

Diplomarbeit

Anaphylaktische Reaktion vom Soforttyp auf die COVID-19 Impfung
mittels prospektiver Erhebungsstudie und retrospektiver Datenerfassung

eingereicht von

Linda Irmler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz

unter der Anleitung von BetreuerInnen

Univ.-Prof. Dr.med. Birger Kränke

und **Andrea Renate Teufelberger, PhD**

Graz, 11.09.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre eidesstattlich, dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbstständig ohne fremde Hilfe verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen verwendet und die den benutzen Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche gekennzeichnet habe.

Graz am 11.09.2023

Linda Irmiler eh.

I. Zusammenfassung

Einleitung: Anaphylaxie ist ein Krankheitsbild, welches im schlimmsten Fall tödlich enden kann. In den meisten Fällen tritt sie als sogenannte Hypersensitivitätsreaktion vom Soforttyp (HSR) direkt nach dem auslösenden Ereignis auf. Auslöser können unter anderem Medikamente oder deren Bestandteile, wie zum Beispiel Polyethylenglykol (PEG), sein. Im Jahr 2021 wurden bei einer großen Anzahl an verabreichten COVID-19 Impfdosen 0,2 % (USA) anaphylaktische/allergische Reaktionen verzeichnet, wovon ein geringer Anteil der Fälle als Anaphylaxie bezeichnet wurde. Von diesen Fällen wurden 90 % dem weiblichen Geschlecht zugeordnet. Zielsetzung der vorgelegten Studie ist, PatientInnen, welche eine HSR auf die COVID-19 Impfung und/oder auf Arzneimittel erlitten hatten, genauer zu charakterisieren, um etwaige Auffälligkeiten/Beobachtungsergebnisse auch in Folgestudien im Detail untersuchen zu können.

Methoden: Das PatientInnenkollektiv der Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie Graz (Allergieambulanz) umfasst PatientInnen mit einer HSR auf die COVID-19 Impfung und/oder auf Arzneimittel, welche teilweise gleiche Inhaltsstoffe (Hilfsstoffe) wie die COVID-19 Impfstoffe beinhalten. Im Rahmen dieser Studie wurde nach Genehmigung durch die lokale Ethikkommission und telefonische Kontaktaufnahmen ein selbst erstellter Fragebogen an all jene PatientInnen geschickt, welche sich bereit erklärten, diesen auszufüllen. Die Studienpopulation wurde für die Auswertung in drei Gruppen unterteilt:

(mit HSR auf Medikamente, und ohne HSR auf die COVID-19 Impfung ((med ana+ impf ana-)) mit HSR auf Medikamente, und mit HSR auf die COVID-19 Impfung ((med ana + impf ana+)) und ohne HSR auf Medikamente, und mit HSR auf die COVID-19 Impfung ((med ana- impf ana+)). Klinische Daten (z.B. Allergietests), welche in der Allergieambulanz im Zeitraum von 22.3.2021 bis 6.4.2022 gesammelt worden waren, wurden zur ergänzenden, retrospektiven Datenanalyse herangezogen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 36 Fragebögen ausgewertet. Über 90 % der Personen dieser Studienpopulation waren weiblich. Die ProbandInnen der Gruppe med ana+ impf ana- ließen sich auch nach den Allergietestungen nicht gegen COVID-19 impfen. Die Mehrheit der ProbandInnen nahm erst nach dem Besuch an

der Allergieambulanz Antihistaminika oder andere Pharmaka als Prämedikation für die COVID-19 Impfung ein. Die HSR auf die Teilimpfung(en) mit Prämedikation durch ein Antihistaminikum zeigten eine verminderte Intensität der (erneuten) HSR auf die Impfung, jedoch konnten Antihistaminika die HSR nicht in allen Fällen verhindern. Die Mehrheit der PatientInnen hat bereits vor der COVID-19 Impfung mindestens eine HSR auf andere - teilweise mehrere verschiedene – Auslöser neben pegylierten Arzneimitteln erlebt. Die Impfbereitschaft im eigenen PatientInnenkollektiv sich erneut impfen zu lassen war gering. Dies ließ sich in den meisten Fällen auf die Angst vor einer (erneuten) HSR zurückführen. Die meisten Allergietestungen fielen bei diesen PatientInnen negativ aus.

Diskussion: Aufgrund der Charakterisierung der (allerdings verhältnismäßig kleinen) Patientenkohorte lässt sich bislang Folgendes festhalten: (i) Angst der PatientInnen vor einer weiteren HSR sollte einen höheren Stellenwert erhalten; (ii) eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum ist auf alle Fälle zu empfehlen, es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die HSR nicht zwangsläufig komplett verhindert werden kann; (iii) negative Intrakutantests mit PEG bedeuten nicht, dass es zukünftig keine HSR auf die COVID-19 Impfung geben wird, und diese könnten deshalb ein falsches Gefühl der Sicherheit vermitteln; (iv) Frauen sind, wie auch in vorangegangenen Studien festgestellt, öfter von einer HSR nach einer COVID-19 Impfung betroffen als Männer. Eine Erweiterung der Studienkohorte auf weiteren Zentren sowie die Identifikation potentieller physiologischer Hintergründe, warum Frauen öfter betroffen sind als Männer, sind mögliche zielführende Fragestellungen für zukünftige Studieninhalte.

II. Abstract

Introduction: Anaphylaxis is a clinical picture which can be fatal in the worst case. In most cases it occurs as a so-called hypersensitivity reaction of the immediate type (HSR) directly after the triggering event. Triggers can include drugs or their components, such as polyethylene glycol (PEG). In 2021, 0.2% (U.S.) anaphylactic/allergic reactions were recorded in many administered COVID-19 vaccine doses, of which a small proportion of cases was designated as anaphylaxis. Of these cases, 90% were attributed to the female sex. The objective of the presented study is to characterize in more detail patients who had suffered HSR to COVID-19 vaccination and/or to drugs, in order to be able to investigate in detail any abnormalities/observations in detail to gain results which could serve as basis for hypothesis in follow-up studies.

Methods: The patient population of the Univ. Clinic for Dermatology and Venereology Graz (allergy outpatient clinic) includes patients with HSR to COVID-19 vaccination and/or to drugs, some of which contain the same ingredients as the COVID-19 vaccines. In this study, after approval by the local ethics committee and telephone contacts, a self-administered questionnaire was sent to all those patients who agreed to complete it. The study population was divided into three groups for analysis: (with HSR to medication, and without HSR to COVID-19 vaccination ((med ana+ impf ana-)) with HSR to medication, and with HSR to COVID-19 vaccination ((med ana + impf ana+)) and without HSR to medication, and with HSR to COVID-19 vaccination ((med ana- impf ana+)). Clinical data (e.g. allergy testing) collected at the allergy outpatient clinic from 3/22/2021 to 4/6/2022 were used for supplemental retrospective data analysis.

Results: A total of 36 questionnaires were analyzed. Over 90% of the subjects in this study population were female. The subjects of the group med ana+ impf ana- did not get vaccinated against COVID-19 even after the allergy testing. Most subjects did not take antihistamines or other pharmaceuticals as premedication for COVID-19 vaccination until after the visit to the allergy outpatient clinic. HSR to partial vaccination(s) with premedication by an antihistamine showed decreased intensity of (re)HSR to vaccination, but antihistamines did not prevent HSR in all cases. Most patients had already experienced at least one HSR to other -

sometimes several different - triggers besides pegylated drugs before COVID-19 vaccination. The willingness of the patients to be vaccinated again was low. In most cases, this could be attributed to fear of a recurrent HSR. Most of the allergy tests were negative in these patients.

Discussion: Based on the characterization of the relatively small patient cohort, the following can be concluded so far: (i) patient fear of further HSR should be given a higher priority in the medical education discussion; (ii) premedication with an antihistamine is recommended in all cases, but it should be noted that HSR cannot necessarily be completely prevented; (iii) negative intradermal tests with PEG do not mean that there will be no HSR to COVID-19 vaccination in the future, and these may therefore give a false sense of security; (iv) women are more often affected by HSR after COVID-19 vaccination than men, as also found in previous studies. Expanding the study cohort to include more centers and identifying physiologic backgrounds for why women are more often affected than men are possible target questions for future study content.

Inhaltsverzeichnis

I. ZUSAMMENFASSUNG	3
II. ABSTRACT	5
I. ABKÜRZUNGEN	10
I. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	11
III. TABELLENVERZEICHNIS	12
1. EINLEITUNG.....	13
1.1 HINTERGRUND, GESCHICHTE, DEFINITION UND HÄUFIGKEIT	13
1.2 AUSLÖSER UND BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN	14
1.2.1 <i>Auslöser</i>	14
1.2.2 EPIDEMIOLOGIE DER IMPFREAKTIONEN AUF DIE COVID-19 IMPFUNG	16
1.2.3 BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN.....	17
2. DIE VERSCHIEDENEN MECHANISMEN DER HYPERSENSITIVÄTSREAKTIONEN (HSR) VOM SOFORTTYP	20
2.1 DER IGE-ABHÄNGIGE WEG/ KLASSISCHE WEG.....	21
2.2 PSEUDOALLERGISCHE REAKTIONEN.....	23
2.2.1 <i>Der IgG vermittelte Weg</i>	23
2.2.2 <i>Komplementreaktion (CARPA „complement activation-related pseudoallergy“)</i>	24
2.2.3 <i>Die Zytokin-abhängige Reaktion/Cytokin-Release-Reaktion (CRR)</i>	26
3. DIE ROLLE VON POLYETHYLENGLYKOL (PEG) BEI ANAPHYLAKTISCHEN REAKTIONEN AUF DIE COVID-19 IMPFUNG	29
3.1 PEG ALLGEMEIN	29
3.2 PEG IN ANDEREN ARZNEIMITTELN	31
4. TESTVERFAHREN IN DER ALLERGIEDIAGNOSTIK	32
4.1 HAUTTESTS.....	32
4.1.1 <i>Prick Test</i>	35
4.1.2 <i>Intrakutantestung</i>	37
4.1.3 <i>Scratch Test</i>	37
4.1.4 <i>Epikutantestung mit Sofortablesung</i>	37
4.2 IN-VITRO TESTS	38
4.2.1 <i>Antikörpermessungen</i>	38
4.2.2 <i>Tryptase und eosinophiles kationisches Protein (ECP)</i>	39

4.3	BASOPHILENAKTIVIERUNGSTEST (BAT)	40
4.4	MASTZELLAKTIVIERUNGSTEST (MAT)	41
5.	GESCHLECHTERSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE BEI DER IMMUNANTWORT	41
6.	ANGST UND ANAPHYLAXIE	44
7.	ZIELE UND HYPOTHESEN	46
8.	METHODIK	48
8.1	DATENERFASSUNG UND AUSWERTUNG	48
8.2	METHODISCHER HINTERGRUND UND ABLAUF	50
8.3	EIN UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	52
8.3.1	<i>Einschlusskriterien</i>	52
8.3.2	<i>Ausschlusskriterien</i>	53
8.4	FALLZAHLPLANUNG	53
8.5	STATISTIK	53
8.6	DATENSCHUTZ	53
9.	ERGEBNISSE	54
9.1	ALLGEMEINES, SELBSTEINSCHÄTZUNG UND PRÄMEDIKATION	54
9.1.1	<i>Altersverteilung und Geschlechtsverteilung</i>	54
9.1.2	<i>Anteil der PatientInnen, die sich nach Konsolidierung an der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie am LKH-Univ. Klinikum Graz (erneut) impfen ließen</i>	54
9.1.3	<i>Selbsteinschätzung im Vergleich zur Fremdeinschätzung in Graden</i>	54
9.1.4	<i>Prämedikation/Antihistaminikum</i>	55
9.2	VORANGEGANGENE ANAPHYLAKTISCHE ARZNEIMITTELREAKTIONEN	57
9.2.1	<i>Koloskopie, Makrogol (PEG) und Anaphylaxie</i>	57
9.2.2	<i>Kontrastmittel und Anaphylaxie</i>	57
9.3	ANAPHYLAXIE DURCH ANDERE AUSLÖSER	59
9.3.1	<i>Anaphylaktische Reaktionen auf andere Trigger (unabhängig von Makrogol und Kontrastmittel)</i>	59
9.3.2	<i>Spider Diagramme</i>	59
9.4	ANGST IN BEZUG AUF ANAPHYLAXIE UND ERNEUTE IMPFBEREITSCHAFT	61
9.4.1	<i>Angst und Anaphylaxie</i>	61
9.4.2	<i>Anteil an PatientInnen, die sich in Zukunft mit einer COVID-19 Impfung impfen lassen wollen/nicht wollen, und diesbezügliche Begründungen</i>	61
9.5	ERHOBENE KLINISCHE PARAMETER	63
10.	DISKUSSION	64
10.1	LIMITATIONEN	69

