auf unserer Website [www.laekh.de](http://www.laekh.de) unter der Rubrik „Hessisches Ärzteblatt“.

Inhalte aus dem Text wurden von den Autoren zuerst unter dem Titel: „Allergische Reaktionen auf Covid-19-Impfstoffe – Evidenz und praxisorientiertes Vorgehen“ publiziert im: Internist 2021,

62:326–332 <https://doi.org/10.1007/s00108-021-00959-5/> – angenommen am 20.01.2021, online publiziert am 13. Februar 2021 im Springer Medizin Verlag GmbH. Für das Hessische Ärzte-

blatt 05/2021 haben die Autoren einen komplett aktualisierten, eigenen Beitrag geschrieben, der am 6. April 2021 eingereicht wurde und den Stand bis dahin umfasst. (red)

### Literatur zum Artikel:

# Allergische Reaktionen auf Covid-19-Impfstoffe

Prof. Dr. med. Ludger Klimek, Dr. med. Jonas Eckrich, Dr. med. Jan Hagemann, Dr. rer. nat. Ingrid Casper, Dr. med. Tilman Huppertz

- [1] WHO. Coronavirus disease (Covid-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. 2021 [06.04.2021]; Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- [2] Cardinale, F., et al., Consensus statement of the Italian society of pediatric allergy and immunology for the pragmatic management of children and adolescents with allergic or immunological diseases during the Covid-19 pandemic. *Ital J Pediatr*, 2020. 46(1): p. 84.
- [3] Klimek, L., O. Pfaar, and M. Worm, Anwendung von Biologika bei allergischen und Typ-2-entzündlichen Erkrankungen in der aktuellen Covid-19-Pandemie – ein Positionspapier von AeDA, DGAKI, GPA, ÖGAI, LGAI, ÖGP, ARIA und EAACI. Use of biologicals in allergic and type-2 inflammatory diseases in times of the current Covid-19 pandemic – Position paper of AeDA, DGAKI, GPA, ÖGAI, LGAI, ÖGP, ARIA und EAACI. *Allergologie*, 2020. 43(7): p. 255.
- [4] Pfaar, O., et al., Covid-19 pandemic: Practical considerations on the organization of an allergy clinic-An EAACI/ARIA Position Paper. *Allergy*, 2021. 76(3): p. 648–676.
- [5] Pfaar, O., M.J. Torres, and C.A. Akdis, Covid-19: A series of important recent clinical and laboratory reports in immunology and pathogenesis of SARS-CoV-2 infection and care of allergy patients. *Allergy*, 2021. 76(3): p. 622–625.
- [6] Riggioni, C., et al., A compendium answering 150 questions on Covid-19 and SARS-CoV-2. *Allergy*, 2020. 75(10): p. 2503–2541.
- [7] Shaker, M.S., et al., Covid-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. 8(5): p. 1477–1488 e5.
- [8] Klimek, L., Bergmann KC, Brehler R, Pftzner W, Worm M et al., Allergologische Diagnostik und Therapien bei Covid-19 Impfungen: Praktische Handlungsempfehlungen von AeDA, DGAKI und GPA. *Allergo Journal International* 2021, DOI: 10.1007/s40629–021–00165–7
- [9] Klimek, L., et al., Allergen immunotherapy in the current Covid-19 pandemic: A position paper of AeDA, ARIA, EAACI, DGAKI and GPA: Position paper of the German ARIA Group(A) in cooperation with the Austrian ARIA Group(B), the Swiss ARIA Group(C), German Society for Applied Allergology (AEDA)(D), German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI)(E), Society for Pediatric Allergology (GPA)(F) in cooperation with AG Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the DGHNO-KHC(G) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)(H). *Allergol Select*, 2020. 4: p. 44–52.
- [10] Pfaar, O., et al., Covid-19-Impfungen von allergischen Patienten bei gleichzeitiger Antikörpertherapie (Biologika): ein Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) und dem Aertzteverband Deutscher Allergologen (AeDA). *Allergologie Select*, 2021, in preparation.
- [11] EMA. Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – Comirnaty Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion Covid-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert). 2020 [06.04.2021]; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_de.pdf).
- [12] EMA. Summary of Product Characteristics: Covid-19 Vaccine Moderna dispersion for injection Covid-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). 2021 26.01.2021 [06.04.2021]; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf).
- [13] EMA. Summary of Product Characteristics: Covid-19 Vaccine AstraZeneca suspension for injection. 2021 [06.04.2021]; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf).
- [14] EMA. Summary of Product Characteristics: Covid-19 Vaccine Janssen suspension for injection Covid-19 vaccine (Ad26.COVS-2 [recombinant]). 2021 [06.04.2021]; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_en.pdf).
- [15] 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 Allergy Societies: Medical Association of German Allergologists (AeDA), German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA). *Allergo Journal International* 2021. Online ahead of print: p. 1–5.

