

Anaphylaktische Notfälle

COVID-Impfstoffe & Anaphylaxie: Prof. Klimek über mögliche Auslöser und Akutbehandlung

„Allein durch die hohe Zahl an Impfungen ist mit Anaphylaxien zu rechnen“, so Prof. Dr. Ludger Klimek, Leiter des Zentrums für Rhinologie & Allergologie Wiesbaden.¹ In einem aktuellen Artikel in *Forum Sanitas* schreibt der Experte über mögliche Allergene in mRNA-Impfpräparaten, spezifische Allergen-Diagnostik und die Behandlung eines anaphylaktischen Notfalls.

Lesedauer: 3 Minuten



Dieser Beitrag wird Ihnen präsentiert von



Bioprojet Deutschland GmbH
Bismarckstr. 63, 12169 Berlin
www.bioprojet.de www.anapen2.de

1. Anaphylaxien durch mRNA-Impfstoffe sind selten

In der EU sind derzeit 2 mRNA-basierte Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 zugelassen:²

- BNT162b2, Handelsname Comirnaty (BioNTech/Pfizer)
- mRNA-1273, Handelsname Moderna COVID-19 Vaccine (Moderna)

Basierend auf den verfügbaren klinischen Daten stellt der Allergie-Experte Prof. Klimek fest: Anaphylaxien nach Impfung mit einem dieser Präparate sind insgesamt selten (ca. 1 in 100.000).³ Die Inzidenz scheint jedoch etwa 10x höher als bei anderen Impfungen zu sein, obwohl die mRNA-Impfstoffe keine der „klassischen“ Allergene enthalten.^{3,4,5}

► Bekannte Allergene in Impfstoffen³

- Gelatine
- Ovalbumin & andere Hühnereiproteine
- Kuhmilchproteine
- Thiomersal
- Aluminium
- Phenoxyethanol
- Formaldehyd
- antimikrobielle Substanzen (z. B. Neomycin)
- Latex
- Hefe
- Dextran
- Konservierungsmittel

► Inhaltsstoffe der mRNA-Impfstoffe im Vergleich^{3,4,5}

| | BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) | mRNA-1273 (Moderna) |
|-------------------------------------|--|--|
| Nukleinsäure: | Nukleosidmodifizierte mRNA, die für das virale Spike(S)-Glykoprotein von SARS-CoV-2 codiert | |
| Komponenten der Lipid-Nanopartikel: | <ul style="list-style-type: none"> • 1,2-Distearoyl-<i>sn</i>-glycero-3-phosphocholin (DSPC) • Cholesterin • ALC-0315 (synth. Lipid) • 2-(Polyethylenglykol-2000)-N,N-ditetradecylacetamid | <ul style="list-style-type: none"> • 1,2-Distearoyl-<i>sn</i>-glycero-3-phosphocholin (DSPC) • Cholesterin • SM-102 (synth. Lipid) • Polyethylenglykol-2000-dimyristoyl-glycerol |
| Puffersubstanzen & Salze: | <ul style="list-style-type: none"> • K- & Na-Phosphate • KCl & NaCl | <ul style="list-style-type: none"> • Trometamol-Hydrochlorid • Essigsäure & Na-Acetat |
| Kristallisationsschutz: | Saccharose | |

Abb. 1 Inhaltsstoffe der mRNA-Impfstoffe BNT162b2 und mRNA-1273 im Vergleich.^{3,4,5}

2. Potenzielle Allergene: hochmolekulares PEG & Trometamol

Prof. Klimek und andere Allergologen vermuten, dass Derivate des langkettigen Poly-Ethylenglykols PEG-2000 für die beobachteten allergischen Reaktion mitverantwortlich sind.^{3,6} Zwar wurden PEGs noch in keinem Impfstoff verwendet, doch sind andere hochmolekulare PEG-Varianten aus Medizin- und Haushaltsprodukten als Auslöser von Anaphylaxien beschrieben worden.^{7,8}

Es ist mit Anaphylaxien bei Personen zu rechnen, die zuvor auf die Komponenten der Impfstoffe sensibilisiert wurden, insbesondere auf PEG und PEG-Analoga und kreuzallergene Substanzen (v.a. Polysorbat) sowie auf Trometamol.¹

► Was sind PEG und Trometamol?