10.2 SCHLUSSFOLGERUNG	70
11. LITERATURVERZEICHNIS	71
12. ANHANG.....	82
12.1 ANHANG I FRAGEBOGEN	82

I. Abkürzungen

BAT (Basophil activation test)	Basophilenaktivierungstest
CARPA (Complement activation-related pseudoallergy)	Komplementreaktion
CRR (Cytokin release reaction)	Zytokin-abhängige Reaktion
ECP (Eosinophil cationic protein)	Eosinophiles Kationisches Protein
FEV 1 (Forced expiratory volume in 1 second)	Einsekundenkapazität
HSR (Hypersensitivity reaction)	Hypersensitivitätsreaktion
IL-6 (Interleukin-6)	Interleukin 6
LTNF (Lethal toxin neutralizing factor)	Neutralisierender Faktor für tödliche Toxine
MAT (Mastcell activation test)	Mastzellaktivierungstest
NSAIDs (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)	Nicht-steroidale Antirheumatika
PAF (Platelet activation factor)	Plättchenaktivatorfaktor
PEG (Polyethylenglycol)	Polyethylenglykol
SLNP (Solid lipid nano particle)	Feste Lipid-Nanopartikel
TLR (Toll like receptor)	Toll-like-Rezeptor
TNF (Tumor necrosis factor)	Tumornekrosefaktor

I. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Anaphylaxiegrade nach Ring und Messmer	14
Abbildung 2: Behandlungsschema im Überblick	17
Abbildung 3: Übersicht zur Einteilung der HSR vom Soforttyp.....	21
Abbildung 4: Der IgE-abhängige Weg in der Übersicht	23
Abbildung 5: Komplementreaktion in der Übersicht	26
Abbildung 6: Die Zytokinreaktion in der Übersicht	28
Abbildung 7: Zytokinsturmreaktion in der Übersicht	29
Abbildung 8: Negativer Skin Prick Test.....	35
Abbildung 9: Positiver Skin Prick Test	36
Abbildung 10: Positiver Skin-Prick-Test mit PEG 6000.....	36
Abbildung 11: Flow Chart zur Methodik	52
Abbildung 12: Allgemeines, Selbsteinschätzung und Prämedikation	56
Abbildung 13: Vorgegangene anaphylaktische Arzneimittelreaktionen.....	58
Abbildung 14: Anaphylaxie durch andere Auslöser (A-E).....	60
Abbildung 15: Angst in Bezug auf Anaphylaxie und erneute Impfbereitschaft	62

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht zu den Hauttests für die Allergietestung:	33
Tabelle 2: Angst und erneute Impfung:	63

1. Einleitung

1.1 Hintergrund, Geschichte, Definition und Häufigkeit

Seit der Antike wird über heftigste Reaktionen auf Wespen-, Hornissen- und Bienenstiche berichtet, jedoch steht der Terminus „Anaphylaxie“ stark im Zusammenhang mit den Erkenntnissen von Charles Richet und Paul Portier, die dafür 1913 den Nobelpreis erhielten. Die beiden Forscher wollten Hunde mit Auszügen der *Actinia* (Seeanemonen) immunisieren (also einen Schutz erzeugen, griechisch „Phylaxis“), mussten allerdings feststellen, dass manche der untersuchten Tiere innerhalb kurzer Zeit daran verendeten. Diese Beobachtung gilt als Geburtsstunde der Anaphylaxie. (1)

Das pathologische Reaktionsmuster wurde durch die Forscher vorerst als fehlende Fähigkeit des Organismus, Schutz gegen gewisse Substanzen zu bilden, interpretiert. Durch weitere Wissenschaftler wie Dale und Laidlow wurde die Forschung in diesem Kontext intensiviert; erstmalig kam es zur Beschreibung von pathophysiologischen Mechanismen und des Zusammenhangs zwischen Histamin und Anaphylaxie. (1)

Die allgemeine Definition der Anaphylaxie laut WAO (World Allergy Organization) lautet wie folgt:

“Anaphylaxis is a serious systemic hypersensitivity reaction that is usually rapid in onset and may cause death. Severe anaphylaxis is characterized by potentially life-threatening compromise in airway, breathing and/or the circulation, and may occur without typical skin features or circulatory shock being present.” (2)

„Anaphylaxie ist eine schwerwiegende, rasch einsetzende Überempfindlichkeitsreaktion, welche zum Tode führen kann. Eine schwerwiegende Anaphylaxie kann die Atmung und die Atemwege lebensbedrohlich beeinträchtigen, und zudem auch ohne typische Hauterscheinungen oder Kreislaufschock auftreten.“

2021 wurde ein neuer Leitfaden von der WAO mit dem Ziel veröffentlicht, das Bewusstsein für anaphylaktische Reaktionen weltweit zu schärfen und Todesfälle im Zusammenhang mit einer Anaphylaxie zu minimieren. (2) Zielgruppe dieses

Leitfadens ist vor allem medizinisches Personal. Laut der WAO liegt die Inzidenz bei 50-112 anaphylaktischen Episoden pro 100 000 Menschen. Davon erleiden bis zu 54 % eine weitere Anaphylaxie innerhalb der ersten 5 Jahre danach. Fatale anaphylaktische Reaktionen sind sehr selten: Reaktionen auf Hymenopteren gift führen jährlich bei 9 bis 13, Medikamente bei 5 bis 50 und Nahrungsmittel bei 3 bis 32 der betroffenen Personen pro 100 Millionen Menschen zum Tod. (2)

Typische Symptome einer Anaphylaxie sind Dyspnoe, Hypotension und Hauterscheinungen wie Urtikaria, Jucken, Flush (plötzliche, großflächige Rötung der Haut) und/oder gastrointestinale Symptome. Die Reaktionen werden in vier Grade eingeteilt. (siehe Abbildung 1)

Anaphylaxiegrade nach Ring und Messmer

Grad I: Veränderungen an der Haut (Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem)

Grad II: messbare, aber nicht lebensbedrohliche Reaktionen des Herz-Kreislaufsystems (Tachykardie, Hypotension), gastrointestinale Symptome (Übelkeit), und/oder beeinträchtigte Atemwege (Dyspnoe), Krämpfe

Grad III: Bewusstlosigkeit, lebensbedrohliche Spasmen der glatten Muskulatur (der Bronchien, des Uterus, etc.), Zyanose, Erbrechen, Defäkation

Grad IV: Atem- und/oder Kreislaufstillstand, Reanimation erforderlich

Abbildung 1: Anaphylaxiegrade nach Ring und Messmer

Die Symptome des höchsten Grads bestimmen den Grad der Reaktion. (3)

1.2 Auslöser und Behandlungsmöglichkeiten

1.2.1 Auslöser

Die Auslöser einer Anaphylaxie können je nach Altersklasse wie auch nach geographischer Herkunft enorm variieren. Medikamente, Nahrungsmittel oder auch Insektengifte sind die häufigsten ursächlichen Trigger. Typische auslösende

Nahrungsmittel, welche zu einer Anaphylaxie führen können, sind beispielsweise Erdnüsse und Kuhmilch. In Österreich, Deutschland und der Schweiz sind vor allem Wespen für einen anaphylaktischen Schock hauptverantwortlich, in Südkorea hingegen sind es Bienen. Wie bereits erwähnt, führt eine Anaphylaxie nur sehr selten zum Tod; erwähnenswert ist allerdings in diesem Zusammenhang, dass Medikamente Hauptauslöser einer solchen fatalen Reaktion sind. (2)

An erster Stelle stehen hier Antibiotika und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs), sowie auch Polyethylenglykol (PEG). (2)

Oftmals ist der Wirkmechanismus einer anaphylaktischen Reaktion schwierig zu identifizieren, denn diese variiert nicht nur in ihrem zeitlichen Auftreten, sondern auch in ihren Triggern. Eine anaphylaktische Reaktion tritt zu 90 % innerhalb der ersten 20 Minuten nach Triggerexposition auf, kann jedoch auch um Stunden verzögert beginnen, was meist bei intravenöser oder oraler Aufnahme des Triggers der Fall ist. Oft wird eine Anaphylaxie auch durch ein Zusammenspiel von Kofaktoren/Risikofaktoren (hohes Alter, Infektionen, sportliche Betätigung) und dem aktuellen Gesundheitszustand (psychisch und physisch) getriggert. Zu den Risikofaktoren zählen Erkrankungen wie beispielsweise Mastozytose, allergisches Asthma bronchiale (vor allem wenn es nicht ausreichend behandelt ist) aber auch schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Rhinitis, sowie Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen. Hormonelle Einflüsse des weiblichen Geschlechts (Menstruation, Laktation) können ebenfalls mitbegünstigende Faktoren darstellen. Zudem spielen noch viele weitere Risikofaktoren wie Stress, Fieber, erhöhte Tryptasewerte u.a. eine begünstigende Rolle. (4)

Mastzellaktivierende Medikamente, aber auch die Einnahme von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, Protonenpumpeninhibitoren sowie NSAIDs erhöhen ebenso das Risiko. (4,5)

Eine Anaphylaxie, welche mit Komorbiditäten auftritt, wird am häufigsten durch die Einnahme von Medikamenten ausgelöst. Die häufigste Form der Anaphylaxie, ohne Vorliegen von Komorbiditäten, ist die insektengiftinduzierte Anaphylaxie. (4,5)

1.2.2 Epidemiologie der Impfreaktionen auf die COVID-19 Impfung

Generell werden Impfstoffe bezüglich des Auftretens anaphylaktischer Reaktionen als ausgesprochen sicher betrachtet, die Inzidenz bei Erwachsenen und Kindern wird mit 0,2 bis 13 Fällen auf 1.000.000 Impfgaben angegeben. (6) Die Technologie der präventiven mRNA-Impfstoffe war bei Einführung der Impfstoffe weitgehend neu, und daher führte eine frühe Studie der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC), die eine Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen von 11,1 pro eine Million Impfungen nach der ersten Verabreichung von Comirnaty angab - was im obersten Bereich geschätzter Häufigkeit nach anderen Impfungen lag - zu sorgenvollen Diskussionen. (7,8)

Im Jahr 2021 erschien eine kanadische Studie zum Anaphylaxie Risiko, auf die COVID-19 Impfstoffe. Für die Bevölkerung Kanadas wurden offiziell 0,037 % Impfstoffallergiker angegeben. Davon waren 23 % männlich. Es wurde herausgefunden, dass Personen, die schon einmal auf einen Impfstoff reagierten, signifikant mehr Komorbiditäten aufweisen als jene, die nicht reagierten. Es handelt sich hierbei um psychische wie auch physische Erkrankungen. Depression, Angststörungen aber auch Rhinitis, (andere) Allergien oder bereits erlittene anaphylaktische Schocks und Atopie sind Erkrankungsformen bzw. Bedingungen, welche mit einem erhöhten Risiko für eine Impfreaktion einhergehen. (9)

Laut dem „Morbidity and Mortality Weekly Report“ (10) vom 15.01.2021 wurden innerhalb eines Jahres nach erstmaliger Zulassung des Pfizer BioNTech Impfstoff gegen COVID-19 von ca. 1.810.000 verabreichten Dosen in den USA 0,2 % allergische/anaphylaktische Reaktionen auf die erste Impfung dokumentiert. Von diesen 0,2 % wurden 21 Fälle als Anaphylaxie klassifiziert. Hervorzuheben ist, dass laut diesem Report 90% der Fälle das weibliche Geschlecht betrafen und innerhalb der ersten Minuten bis zu einer halben Stunde ab Applikation eine Impfreaktion auftrat. Von den betroffenen Personen litten rund 80 % bereits davor an allergischen Erkrankungen. (10,11) In Korea wurden bis Mai 2021 zu etwa 4 000 000 verabreichten Impfstoffen (ca. 2.000.000 Pfizer BioNTech und ca. 2.000.000 AstraZeneca) 29.631 unerwünschte Begleiterscheinungen gemeldet. Davon wurden 187 Fälle als Anaphylaxie charakterisiert. (10–12)

1.2.3 Behandlungsmöglichkeiten

Die Abbildung 2 zeigt die wichtigsten Punkte von Behandlung bis zur Prävention.