- [16] Klimek, L., et al., Management von Anaphylaxiegefährdeten Patienten während der Covid-19-Pandemie. *Allergo Journal: interdisziplinäre Zeitschrift für Allergologie und Umweltmedizin: Organ der Deutschen Gesellschaft für Allergie- und Immunitätsforschung*, 2020. 29(7): p. 16–26.
- [17] Worm, M., et al., Covid-19 vaccination and risk of anaphylaxis – Recommendations for practical management. *MMW Fortschr Med*, 2021. 163(1): p. 48–51.
- [18] EMA. Summary of Product Characteristics: Comirnaty concentrate for dispersion for injection Covid-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). 2020 28.01.2021 [23.03.2021]; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf).
- [19] Hodgson, S.H., et al., What defines an efficacious Covid-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*, 2021. 21(2): p. e26-e35.
- [20] worldometers.info. Covid-19 Coronavirus Pandemic. 2021 [06.04.2021]; Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
- [21] Pollard, A.J. and E.M. Bijker, A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*, 2021. 21(2): p. 83–100.
- [22] RKI. Epidemiologisches Bulletin. 2021 [06.04.2021]; Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid\\_bull\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid_bull_node.html).
- [23] WHO. Draft landscape and tracker of Covid-19 candidate vaccines. 2021 02.04.2021 [06.04.2021]; Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- [24] Krammer, F., SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 2020. 586(7830): p. 516–527.
- [25] Logunov, D.Y., 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(10255): p. 887–897.
- [26] Blauvelt, A., et al., Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2019. 80(1): p. 158–167 e1.
- [27] Zeitlin, P.L., et al., Benralizumab does not impair antibody response to seasonal influenza vaccination in adolescent and young adult patients with moderate to severe asthma: results from the Phase IIIb ALIZE trial. *J Asthma Allergy*, 2018. 11: p. 181–192.
- [28] Durrani, S.R., et al., Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*, 2012. 130(2): p. 489–95.
- [29] Esquivel, A., et al., Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017. 196(8): p. 985–992.
- [30] Ring, J., et al., Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update: S2k-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Society for Neonatology and Pediatric Intensive Care (GNPI), the German Society of Dermatology (DDG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Respiratory Society (DGP), the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE). *Allergo journal international*, 2021. 30(1): p. 1–25.
- [31] Worm, M., et al., Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*, 2018. 73(6): p. 1322–1330.
- [32] Brockow, K., et al., Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy*, 2008. 63(2): p. 226–32.
- [33] Schuch, A. and K. Brockow, Mastocytosis and Anaphylaxis. *Immunology and allergy clinics of North America*, 2017. 37(1): p. 153–164.
- [34] Klimek L, N.N., Cabanillas B, Jutel M, Bousquet J, Akdis CA., Potential allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for Covid-19: possible roles for polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy* 2021. 2021 in press.
- [35] Sellaturay, P., S. Nasser, and P. Ewan, Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020.
- [36] Wenande, E. and L.H. Garvey, 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): p. 907–22.
- [37] Brockow, K., et al., Skin test concentrations for systemically administered