- **Poly-Ethylenglykol (PEG):** In beiden mRNA-Impfstoffen ist die Nukleinsäure von Lipid-Nanopartikeln umhüllt.⁹ Die Nanopartikel werden mit Derivaten des langkettigen PEG-2000 versetzt, um die Löslichkeit der Partikel zu verbessern und deren vorschnellem Abbau im Körper entgegenzuwirken.¹⁰ Die Zahl der PEG-Variante benennt die ungefähre Molekularmasse (in g/mol) des Polymers.
- **Trometamol (Tromethamin, Tris):** Die organische Base dient als Puffersubstanz zur pH-Einstellung im Moderna-Präparat. In der Formulierung des BioNTech-Pfizer-Produkts werden hingegen Phosphatsalze für diesen Zweck eingesetzt. Für Trometamol sind Kontaktsensibilisierungen und Anaphylaxien bei Verwendung als Hilfsstoff in Röntgenkontrastmitteln bekannt.¹¹

3. Ampelschema zu COVID-19-Impfung & Allergien

Zur Risikoeinschätzung einer allergischen Komplikation durch eines der mRNA-Impfpräparate schlägt Prof. Klimek ein Ampelschema vor:^{1,11,12}

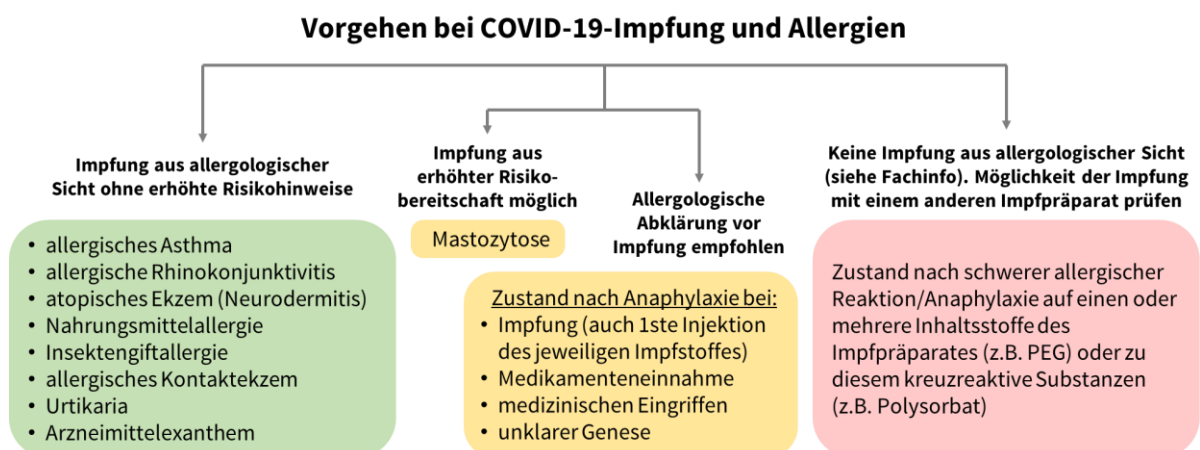


Abb. 2 Ampelschema zum Vorgehen bei unterschiedlichen allergologischen Erkrankungen oder anamnestischen Angaben.^{1,11,12}

4. Im anaphylaktischen Notfall richtig reagieren

Eine Impfung sollte immer in einem Umfeld erfolgen, in dem eine medizinische Notfallversorgung gewährleistet ist, betont Prof. Klimek.¹ Der anaphylaktische Schock ist akut lebensbedrohlich: Auf die typischen Symptome einer allergischen Reaktion folgen oft innerhalb weniger Minuten Hypersekretion, Atembeschwerden und Kreislaufschock wegen massiver Vasodilatation.¹³