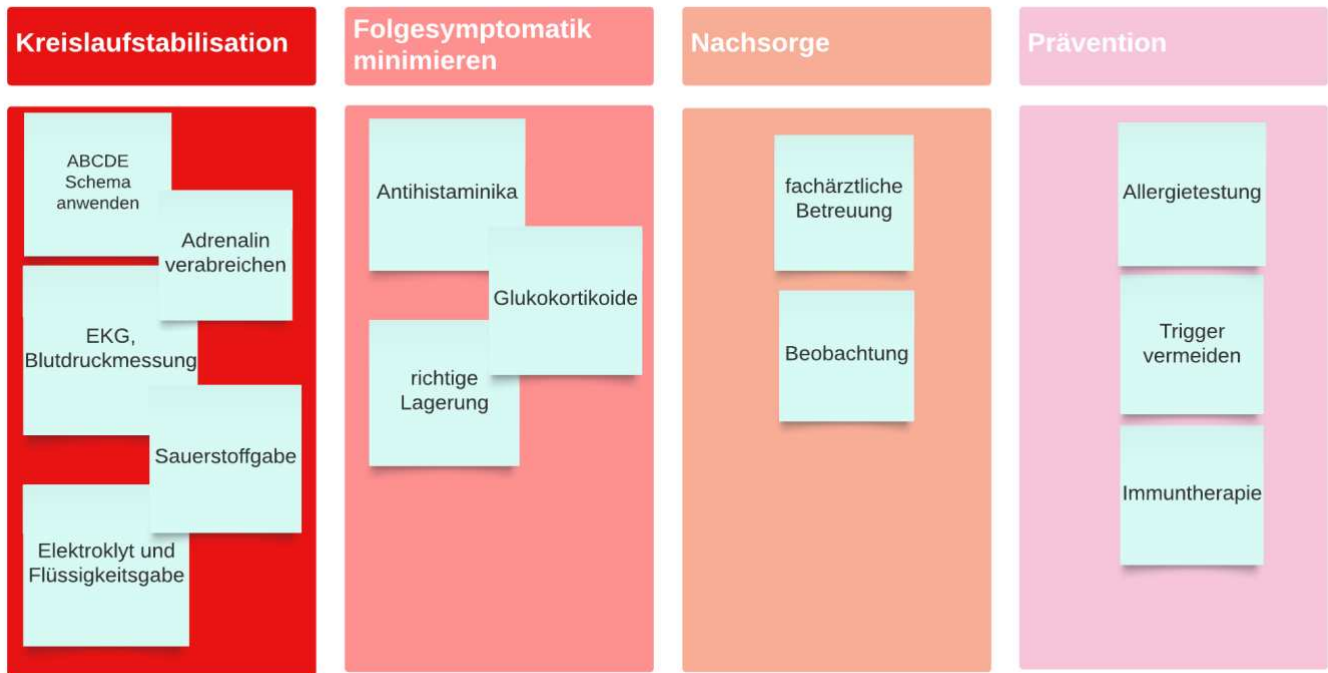


Abbildung 2: Behandlungsschema im Überblick

Merkzettel für akute Maßnahmen zur Sicherung der Kreislaufstabilisation und Minimierung der Folgesymptomatik, sowie für Nachsorge und Prävention von anaphylaktischen Reaktionen. Eigene Darstellung modifiziert nach: (5,13)

Bei hochgradigem Verdacht auf einen anaphylaktischen Schock sollte so schnell wie möglich gehandelt werden. Es sollte nach dem „**ABCDE**“-Schema (13) (A= Atemwege freimachen, B= Beatmung, C= Kreislaufstabilisation, D= Defizit beheben, E= Exposition/Umwelt anpassen) Schema gehandelt werden. (5)

Das Medikament der ersten Wahl bei Anaphylaxie ist *Adrenalin* (auch Epinephrin genannt). Adrenalin wirkt auf Alpha- und Betarezeptoren vasokonstriktiv, bronchodilatativ und auf das Herz positiv inotrop. Bei Bedarf wird es in einer Dosis von 0,15 - 0,6 mg in den lateralen Teil des Oberschenkels intramuskulär injiziert, um einen schnellstmöglichen Effekt zu bewirken. Ein anaphylaktischer Schock kann, wenn auch selten, zum Tod führen. Meistens wirkt das Adrenalin bereits nach

der ersten Dosisverabreichung, manchmal jedoch erst nach zweiter bzw. dritter Dosis. Der Großteil der PatientInnen reagiert mit deutlicher Besserung der Beschwerden. (5)

Die Verträglichkeit von Adrenalin ist in der Regel sehr gut, wobei es wichtig ist, auf die richtige Applikationsform zu achten. Wie bereits erwähnt, ist die intramuskuläre Applikation vorrangig, denn hier sind die systemischen Nebenwirkungen deutlich geringer als bei der intravenösen Applikation. Bei fehlendem Wirkeintritt kann es jedoch auch intravenös verabreicht werden, wobei es hierbei wichtig ist, 1 mg Adrenalin mit 100 ml 0,9 %igem Natriumchlorid zu verdünnen. Es wird dann je 1 µg/kg Körpergewicht von einer Gesamtlösung (10 µg/ml) titrierend verabreicht. Mittlerweile wird von subkutaner Injektion, aufgrund eines verzögerten Wirkeintritts, gänzlich abgeraten. Eine inhalative Verabreichung ist ebenfalls möglich. Dabei wird Adrenalin mittels Inhalativ-Vernebler und Sauerstoffsufflation appliziert und über eine Atemmaske unterstützend zur intramuskulären Injektion verabreicht. Falls eine starke Bronchokonstriktion vorliegt, kann initial auch das kurzwirksame Betamimetikum ‚Salbutamol‘ inhalativ gegeben werden. (5)

Bei speziellen Begleit- bzw. Vorerkrankungen (z.B. Koronarer Herzkrankheit) sollte die Applikation von Adrenalin jedoch mit Vorsicht angewandt werden, da es im ungünstigsten Fall arrhythmogen wirkt und somit einen Herzinfarkt auslösen kann. (5) Nachdem nachweislich der frühestmögliche Einsatz von Adrenalin bei Anaphylaxie weniger Spätschäden und auch weniger häufig biphasische Anaphylaxien auslöst, ist im Ernstfall der Einsatz dieses Pharmakons nahezu unerlässlich. Als ‚biphasische Anaphylaxie‘ wird das erneute Auftreten von anaphylaktischen Beschwerden einige Stunden nach bereits erfolgtem anaphylaktischem Schock ohne erneute Allergenexposition bezeichnet. Biphasische Anaphylaxien kommen mit einem Anteil von unter 10 % relativ selten vor, sind jedoch zu berücksichtigen. Prädisponierende Faktoren sind zum Beispiel eine bereits vorangegangene biphasische Anaphylaxie oder auch ein anamnestisch bekannter klinisch ausgeprägter anaphylaktischer Schock. (13)

Wie bei nahezu jedem Notfall sollte auch eine apparative Überwachung (Elektrokardiogramm (EKG), kontinuierliche Blutdruckmessung) stattfinden, um bei Bedarf die Adrenalinzufuhr zu wiederholen. (5)

Ebenso sind die Gabe von Sauerstoff (100 %) über eine Maske und in seltenen Fällen die Intubation erforderlich. Zusätzlich erfolgt als wesentliche Maßnahme das Auffüllen des Volumenhaushalts *per infusionem* nach der Therapie mit Adrenalin. (5)

Die Lagerung des Körpers ist ebenso entscheidend für den klinischen Outcome. Beim anaphylaktischen Schock sollte eine Lagerung in liegender Position mit hochgelagerten Beinen, bei Atemnot mit hochgelagertem Oberkörper, durchgeführt werden. Bei einer Falschlagerung könnte der Schockzustand verschlimmert werden und ein Versterben mit höherer Wahrscheinlichkeit eintreten. (13)

Nach erfolgten kreislaufstabilisierenden Maßnahmen (Lagerung, Adrenalin, Volumensubstitution) ist die Gabe von Antihistaminika indiziert, um eine Hautsymptomatik (z.B. Urtikaria) zu minimieren. Die Wirkung tritt verzögert ein; somit wird eine ehestmögliche Verabreichung so bald als möglich empfohlen, um die Folgesymptomatik möglichst gering zu halten. Derzeit lassen sich nur Histamin-H1-Rezeptor-Antagonisten der ersten Generation intravenös verabreichen, welche zentral wirken und somit starke Müdigkeit/Sedierung verursachen können. Pharmaka der 2. Generation dieser Medikamentengruppe werden oral verabreicht und bei schwächerer klinischer Symptomatik großzügig prophylaktisch eingesetzt. Der Einsatz von Glukokortikoiden erfolgt nach Kreislaufstabilisation, denn sie wirken hauptsächlich bei asthmatischen beziehungsweise Atemwegsbeschwerden. Bei Bedarf können sie rektal, inhalativ oder oral verabreicht werden. (5,13)

Die betroffenen PatientInnen sollten nach einem erfolgten anaphylaktischen Schock fachärztlich betreut werden. Zur Behandlung der Anaphylaxie zählt aber nicht nur die Akutbehandlung. Sehr wichtig ist es, nach bereits erfolgter Anaphylaxie bekannte Trigger zu vermeiden, immer ein Notfallset bei sich zu tragen und Risikofaktoren so gering wie möglich zu halten. (5,13)

Eine spezielle Möglichkeit, starken allergischen Reaktionen vorzubeugen oder sie zu lindern, ist die allergenspezifische Immuntherapie. Durch die kontrollierte Gabe von Allergenen kann das Immunsystem spezifisch für das jeweilige Allergen gehemmt werden und die Immunreaktion abgeschwächt werden. Sehr häufig wird diese Therapie bei einer allergischen Rhinokonjunktivitis, besonders aber auch bei Bienen- und Wespengiftallergien eingesetzt. (14)

2. Die verschiedenen Mechanismen der Hypersensitivitätsreaktionen (HSR) vom Soforttyp

Die Anaphylaxie ist eine HSR, welche aufgrund verschiedener Wirkmechanismen auslösbar ist. Sie kann immunologisch, nicht-immunologisch oder idiopathisch sein. Häufig kommt es auch zu Mischformen, bei denen mehrere Komponenten im Zusammenspiel schlussendlich zu einer Anaphylaxie führen. Es sind außerdem genetische Prädispositionen und Kofaktoren bekannt (z.B. Alkohol), die im Zusammenwirken eine Anaphylaxie auslösen. (15)