- red drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*, 2013. 68(6): p. 702–12.
- [38] Lukawska, J., et al., Anaphylaxis to trometamol excipient in gadolinium-based contrast agents for clinical imaging. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019. 7(3): p. 1086–1087.
- [39] Klimek L, J.M., Akdis C., ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to Covid-19 vaccines – an EAA-CI-ARIA Position Paper. *Allergy*, 2020. Online ahead of print.
- [40] Glowania, A., U. Goebel, and L. Klimek, Management der Anaphylaxie. Teil 1: Ursachen und Pathophysiologie. *Hno*, 2012. 60(11): p. 1019–28.
- [41] Ring, J., L. Klimek, M. Worm, Adrenaline in the Acute Treatment of Anaphylaxis. *Deutsches Arzteblatt international*, 2018. 115(31–32): p. 528–534.
- [42] Stark, B.J. and T.J. Sullivan, Biphasic and protracted anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 1986. 78(1 Pt 1): p. 76–83.
- [43] Beyer, K.N., B., Anaphylaxie, in *Allergien bei Kindern und Jugendlichen. Grundlagen und klinische Praxis*, O.P. L. Klimek, and E. Rietschel, , Editor. 2014, Schattauer. p. 407–412.
- [44] Commins, S.P. and T.A.E. Platts-Mills, Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2009. 124(4): p. 652–7.
- [45] Sampson, H.A., et al., Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2006. 117(2): p. 391–7.
- [46] Simons, F.E.R., et al., World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2011. 127(3): p. 587–93.e1–22.
- [47] Sheikh, A., et al., Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review. *Allergy*. 2009 Feb., v. 64, no. 2, 2009: p. 204–212.
- [48] McLean-Tooke, A.P.C., et al., Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ (Clinical research ed.)*, 2003. 327(7427): p. 1332–5.
- [49] Winbery, S.L. and P.L. Lieberman, Histamine and antihistamines in anaphylaxis. *Clinical allergy and immunology*, 2002. 17: p. 287–317.
- [50] Choo, K.J.L., E. Simons, and A. Sheikh, Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*, 2010. 65(10): p. 1205–11.
- [51] Santos, A.F. and G. Lack, Commentary on 'glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis'. *Evidence-based child health: a Cochrane review journal*, 2013. 8(4): p. 1295–6.
- [52] Kaiser, H.K., K. , Wirkungen von Corticoiden in der Peripherie, in *Cortisontherapie: Corticoide in Klinik und Praxi*, H. Kaiser and K. Kley, Editor. 2002, Thieme.
- [53] Buttgerit, F., et al., Wirkungsmechanismen der hochdosierten Glucocorticoidtherapie. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 1996. 121(8): p. 248–52.
- [54] Klimek, L., U. Goebel, and A. Glowania, Management der Anaphylaxie : Teil 2: Therapie und Notfallausrüstung. *Hno*, 2012. 60(12): p. 1103–13.
- [55] Ankermann, T., et al., CME. Allergie und Impfen – ein Mythos entmystifiziert. *Allergies and vaccination: a myth demystified. Allergo J Int* 2018; 27: 234–43. *Allergo Journal*, 2018. 27(7): p. 38.
- [56] Worm, M., et al., Anaphylaxie-Risiko bei Covid-19 Impfung – Empfehlungen für das praktische Management. *MMW Fortschr Med*. 2021; 163(1): 48–51. Springer Medizin. Published online 2021 Jan 21. German. doi: 10.1007/s15006-021-9530-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7814269/>. Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33464512/>. PMID: 33464512
- [57] Muraro, A., et al., Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2014. 69(8): p. 1026–45.
- [58] EMA. Adrenaline auto-injectors. 2015 [06.04.2021]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/adrenaline-auto-injectors>.
- [59] Caubet, J.-C. and C. Ponvert, Vaccine allergy. *Immunology and allergy clinics of North America*, 2014. 34(3): p. 597–613, ix.
- [60] Dreskin, S.C., et al., International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *The World Allergy Organization journal*, 2016. 9(1): p. 32.
- [61] McNeil, M.M. and F. DeStefano, Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*, 2018. 141(2): p. 463–472.
- [62] Nilsson, L., 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): p. 628–640.
- [63] Wood, R.A., Allergic reactions to vaccines. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 2013. 24(6): p. 521–6.