„ Alle denkbaren Varianten von Verläufen sind möglich. Ein leichtes Symptom wie Rhinorrhö kann spontan abklingen. Ebenso kann sich die Maximalvariante der Anaphylaxie innerhalb kürzester Zeit entwickeln.¹ “

Um eine Verschlechterung des klinischen Zustandes eines Patienten rechtzeitig zu erkennen, empfiehlt Prof. Klimek ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter: Herzfrequenz (HF), Blutdruck (RR), Atemfrequenz (AF) sowie im erweiterten Sinn das Auftreten von Hauterscheinungen.¹ Schwere systemische allergische Reaktionen erfordern die zügige Gabe von Adrenalin:

„ Adrenalin ist das einzige Medikament, welches gegen Beschwerden an allen betroffenen Organsystemen wie Haut, Atemwege, Herz-Kreislauf und Gastrointestinaltrakt wirkt.¹ “

Leitlinien-Empfehlung: i.m. Adrenalininjektion

Für den außerklinischen Notfall nennt die Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie die **intramuskuläre Injektion von Adrenalin das Mittel der Wahl**, besonders wenn sie mit einem **Autoinjektor** durchgeführt wird.¹⁴

5. Diagnostische Möglichkeiten bei Allergieverdacht

Hauttests zur Diagnose einer Allergie sollten frühestens 2 Wochen nach einer Überempfindlichkeitsreaktion in spezialisierten Allergiezentren durchgeführt werden, rät Prof. Klimek.¹

Konkrete Empfehlungen für die Durchführung der Allergietests¹

PEG: Es wird vermutet, dass der Reaktionsschwellenwert von der Größe des Polymers abhängt, daher sollte die Testung mit PEG-2000 durchgeführt werden.

- Prick-Test mit vorsichtiger Herangehensweise
- Konzentrationen von 0,001 – 10%, 30-minütige Beobachtung nach jedem Dosierschritt
- gleiches Verfahren mit Polysorbat, einem starken Kreuzallergen zu PEG
- optional: Basophilen-Aktivierungstests und Screening auf PEG-spezifisches IgE (auch IgG und IgM) im Blutserum
- bei bestätigter PEG-Allergie sollte unbedingt ein Anaphylaxie-Notfallset verschrieben werden

Trometamol:

- normalerweise epikutan getestet (Spättypreaktion)
- bei Verdacht auf Typ-1-Reaktion: Prick-Test (Verdünnung 1:1), anschließend intradermale Testung mit Verdünnungen von 1:1000 – 1:10

Die Leitlinie zur Anaphylaxie empfiehlt einen Autoinjektor für die Adrenalininjektion zu verwenden.¹⁴ Die neue Generation des Anapen® bringt Verbesserungen in der Anwendung und kann dadurch die Sicherheit in der Stresssituation einer Anaphylaxie erhöhen.



Anapen® Junior 150 Mikrogramm Injektionslösung / Anapen® 300 Mikrogramm Injektionslösung / Anapen® 500 Mikrogramm Injektionslösung. Wirkstoff: Adrenalin (Epinephrin). **Zus.:** Anapen® Junior: Ein Milliliter enthält 0,5 mg Adrenalin (Epinephrin). Eine Dosis von 0,3 ml enthält 150 Mikrogramm Adrenalin (Epinephrin). Anapen® 300: Ein Milliliter enthält 1 mg Adrenalin (Epinephrin). Eine Dosis von 0,3 ml enthält 300 Mikrogramm Adrenalin (Epinephrin). Anapen® 500: Ein Milliliter enthält 1,7 mg Epinephrin (Adrenalin). Eine Dosis von 0,3 ml enthält 500 Mikrogramm Epinephrin (Adrenalin). Sonstige Bestand.: Natriumchlorid, Natriummetabisulfit (E 223), Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke. **Anw.:** Notfallbehandlung von akuten allergischen Reaktionen (Anaphylaxie), verursacht durch Erdnüsse oder andere Nahrungsmittel, Arzneimittel, Insektenbisse oder -stiche und andere Allergene sowie belastungsinduzierte oder idiopathische Anaphylaxie. **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit gegen Adrenalin (Epinephrin) oder einen der sonstigen Bestandteile. Für die Verwendung von Anapen® / Anapen® Junior während eines allergischen Notfalls gibt es jedoch keine absoluten Kontraindikationen. **Nebenw.:** Hyperglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Angstgefühle, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Schwindel, Tremor, Synkopen, Mydriasis, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen

(Kammerflimmern/Herzstillstand), Palpitationen, plötzlicher Blutdruckanstieg (bis hin zur Himblutung), Vasokonstriktion (z. B. in der Haut, den Schleimhäuten und Nieren), Kältegefühl an den Extremitäten, Atembeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Miktionsstörungen mit Harverhalt, Schwitzen, Hautblässe, Schwäche, Bekommenheit, Nervosität, Muskeltremor. Aufgrund des Gehaltes an Natriummetabisulfit bei anfälligen Patienten: allergieähnliche Reaktionen, u.a. anaphylaktische Reaktionen, Asthmaanfälle. **Warnhinw.:** Sofort nach der Anwendung von Anapen® / Anapen® Junior einen Rettungswagen rufen und als Grund „Anaphylaxie“ angeben. Bitte die beigefügte Gebrauchsinformation lesen, bevor ein Notfall eintritt. Nur gemäß Anweisung Ihres Arztes anwenden. Zur einmaligen Anwendung. Enthält Natrium und Natriummetabisulfit (E 223). Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verkaufsabgrenzung:** Verschreibungspflichtig. **Zulassungsinhaber:** Bioprojet Pharma, 9 rue Rameau, 75002 Paris, Frankreich. **Stand der Information:** 01/2021.

Quellen:

1. Klimek L. Anaphylaxien auf COVID-19 Impfstoffe. Forum Sanitas 2021; 2: 12-14.
2. European Medicines Agency (EMA), Authorised COVID-19 vaccines. Abgerufen am 26.03.2021 unter <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>
3. Klimek L et al. Allergische Reaktionen auf COVID-19-Impfstoffe – Evidenz und praxisorientiertes Vorgehen. Internist 2021; 62: 326–332. DOI: 10.1007/s00108-021-00959-5
4. Polack FP et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2020; 383: 2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
5. Jackson LA et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV2—Preliminary Report. N Engl J Med 2020; 383: 1920-31. DOI: 10.1056/NEJMoa2022483
6. Castells MC et al. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. N Engl J Med 2021; 384: 643-649. DOI: 10.1056/NEJMra2035343
7. Stone CA Jr et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7(5): 1533-40. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.12.003
8. Wenande E & Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. Clin Exp Allergy 2016; 46(7): 907–922. DOI: 10.1111/cea.12760
9. Inglut CT et al. Immunological and toxicological considerations for the design of liposomes. Nanomaterials 2020; 10(2): 190. DOI: 10.3390/nano10020190
10. Allen TM et al. Liposomes containing synthetic lipid derivatives of poly(ethylene glycol) show prolonged circulation half-lives in vivo. Biochim Biophys Acta 1991; 1066(1): 29-36. DOI: 10.1016/0005-2736(91)90246-5
11. Klimek L et al. Potential allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: possible roles for polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. Allergy 2021, in press.
12. Klimek L 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 J Int 2021; 30: 51-55. DOI: 10.1007/s40629-020-00160-4
13. Standl T et al. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 757-68. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0757
14. Ring J et al. Guideline (S2k) on acute therapy and management of anaphylaxis: 2021 update. Allergo J Int 2021; 28: 1-25. DOI: 10.1007/s40629-020-00158-y
15. Ring J et al. Adrenaline in the acute treatment of anaphylaxis. Dtsch Arztebl Int 2018; 115:528-34. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0528

Bildquelle: Modifiziert nach ©Gettyimages.com/peterschreiber.media, Referenz [1]