Die Anaphylaxie lässt sich in Endotypen (aufgrund des unterschiedlichen molekularen Hintergrunds) sowie in Phänotypen (aufgrund ihrer unterschiedlichen klinischen Präsentation) differenzieren. (16)

Zu den immunologischen Reaktionen zählen: der IgE/nicht IgE-abhängige Weg, der IgG-vermittelte Weg, der Weg, bei dem die Bradykininkonzentration in der pathophysiologischen Endstrecke erhöht ist, die Komplementreaktion sowie die zytokin-abhängige Reaktion „CRR“ (Cytokin Release Reaktion). Zu den nicht immunologischen Formen gehören die primären Mastzellerkrankungen und die idiopathische Form. (16)

Zudem lassen sich die unterschiedlichen Mechanismen in allergische Reaktionen mit (spezifischem) IgE, den Weg bei dem Bradykinin in der Endstrecke dominiert, die Komplementreaktion und die Zytokin abhängige Reaktion gliedern. (siehe Abbildung 3)

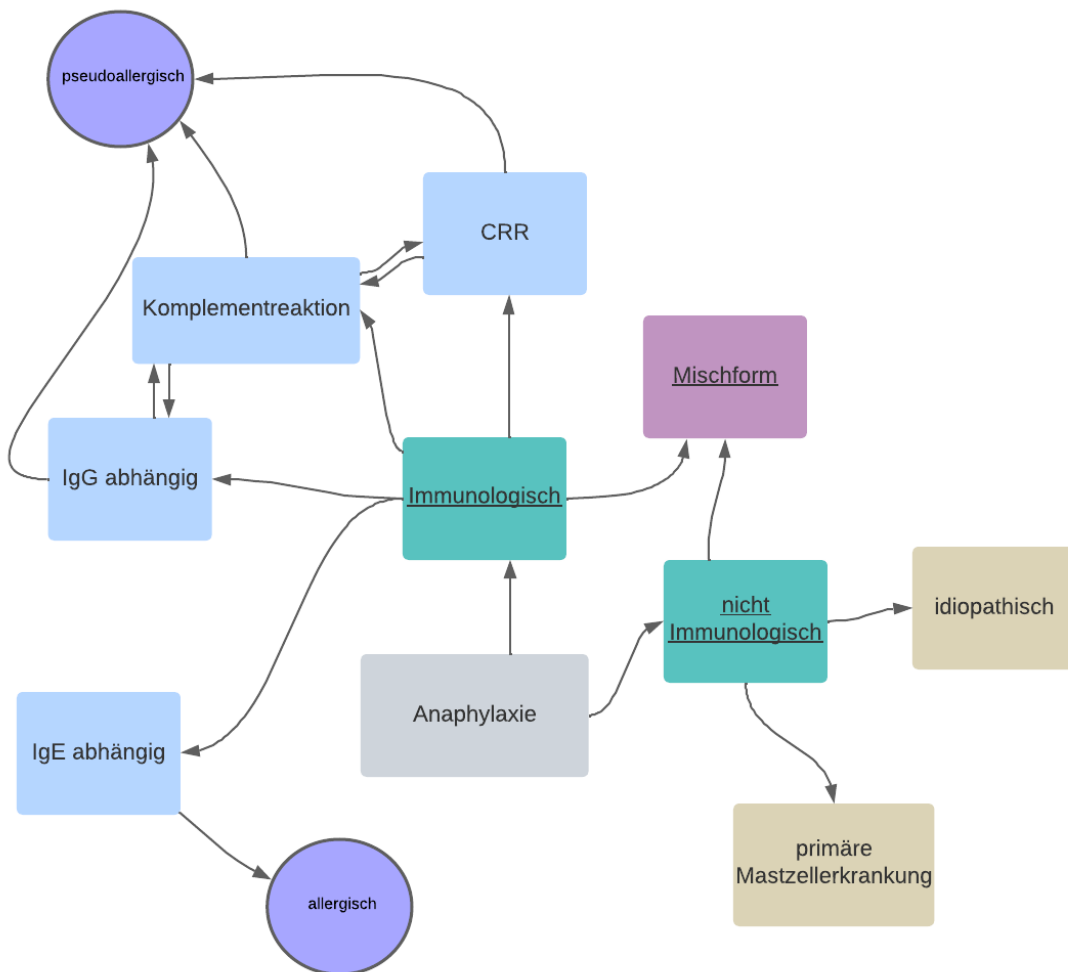


Abbildung 3: Übersicht zur Einteilung der HSR vom Soforttyp

Die HSR lässt sich in verschiedene Phasen und Formen gliedern – jedoch sind die unterschiedlichen Formen klinisch oft schwierig voneinander zu unterscheiden. Eigene Darstellung modifiziert nach: ^{12,13}

2.1 Der IgE-abhängige Weg/ klassische Weg

Beim IgE-abhängigen Weg, welcher auch als ‚klassischer‘ Ablauf in der Pathophysiologie der Anaphylaxie bezeichnet wird, spielt der $Fc\epsilon RI$ -Rezeptor, der häufig bei gewebesansässigen Mastzellen und basophilen Granulozyten vorkommt, eine große Rolle, denn IgE ist hierbei vom $Fc\epsilon RI$ -Rezeptor hochaffin auf Mastzellen gebunden. Wenn es zu einer Begegnung dieses Komplexes mit einem zwei- oder

höherwertigen Allergen kommt, wird eine Kaskade von Immunreaktionen ausgelöst. (17) Dieser Komplex aktiviert nämlich weitere Mastzellen und basophile Granulozyten zur Degranulation. Somit führt er zur Freisetzung von Histamin, aber auch Prostaglandinen, Leukotrienen und Zytokinen sowie zur Synthese immunaktivierender Faktoren wie dem Plättchenaktivatorfaktor (PAF). (17,18) Durch den H1-Rezeptor werden Histamin-Symptome wie Tachykardie und Bronchokonstriktion verursacht. Des Weiteren kann es durch die H1- und H2-Rezeptoren zu Hautrötungen und Kopfschmerzen kommen. (17)

Nachdem Mastzellen eine sehr wichtige Rolle im IgE-abhängigen Weg spielen, ist es wichtig bei der Diagnose nicht nur Histamin, sondern vor allem auch die Tryptase im Auge zu behalten, da sie ein Enzym ist, das von Mastzellen produziert und bei der Degranulation ausgeschüttet wird. Dieses Enzym bleibt länger im Blut nachweisbar als Histamin. Histamin wird auch von anderen Zellen wie zum Beispiel neutrophilen Granulozyten freigesetzt. (17) Dennoch gibt es PatientInnen, welche trotz im Normbereich liegender Blutwerte von Tryptase und IgE rezidivierende anaphylaktische Reaktionen erleiden. Die medikamenteninduzierte Anaphylaxie kann ebenso IgE vermittelt sein. (19)

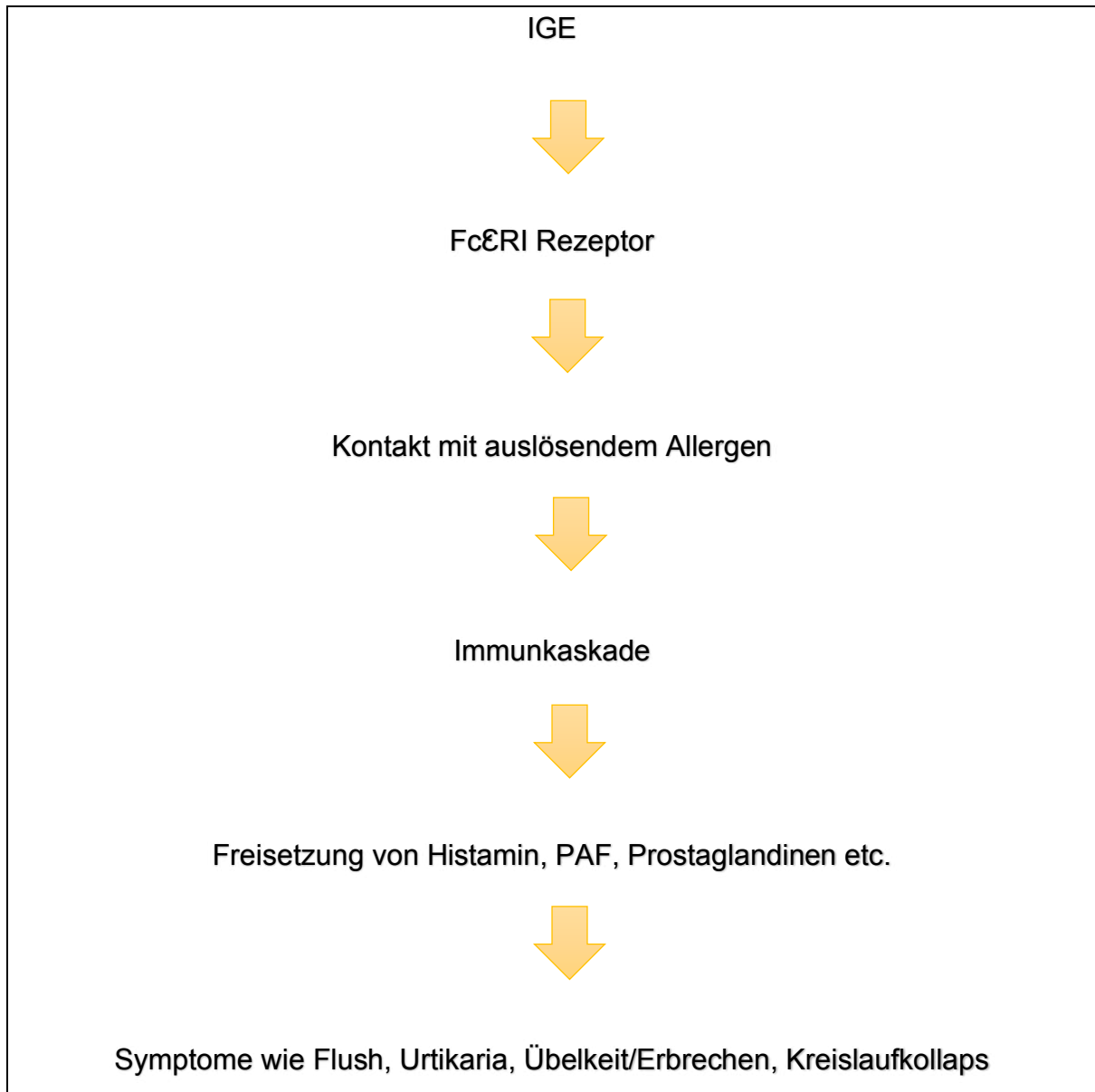


Abbildung 4: Der IgE-abhängige Weg in der Übersicht

Es wird ersichtlich, dass IgE vom FcεRI gebunden ist, und dadurch einige Entzündungsmediatoren aktiviert werden, welche zu den oben genannten Symptomen führen können. Eigene Darstellung modifiziert nach: (17–19)

2.2 Pseudoallergische Reaktionen

2.2.1 Der IgG vermittelte Weg

In diversen an Mäusen durchgeführten Versuchen wurden Hinweise auf das Vorliegen eines IgE-unabhängigen Weges gefunden. Beweise dafür zeigen beispielsweise Versuche, bei denen Mäuse gegen IgE immunisiert wurden und anschließend auf ein parenteral appliziertes Antigen trotzdem anaphylaktisch

reagierten. Diese Reaktion wurde gehemmt, wenn die Mäuse davor mit „anti-IgG“ Antikörpern immunisiert wurden. Es wird vermutet, dass die Pathophysiologie dahinter häufig ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren ist. (20)

Bei dem IgG vermittelten Weg wird der FcγRIII-Rezeptor von den IgG - Immunkomplexen gebunden, wodurch eine Reaktionskette ausgelöst wird, welche IgE-unabhängig abläuft. Dieser Rezeptor befindet sich auf Makrophagen und aktiviert die Generierung von PAF. (21)

Diverse Studien an Mäusen zeigten auf, dass in diesem Fall nicht Histamin, sondern PAF den wichtigsten Mediator darstellt, da nicht nur durch IgE, sondern auch durch große Mengen an IgG zusätzliche Entzündungsmediatoren aktiviert werden können. (20) Folglich werden über die Aktivierung von Makrophagen sowie neutrophilen Granulozyten PAF und Histamin freigesetzt. (19) PAF kann nicht nur die Kapillaren durchlässiger machen, sondern es ist beispielsweise auch eine Diarrhoe auf die Wirkung von PAF zurückführbar. Des Weiteren wird durch einen erhöhten PAF-Spiegel nicht nur der Schweregrad der Anaphylaxie gesteuert, sondern durch ihn kann es auch zu ähnlichen Auswirkungen auf den Organismus kommen wie durch Histamin. Dieser Mediator, der von Lipiden gebildet wird, wirkt auf das Herz-Kreislaufsystem und die Haut. (19) Sehr viele Körperzellen (z.B. neutrophile Granulozyten) sind in der Lage, PAF freizusetzen und wiederum auf das Vorhandensein von PAF zu reagieren. (19) Jedoch ist nicht nur das Vorhandensein von PAF in hoher Konzentration fatal, sondern auch das verringerte Vorkommen des PAF-inaktivierenden Enzyms PAF-Acetylhydrolase. Durch diese Kombination wird das Risiko, eine schwerwiegende anaphylaktische Reaktion zu entwickeln, deutlich erhöht. (22,23) Auch beim Menschen wurde bestätigt, dass es eine Korrelation zwischen IgG, der FcγR-Aktivierung, und der PAF Freisetzung gibt. (24)

2.2.2 Komplementreaktion (CARPA „complement activation-related pseudoallergy“)

Die Komplementreaktion (CARPA) erfolgt einerseits durch eine intrinsische Aktivierung des Gerinnungsweges direkt oder indirekt, andererseits kann es über die Komplementaktivierung zu einer direkten Freisetzung von Histamin kommen. Das Komplementsystem wird durch Immunkomplexe aktiviert, welche wiederum die

Bildung der Anaphylatoxine C3a und C5a bewirken. Durch diese werden Histamin, Leukotriene und Prostaglandine sezerniert, die zu Symptomen wie Hautrötung, Vasodilatation, Urtikaria und Blutdruckabfall führen können. Durch C3a wird eine starke Mastzellaktivierung hervorgerufen, welche zum Beispiel bei einer Erdnussallergie eintreten kann. Klinisch kann diese Reaktion nicht vom klassischen (durch IgE vermittelt) Weg unterschieden werden. Spezielle Gegebenheiten und klinische Symptome können trotzdem auf diesen Weg hinweisen. Das ist beispielsweise das Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion bereits nach erstmaligem Allergenkontakt. Hierbei sind die typischen Trigger Arzneimittel, welche in Lipidhüllen (Liposomen) verpackt wurden (die zum Beispiel Polysorbat 80 oder PEG, enthalten). (16,25)

Eine Erklärung dafür könnte die Ähnlichkeit der Liposomen mit pathogenen Viren liefern. Diese befinden sich im selben Größenbereich (60 - 200 nm). Der Unterschied ist, dass Viren Oberflächenproteine exprimieren, Liposomen nicht. Ist das bei Viren der Fall, hemmen einige dieser Oberflächenproteine die ‚C-Aktivierung‘ (Komplementaktivierung). Daraus lässt sich schließen, dass liposomale Nanomedikamente das Komplementsystem aktivieren. Die Begründung liegt darin, dass sie durch das Immunsystem als pathogene Viren betrachtet werden und Liposomen keine Abschirmung haben, die sie vor einem C-Angriff ‚schützt‘. In Bezug auf kleinere Nanopartikel (zum Beispiel PEG) wird vermutet, dass es sich um eine direkte Interaktion mit C-Proteinen handelt oder es hat bereits eine vorherige Interaktion mit Plasmalipoproteinen stattgefunden.

Die Reaktion auf pegylierte Liposomen (siehe Kapitel 3) ist somit vermutlich eine Folge von zwei Begegnungen mit allergievermittelnden sekretorischen Zellen (z.B. Mastzellen, basophile Granulozyten). Die eine Begegnung führt zum Anaphylaxietoxinsignal, die andere führt zur direkten Bindung des reaktionsauslösenden Medikaments an die Zelle. Diese erfolgt über Oberflächenrezeptoren wie zum Beispiel den Toll-like-Rezeptor TLR. (25)

Es sind aber auch diverse andere Auslöser wie etwa Lebensmittel bekannt. Nach erneutem Allergenkontakt werden bei diesen PatientInnen häufig keine weiteren Reaktionen oder nur milde Reaktionen auf den Trigger ausgelöst. Auf diesen Zusammenhang deutet das gute Ansprechen auf Prämedikationen wie Antihistaminika und Kortikosteroide sowie der Einfluss der Infusionsgeschwindigkeit des vermuteten Triggers. (16,26) Zudem wird durch eine starke Mastzellaktivierung,

beispielsweise während eines anaphylaktischen Schocks, eine große Menge an Bradykinin freigesetzt. (27)

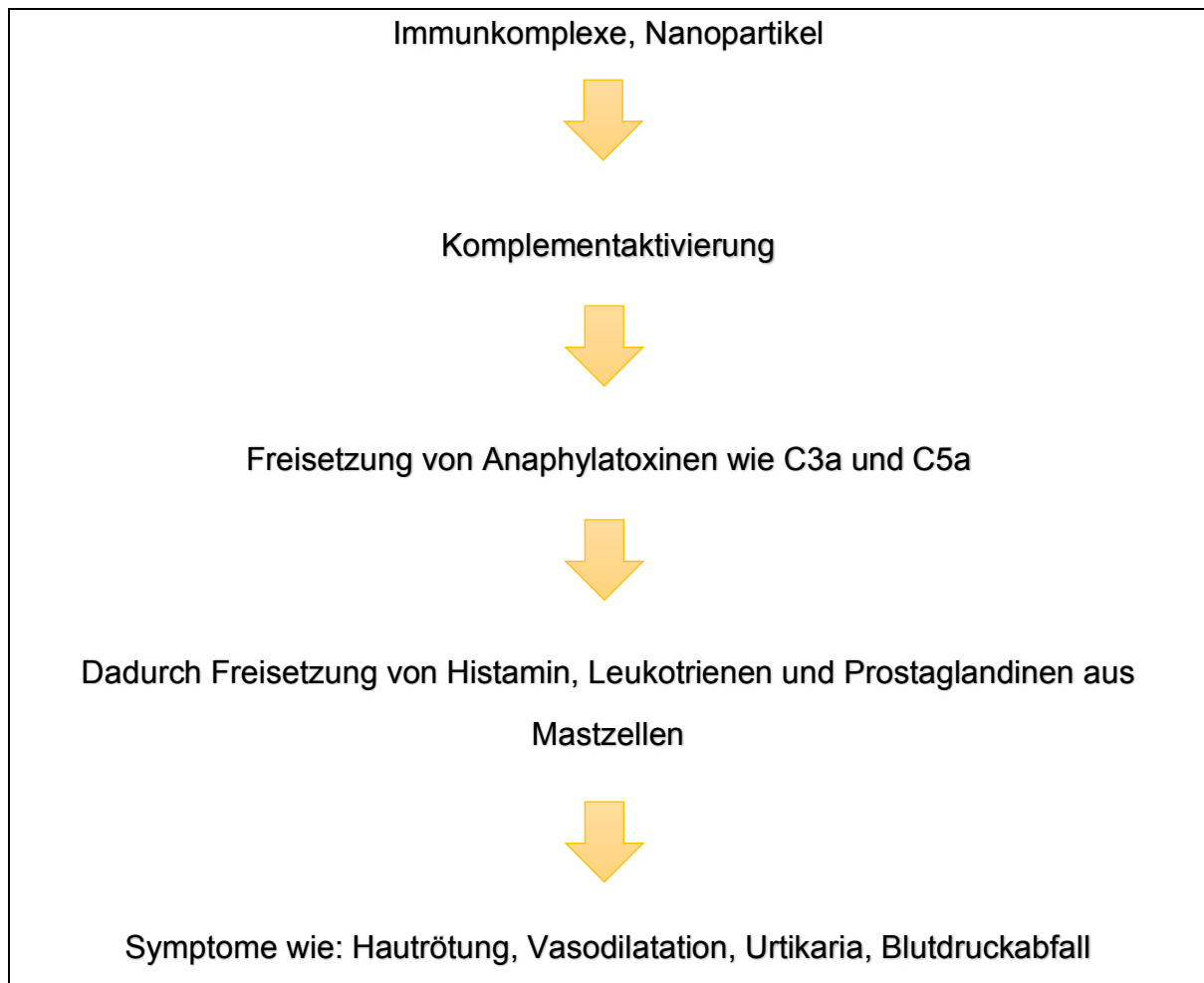


Abbildung 5: Komplementreaktion in der Übersicht

Durch Immunkomplexe werden Anaphylatoxine erzeugt, welche Entzündungsmediatoren freisetzen und zu den typischen Symptomen der Komplementreaktion führen. Eigene Darstellung modifiziert nach: (16,25,27,28)

2.2.3 Die Zytokin-abhängige Reaktion/Cytokin-Release-Reaktion (CRR)

Die CRR zählt mit den Mischformen und der Komplementreaktion zur sogenannten ‚pseudoallergischen‘ Reaktion. Hierbei wird zwischen der reinen CRR und der sogenannten ‚Zytokinsturm-Reaktion‘ unterschieden. Wie aus dem Namen schon ableitbar ist, ist die Zytokinsturm-Reaktion schwerwiegender als die ‚reine‘ CRR,

und kann somit mit Symptomen wie Hypotonie, Gewebshypoxie und myokardialer Dysfunktion zum Tod führen. Durch die CRR-Reaktion werden meist harmlosere Symptome (z.B. Fieber, Schüttelfrost) ausgelöst. (16)

Beim CRR-induzierten Weg spielt der Rezeptor für IgG, FC Gamma (FcγR), eine wichtige Rolle. Er wird für einige systemische Immunreaktionen verantwortlich gemacht. Beim CRR Phänotyp werden Zielzellen mit dem sogenannten FcγR-Rezeptor durch die Freisetzung von entzündungsfördernden Mediatoren wie zum Beispiel Interleukin 6 (IL-6) oder den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α) aktiviert. Diese Zielzellen sind etwa Mastzellen oder Makrophagen. (16) Auch eine Komplementreaktion (siehe Kapitel 2.2.2) kann eine Anaphylaxie auslösen, vor allem wenn FcγR Rezeptoren vorhanden sind, da die Anaphylatoxine synergieren können. (20)

Im Gegensatz dazu spielt bei der Zytokinsturmreaktion das Adhäsionsprotein Cadherin eine wichtige Rolle. Es wird durch die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine wie LTNF (lethal toxin neutralizing factor), IL-6 und IL-8 inaktiviert. Durch diese Inaktivierung ergibt sich eine erhöhte Gefäßdurchlässigkeit. Die Konsequenz daraus ist die vermehrte Bildung von Thromboplastin. Letzteres ist auf der Oberfläche von Monozyten zu finden, und führt zu einer Induktion des extrinsischen Gerinnungsweges. Kortikosteroide und COX-1-Inhibitoren vermindern die Intensität solcher Reaktionen, sind aber nicht als Protektoren wirksam. (16)

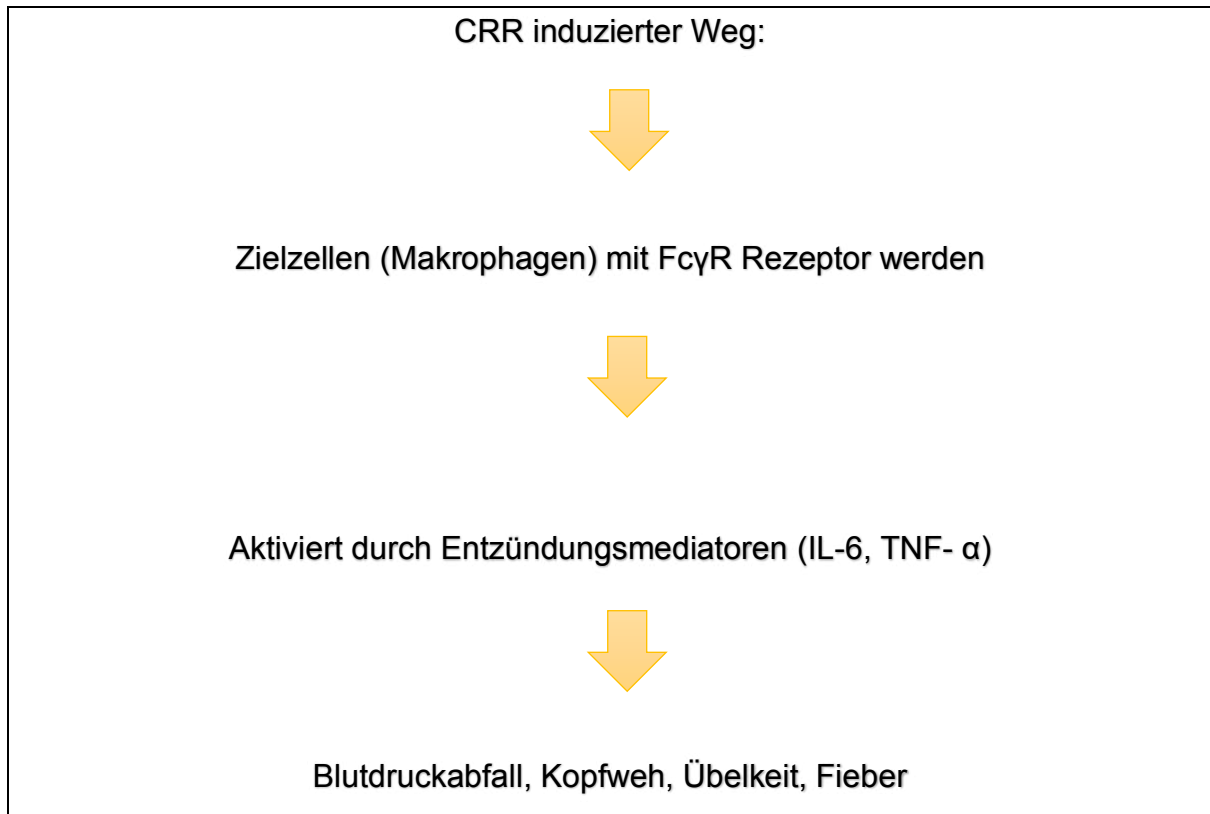


Abbildung 6: Die Zytokinreaktion in der Übersicht

Beim CRR induzierten Weg spielt der Fc γ R-Rezeptor eine wichtige Rolle, Zielzellen welche ihn besitzen, werden durch Entzündungsmediatoren aktiviert, wodurch es zu typischen Symptomen kommt (harmlosere Symptome als bei der Zytokinsturm-Reaktion). Eigene Darstellung modifiziert nach: (16,20)

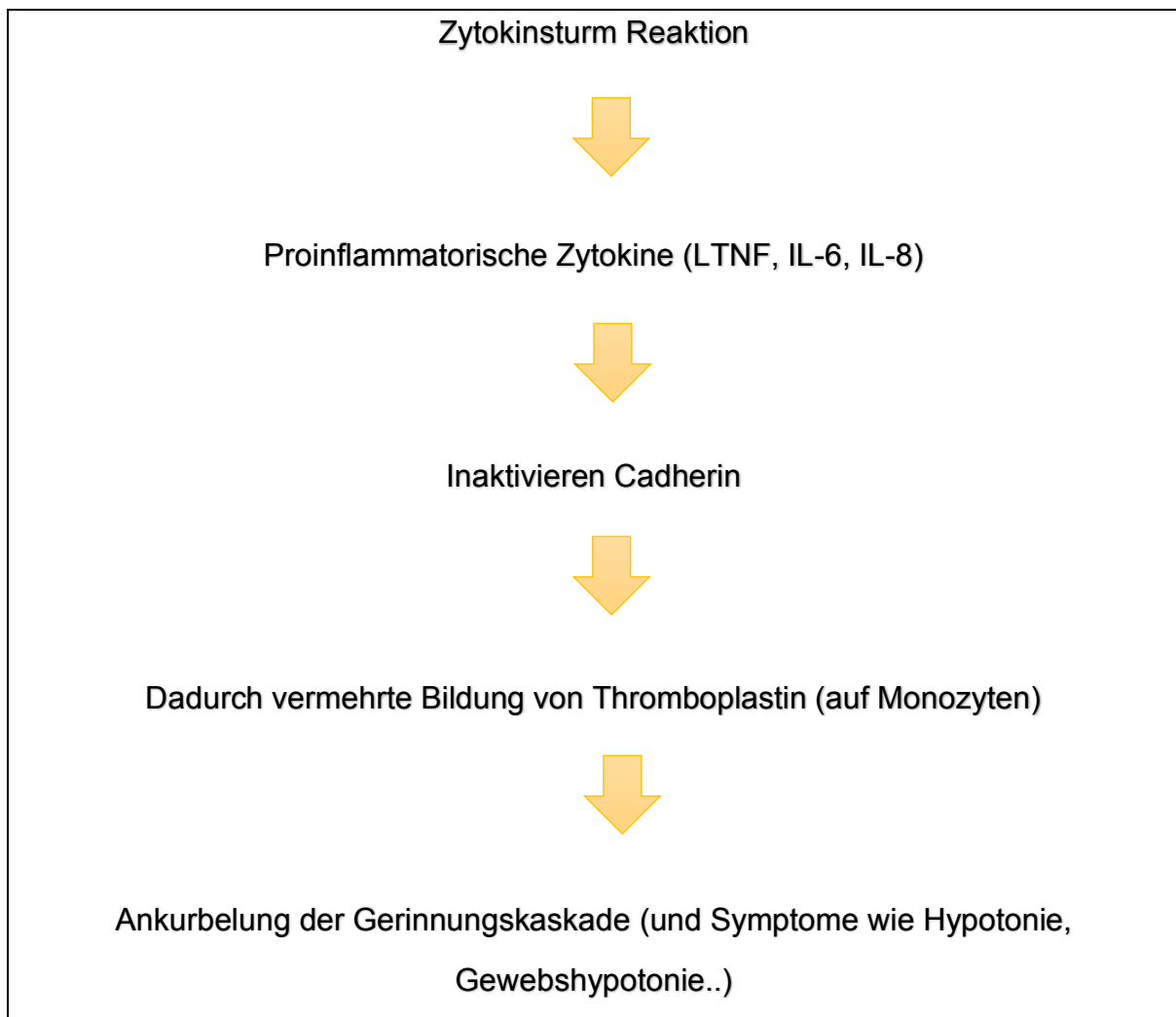


Abbildung 7: Zytokinsturmreaktion in der Übersicht

Hierbei spielt Cadherin eine wichtige Rolle, welches durch proinflammatorische Zytokine inaktiviert wird, wodurch es zur Bildung von Thromboplastin kommt, welches wiederum die Gerinnungskaskade antreibt. Eigene Darstellung modifiziert nach: (16,20)

3. Die Rolle von Polyethylenglykol (PEG) bei anaphylaktischen Reaktionen auf die COVID-19 Impfung

3.1 PEG Allgemein

PEG ist ein Polymer, welches in verschiedenen Kettenlängen in Produkten wie zum Beispiel Kosmetika, Arzneimitteln und unter anderem auch im COVID-19-mRNA-Impfstoff als Stabilisator eingesetzt wird. (29) PEG 2000 kommt zu diesem Zweck

in den (zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung vorhandenen) COVID-19 Impfstoffen von Pfizer BioNTech und Moderna vor. Die Impfstoffe von AstraZeneca, Johnson & Johnson und Novavax enthalten hingegen Polysorbat 80 als Hilfsstoff. (30) Im COVID-19 Impfstoff findet die sogenannte ‚Pegylierung‘ statt, wodurch verhindert wird, dass es zu einer Aggregation von festen Lipidnanopartikeln (SLNPs) kommt. (31) Die Pegylierung ist ein Prozess, bei dessen Ablauf immunogene Eigenschaften von PEG verändert werden können. Beim Prozess der Pegylierung handelt es sich um eine Atompaarbindung von PEG an das Arzneimittel, wodurch die Zirkulationszeit des Wirkstoffes verbessert wird. (32,33) PEG kommt in beschichteter Form, und nicht als natives PEG, im COVID-19 Impfstoff vor. Es ist noch nicht genau geklärt, was die Ursache für die seltenen anaphylaktischen Reaktionen nach Injektion des COVID-19 Impfstoffes ist. Es wird vermutet, dass PEG eine Rolle spielt, und zwar nur in der für den Impfstoff vorhandenen konjugierten Form. Mehrere Studien belegen, dass bei Personen, welche bereits anaphylaktisch auf die COVID-19 Impfung reagiert hatten, die Hauttestung auf das native (und nicht konjugierte) PEG negativ ausfiel. (31)

Es gibt auch Hinweise, dass einige Personen durch den permanenten Kontakt mit PEG, welches wie bereits erwähnt in vielen alltäglichen Hautcremen und Arzneimitteln vorhanden ist, schon vor der Injektion des COVID-19 Impfstoffs Antikörper gegen PEG aufweisen. Diese Antikörper könnten dann zu pseudoallergischen Reaktionen führen, wobei das Komplementsystem aktiviert wird und über den Weg der CARPA ein anaphylaktischer Schock die Folge ist. Diese Reaktion lässt sich leider nicht vorhersagen, da es trotz vorexistierender PEG Antikörper nicht zwingend zu einem anaphylaktischen Schock kommen muss. Eine andere Möglichkeit wäre, dass spezielle Auslöser die Eigenschaften der Oberfläche der Nanopartikel beeinflussen. Beispielsweise wird in Spritzen eine Substanz zur besseren Gleitfähigkeit verwendet, welches durch eine mechanische Belastung zur Zusammenlagerung von festen Lipidnanopartikeln führen kann. Hierbei ist die Lagerung des Impfstoffs zu beachten. Durch falsche Lagerung oder starkes Schütteln des Impfstoffes kann dieser Prozess ausgelöst werden. (29,31) Bei einer anaphylaktischen Reaktion auf PEG könnte es sich um eine IgE vermittelte Reaktion handeln. (33) Wobei es im Nachhinein nicht feststellbar ist, ob es sich dabei nicht doch auch um eine CARPA handelte. (9,34)

Eine absolute Kontraindikation für die Verabreichung eines COVID-19 Impfstoffes ist eine bereits erlittene Anaphylaxie auf einen Inhaltsstoff der Impfsubstanz. Vorsicht gilt auch bei PatientInnen, welche an Mastozytose leiden. Hierbei empfiehlt es sich, die Tryptase im Blut zu bestimmen, bevor eine Impfung verabreicht wird, (35) zumal ein erhöhter Tryptasewert, der über eine längere Dauer bestehen bleibt, Hinweise auf eine Mastozytose geben kann. (36)

PatientInnen mit einer Mastzellaktivierungsstörung sind anfälliger für eine anaphylaktische Reaktion des Soforttyp. (35) Prinzipiell wird laut Studien MastozytosepatientInnen im Zusammenhang mit einer COVID-19 Impfung ein geeignetes Setting in Form einer fachärztlichen Betreuung und Prämedikation empfohlen. (37)

3.2 PEG in anderen Arzneimitteln

Wie bereits erwähnt, wird PEG in unterschiedlichen Molekülmassen in diversen Arzneimitteln als Hilfsstoff verwendet. Dieser Prozess erhöht nicht nur die Halbwertszeit, sondern schützt die Oberfläche von Nanopartikeln vor einer ‚Opsonierung‘. Bei diesem Prozess handelt es sich um die Markierung von spezifischen Mikroorganismen oder Nanopartikeln mit Antikörpern, wodurch diese vom Immunsystem besser erkannt werden und demzufolge die Phagozytose schneller ablaufen kann. (11,32)

Generell werden die Kreuzreaktionen der unterschiedlichen Polyether stark unterschätzt. Zur Polyethergruppe zählen Makrogole, Polysorbate und PEGs. Sie unterscheiden sich in ihren jeweiligen Molekulargewichten, welche sich im Bereich von 200 bis 35000 g/mol befinden. In den COVID-19 Impfstoffen von Moderna und Pfizer BioNTech handelt es sich um PEG 2000. Ein höheres Molekulargewicht wird verwendet, um die Aufnahme des Arzneimittels im Körper zu verbessern. PEG 3350 ist beispielsweise Bestandteil in einem Präparat, welches vor einer Koloskopie

(Makrogol) Anwendung gelangt. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass bei höherem Molekulargewicht stärkere Reaktionen stattfinden als bei niedrigerem. (9)

4. Testverfahren in der Allergiediagnostik

Die Diagnosestellung einer Anaphylaxie oder Allergie setzt sich aus mehreren Bausteinen, wie klinischem Bild, Anamnese, Hauttestung und Blutwerten zusammen, wodurch schlussendlich eine Diagnose gestellt werden kann. Bei den Tests wird unter anderem zwischen Hauttests (*in-vivo*) und Labortests (*in vitro*) unterschieden. Wenn der Verdacht auf eine allergische Erkrankung vorliegt, Kontraindikationen für eine Testung ausgeschlossen wurden und der geeignete Test ausgewählt wurde, ist es bedeutsam, die betroffenen Personen über den Testablauf und etwaige unerwünschte Nebenwirkungen aufzuklären. (38)

4.1 Hauttests

Bei den Hauttests wird zwischen Prick Test, Intrakutantest, Scratch Test sowie Epikutantestung mit Sofortablesung unterschieden (siehe Tabelle 1). Die Indikation wird bei einem Verdacht auf eine vorliegende Allergie gestellt. Je nach Allergietyp wird die geeignete Testmethode ausgewählt. Bei Verdacht auf allergische Erkrankungen vom Soforttyp sollten die ‚klassischen‘ Tests wie der Prick Test und bei Bedarf der Intrakutantest verwendet werden. Falls feste Bestandteile als Testmaterial vorliegen (z.B. Salben), wird die Epikutantestung mit Sofortablesung verwendet. (38)

Tabelle 1: Übersicht zu den Hauttests für die Allergietestung:

Darstellung der wichtigsten Indikationen, Vorteile und Nachteile von Pricktest, Intrakutantest, Scratch Test und Epikutantestung mit Sofortablesung; erstellt nach: ³⁸⁻⁴³

	PRICK TEST	INTRAKUTANTESTUNG	SCRATCH TEST	EPIKUTANTESTUNG MIT SOFORTABLESUNG
INDIKATION	IgE induzierte Allergien, Nahrungsmittelallergien medikamenteninduzierte Anaphylaxien	Falls Prick Test negativ	Allergische Erkrankung vom Soforttyp	Wenn zu testendes Material nicht nur flüssig ist, bei vorangegangenen schweren anaphylaktischen Reaktionen
VORTEILE	Gute Verträglichkeit Einfache Durchführung	Hohe Sensitivität	pulverisierte Allergentestung ist möglich (39)	Alternative, falls Prick Test/Intrakutantestung zu riskant sind Auch Feststoffe/Cremes können getestet werden
NACHTEILE	Ergebnis wird durch Technik beeinflusst	Schmerzhaft Ergebnis wird durch Technik beeinflusst	Fehleranfällig, Ergebnis wird durch Technik beeinflusst	

Nachdem Hauttests durch ein provozierendes Allergen sogenannte Provokationstests darstellen, ist es essenziell, die Kontraindikationen zu beachten. Das sind beispielsweise Hautkrankheiten im zu testenden Hautareal, eine schlechte Allgemeinverfassung und ein zum Zeitpunkt der Testung schlecht eingestelltes oder nicht stabiles Asthma bronchiale. Auch Schwangerschaft und die Einnahme von Betablockern kurze Zeit vor der Testung sind Kontraindikationen. Im Kontext mit der Durchführung einer Testung ist der geeignete Zeitpunkt zu wählen. Zudem sollten spezielle Arzneimittel wie beispielsweise Antihistaminika und andere immunmodulierende Medikamente, welche das Ergebnis verfälschen könnten, im Vorfeld abgesetzt werden. Wenn trotz Applikation eines histaminunterdrückenden Medikaments ein positives Ergebnis ausgewertet wird, darf dieses als positiv

gewertet werden. (38) Zu beachten ist, dass ein oberflächlich angewandtes Anästhetikum (Lidocain) das Testergebnis hauptsächlich durch ein verringertes Erythem verfälschen und somit scheinbar die Reaktion abschwächen kann. (40)

Bei Vorliegen der angeführten einschränkenden Faktoren sollte der Testzeitpunkt verschoben oder auf *In-vitro*-Tests zurückgegriffen werden. (38) Eine weitere wichtige Kontraindikation ist eine vorangegangene sehr schwerwiegende anaphylaktische Reaktion. In solchen Fällen sollte eine *In-vitro* Testung erfolgen, denn es wurden bereits Todesfälle nach Testexpositionen dokumentiert. (41) Auch wenn insgesamt sehr selten systemische Reaktionen bei provozierenden Hauttests auftreten, sollten grundsätzlich Notfallmedikamente für den Ernstfall zur umgehenden Applikation verfügbar sein und bei entsprechenden Risikofaktoren/Kontraindikationen auf die Testung verzichtet werden. (38)

An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass falsch positive Ergebnisse beispielsweise durch falsches Handling der Testdurchführung und technische Fehler auftreten können, aber auch durch gewisse Grunderkrankungen der zu testenden Personen (z.B. urtikarieller Dermographismus). (38) Auch die Lagerung der Testflüssigkeiten ist ein wichtiger Punkt im Rahmen dieser Testungen, zumal bei zu warmer oder zu kalter Lagerung die Testfähigkeit negativ beeinflusst wird, weil die Allergenpräparate an diagnostischer Zuverlässigkeit verlieren; idealerweise sollten sie bei 4° C im Kühlschrank aufbewahrt werden. (42)

Laut einer Untersuchung, welche in einem schwedischen Allergiezentrum mit insgesamt 37 PatientInnen, die auf die COVID-19 Impfung Moderna oder Pfizer BioNTech reagierten, waren alle Ergebnisse bei der darauffolgenden Hauttestung negativ. (43) Die Testung wurde mit PEG mit einem Molekulargewicht bis zu 20 000 g/mol durchgeführt. Danach erfolgte die Zweitimpfung gegen COVID-19 bei 26 PatientInnen, die gut vertragen wurde. Diese Studie macht deutlich, dass die Allergiediagnostik möglicherweise nicht vollständig zuverlässig ist und nicht selten, trotz anamnestisch überzeugender Hinweise, negativ ausfallen kann. (43) Laut einer weiteren Studie ist die falsch-positive Rate bei IgE-spezifischen Testungen sehr hoch (über 50%); die klinische Symptomatik stimmt demnach häufig nicht mit den Testergebnissen überein. Die Furcht vor einem erneut auftretenden anaphylaktischen Ereignis steigert zudem die falsch-positive Rate. (44)

4.1.1 Prick Test

Aufgrund der guten Verträglichkeit, den verlässlichen Ergebnissen und einfachen Durchführung gilt der Prick Test als erste Wahl der Hauttestungen.

Für die Testung werden je nach Bedarf am Rücken oder am Unterarm (volarseitig) einzelne Testpunkte mit einem Stift markiert (siehe Abbildungen 9 - 11). Danach werden die verschiedenen Testflüssigkeiten als Tropfen auf die Haut neben die Testpunkte aufgetragen, was zügig erfolgen sollte. Dazu sind standardisierte Testflüssigkeiten zu verwenden. Danach wird mit Hilfe einer Lanzette in durch die Tropfen der Testflüssigkeiten in die Haut eingestochen. Dies sollte tief genug erfolgen, aber das Auftreten von Blutungen vermieden werden. Die Lanzetten lassen sich durch Art des Metalls, Länge und Größe unterscheiden. (38) Es ist zum Beispiel möglich mit einer Blutlanzette aus Metall zu testen oder den sogenannten „Puncture Test“ durchzuführen, welcher die Haut weniger traumatisiert, weil nur oberflächlich gestochen wird, aber ebenfalls zum Prick Test zählt. (45)



Abbildung 8: Negativer Skin Prick Test

Hier wurde mit PEG 400, PEG 1500 und PEG 2000 getestet, wobei die Testungen hier negativ ausfielen, da keine Quaddel oder Rötung sichtbar war. Am rechten Arm sind mittig mit dem Stift markierte Punkte erkennbar, wobei sich links die Positivkontrolle und rechts die Negativkontrolle befindet. (Quelle: Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie Graz)



Abbildung 9: Positiver Skin Prick Test

Es wurde jeweils mit PEG 400, PEG 1500 und PEG 2000 getestet. Die stärkste Reaktion fand bei PEG 400 statt. (Quelle: Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie Graz)



Abbildung 10: Positiver Skin-Prick-Test mit PEG 6000

Bei dieser Hauttestung wurde eine deutliche Quaddel nach der Testung mit PEG 6000 sichtbar. (Quelle: Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie Graz)

4.1.2 Intrakutantestung

Der Intrakutantest weist eine höhere Sensitivität auf, ist jedoch schmerzhafter und sollte deshalb nur durchgeführt werden, wenn der Skin-Prick-Test negativ ausfällt. Zudem ist er auch aufwändiger und geht mit einem erhöhten Risiko für systemische allergische Reaktionen einher. Der Test wird volarunterarmseitig durchgeführt. Es sollte sich eine ca. 3 Millimeter große Quaddel formen. Wie beim Pricktest ist bei allen Testpersonen ein Wechsel der Spritze und Kanüle erforderlich, um ein verlässliches Ergebnis zu erzielen. (38) Auch die Untersuchenden sollten bei diesem Testvorgehen geübt sein, zumal die Ausführung die Ergebnisse beeinflussen kann. Referenzwert beim Intrakutantest ist der Durchmesser der Quaddel von über 5 Millimetern. Bei der Interpretation der Intrakutantestergebnisse ist zu beachten, dass nur jene Reaktionen als positiv zu bewerten sind, wenn die Quaddel mindestens um 3 mm zunimmt und zusätzlich die Haut um die Quaddel gerötet erscheint. (38,46,47)

4.1.3 Scratch Test

Beim sogenannten ‚Scratch-Test‘ erfolgt eine mechanische Reizung der Haut mittels einer Testnadel, mittels deren das Allergen eingebracht wird. Bei korrekter Durchführung sollte diese Reizung zu keiner Blutung führen, sie kann jedoch mit ausgeprägteren Komplikationen einhergehen (z.B. Auftreten einer systemischen Reaktion). Teilweise hat dieser Test eine fragliche Aussagekraft, da sich hierbei gegebenenfalls Fehler bei der Testung einschleichen können, zumal eine Abhängigkeit von der Testerfahrung besteht. Deshalb wird dieser Test eher nachrangig eingesetzt. (38)

4.1.4 Epikutantestung mit Sofortablesung

Der Epikutantest mit Sofortablesung (nach meist 30 Min.) ist eine gute Testalternative, wenn es anamnestisch zu schweren anaphylaktischen Komplikationen gekommen ist und somit ein Prick-Test kontraindiziert, aber dennoch eine Hauttestung unerlässlich ist. In solchen Fällen wird der Epikutantest

vor einem Prick Test durchgeführt. Dazu wird eine Epikutantestkammer verwendet oder auch offen getestet. (38)

4.2 In-vitro Tests

Die Vorteile der *in-vitro* Tests liegen darin, dass kein Risiko für das Entwickeln einer systemischen Reaktion besteht, und sie somit ohne derlei Risiken durchgeführt werden können. (48) Bei dieser Methodik wird zwischen spezifischen IgE Einzeltests, spezifischen IgE-Multiplex-Tests, spezifischen IgE-Point-Of-Care-Tests und spezifischem IgG4-Test unterschieden. (49) Weitere *In-vitro* Tests sind der Basophilenaktivierungstest (BAT) und der Mastzellaktivierungstest (MAT). Zusätzliche wichtige *In-vitro* bestimmbare Parameter sind die Tryptase, Gesamt-IgE, spezifisches IgG und das eosinophile-kationische-Protein (ECP). (53)

4.2.1 Antikörpermessungen

Das ImmunoCAP-System ist das am weitesten verbreitete Bluttestequipment, um IgE-vermittelte Erkrankungen zu diagnostizieren. Gemeinsam mit dem klinischen Bild und den Hauttests wird die Diagnose allergenspezifischer Erkrankungen erleichtert. (53)

Beim ImmunoCAP kommt eine Festphase zur Anwendung, welche ein dreidimensionales hydrophiles verzweigtes Cellulosepolymer darstellt. Die Cellulose immobilisiert Allergene kovalent an der festen Phase, wobei die dreidimensionale Anordnung erhalten bleibt. Durch ein hochautomatisiertes Labor-Testgerät wird die Plasmaprobe in das ImmunoCAP-Gefäß pipettiert, worin anschließend die mobilisierten Allergene von den vorhandenen spezifischen Antikörpern gebunden werden. Darüber hinaus werden enzymmarkierte Antikörper gegen IgE hinzugefügt, wodurch sich ein Antigen-Antikörper-Komplex bildet. Danach wird apparativ gewaschen, inkubiert und ein Reagenz hinzugefügt. Dieses Reagenz wird von den Enzymen in fluorogene Moleküle umgewandelt. Die fluorogene Lösung wird nach Stoppen der Reaktion aus dem ImmunoCAP-Reaktionsgefäß herausgespült. Abschließend wird die Fluoreszenz des Eluats

automatisiert gemessen und die allergenspezifische IgE-Konzentration anhand einer Kalibrationskurve berechnet. (53)

Das Gesamt-IgE im Blut ist einerseits bei parasitären Erkrankungen erhöht, aber auch bei andauernder Allergenexposition und IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Es gilt daher als Biomarker für das Vorhandensein einer Atopie. (54)

Mithilfe der spezifischen IgE-Multiplex-Tests (ISAC oder ALEX) können komplexe, kreuzreaktive Sensibilisierungen sicher diagnostiziert werden. Es werden beim ISAC 112 klinisch relevante Allergenkomponenten auf 48 Allergenquellen getestet. (55) Beim ALEX können bis zu 300 Allergene auf einmal getestet werden. (56)

Beim spezifischen IgE-Point-Of-Care Test kann sehr schnell auch im niedergelassenen Bereich auf Allergien getestet werden. Es stehen drei verschiedene Test-Boxen mit jeweils 10 vorgefertigten Allergenzusammensetzungen zur Verfügung. Diese beinhalten beispielsweise Tierallergene (Katze, Hund), aber auch Hausstaubmilben und diverse Pollenallergene. (57)

4.2.2 Tryptase und eosinophiles kationisches Protein (ECP)

Die Tryptase kann als Marker für die Allergiediagnostik und auch zur Diagnostik anderer Erkrankungen wie zum Beispiel der Mastzellerkrankung Mastozytose genutzt werden. Es handelt sich dabei um eine Protease, welche in menschlichem Blut, Nasensekret, und Darm nachweisbar ist. Sie ist Bestandteil von Komponenten, die sich in den sekretorischen Granula von Mastzellen befinden. Dieses Enzym kann nach anaphylaktischen Ereignissen, in der Allergiesaison, bei Nierenerkrankungen, bei chronischer Urtikaria und bei myeloischen Störungen erhöht sein. Tryptase ist nicht nur für die Mastzellaktivierung, sondern auch für die gesamte Mastzellbelastung des Körpers ein häufig eingesetzter Marker. Etwa 5% der weißen Bevölkerung weisen erhöhte Tryptasewerte auf. (60) Ein weiterer Grund für erhöhte Tryptasewerte kann die autosomal dominant vererbte Erkrankung Alpha Tryptasämie sein. Hierbei sind mehrere Kopien des Allels für die Alphatryptase vorhanden. Die hereditäre Tryptasämie steht in Verbindung mit der

IgE-abhängigen, aber auch IgE-unabhängigen Anaphylaxie und gilt somit als Risikofaktor für das Entwickeln einer HSR. (61)

Das ECP ist in der Asthmediagnostik von Bedeutung, denn wenn durch eine Entzündung in den Atemwegen eosinophile Granulozyten aktiviert werden, setzen diese ECP frei. Der ECP Wert steht demnach im Zusammenhang mit dem Grad der Entzündung. (62)

4.3 Basophilenaktivierungstest (BAT)

Der BAT ist eine weitere Methode um *in-vitro* Allergien zu diagnostizieren. Nachdem die basophilen Granulozyten nur selten im Blut vorkommen, wurden sie lange nicht als bedeutsam erachtet, obwohl bereits vor rund 50 Jahren beobachtet wurde, dass sie Histamin ausschütten können, und zwar dann, wenn der Rezeptor für IgE kreuzvernetzt wird. Inzwischen kamen diverse Forschungsgruppen zur Erkenntnis, dass diese Leukozyten maßgeblich an Entzündungsprozessen beteiligt sind. Zudem ist diese spezifische Leukozytenpopulation auch bei der Entstehung von Allergien beteiligt und auch in die intestinale und kutane Abwehr gegen Parasiten involviert. Diese Abwehrreaktion, welche mit Eosinophilie und dem Auftreten von Typ-2-T-Helferzellen einhergeht, entspricht einer Typ-2-Reaktion des Immunsystems, die bei Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Dermatitis, Allergien und Unverträglichkeiten auftreten kann. (51)

Beim BAT wird ein Tropfen Blut mit einem Allergen im Reagenzröhrchen vermischt und mittels Durchflusszytometrie die Fluoreszenzintensität des fluoreszenzmarkierten Oberflächenproteins CD63 auf Basophilen gemessen. CD63 kommt bei Zelldegranulation verstärkt auf der Zelloberfläche vor und zeigt somit an, ob Basophile von einem Allergen zur Degranulation aktiviert werden können oder nicht. Damit kann man eine Allergie auf einen Trigger diagnostizieren. Wichtig ist, diesen Test nicht später als 24 Stunden nach Blutprobenentnahme durchzuführen. Leider ist die Empfindlichkeit bei arzneimittelinduzierten Reaktionen nicht optimal, wodurch diese Methode nur zusätzlich zu allen anderen Diagnosewerkzeugen verwendet wird. Jedoch ist diese *in-vitro* Testung bei sehr schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen durchaus vorteilhaft, da es außerhalb des Körpers

passiert und somit den/die PatientIn nicht anaphylaktisch provozieren kann, und daher keine systemischen Nebenwirkungen auftreten können. (50)

4.4 Mastzellaktivierungstest (MAT)

MAT stellt eine Alternative zum BAT dar, wird jedoch nicht routinemäßig durchgeführt. Der Vorteil dieses Tests besteht darin, dass hierbei nur PatientInnenserum und nicht unbedingt Frischblut benötigt wird. Bei diesem Test wird PatientInnenserum zu Mastzellen der Zelllinie LAD2 gegeben und danach ein Allergen zugefügt. Die Auswertung erfolgt ähnlich dem BAT mittels Durchflusszytometrie und die Fluoreszenzintensitätsmessung des markierten CD63 zur Eruiierung des prozentualen Anteils an aktivierten Zellen. (52)

5. Geschlechterspezifische Unterschiede bei der Immunantwort

Es gibt geschlechterspezifische Unterschiede in Bezug auf die Immunantwort. Generell weisen Frauen häufiger anaphylaktische Reaktionen als Männer auf. Mädchen und Frauen haben eine ausgeprägtere angeborene wie auch erworbene Immunantwort. Dieser Unterschied wird durch biologische, genetische, psychosoziale und hormonelle Faktoren beeinflusst. (63) Das Ausmaß der Reaktion und auch der Schutz vor bestimmten Erkrankungen und bösartigen Veränderungen werden vom Immunsystem bestimmt. Zudem spielen auch Umweltfaktoren, der Lebensstil und das Mikrobiom eine Rolle. Frauen reagieren nicht nur ausgeprägter auf Immunisierungen, sondern leiden auch häufiger unter Autoimmunerkrankungen als Männer. Ähnliche Ergebnisse lieferten tierexperimentelle Untersuchungen an Affen. Weibliche Affen reagierten auf die Impfung gegen das „Affen-Immundefizienz-Virus“ mit vermehrter Produktion von Plasmazellen, Antikörpern und auch virusspezifischen IgG-1, IgG-2 und IgG-3 Antikörpern. Als Ursache für die bessere weibliche Immunantwort wird ein Vorteil für die Nachkommen angenommen. Durch die Weitergabe der Antikörper beim Stillen werden die Nachkommen besser immunologisch versorgt und bleiben gesünder, wodurch ein

besserer Fortpflanzungserfolg besteht. (64) In einer Studie für den Zeitraum von 1994 - 2005 wurde festgestellt, dass im Kindesalter Buben häufiger anaphylaktische Reaktionen aufweisen, im Erwachsenenalter jedoch Frauen häufiger betroffen sind. (65)

Es existieren angeborene Unterschiede, aber auch solche, die sich durch den sich ändernden Hormonhaushalt in der Pubertät erklären lassen, zumal Geschlechtshormone die Immunantwort beeinflussen können. An der Stanford University School of Medicine wurde eine Studie durchgeführt, bei der 53 Frauen und 34 Männer unterschiedlichen Alters auf die Antikörperreaktion in Bezug auf einen trivalenten inaktivierten Grippeimpfstoff untersucht wurden. Tatsächlich hatten weibliche Probanden unabhängig vom Alter eine erhöhte Antikörperreaktion. Östrogene werden nämlich mit einer vermehrten Immunantwort in Verbindung gebracht. Diese begünstigen die Vermehrung von Monozyten und Lymphozyten. Testosteron hingegen kann das Immunsystem eher negativ beeinflussen. (66)

Es liegen zudem Annahmen vor, dass die pränatale Entwicklung das Risiko für Autoimmunerkrankungen maßgeblich beeinflusst, da sich sehr viele immunologisch relevante Gene auf dem X-Chromosom befinden. Nachdem das zweite X-Chromosom bei Frauen inaktiviert wird, kommt es zu Unterschieden bei der Ausschüttung spezifischer Gene, welche sich am X-Chromosom befinden. Das Gen für den Toll-Like-Rezeptor (*TLR7*) wird beim weiblichen Geschlecht in höherer Konzentration exprimiert und ist mit einer höheren Prävalenz der Kollagenose ‚Lupus Erythematodes‘ bei Frauen assoziiert. Der TLR7 spielt anscheinend auch bei der Virusabwehr bei einer Infektion (COVID-19-Infektion) eine signifikante Rolle. (67)

Laut WHO (Stand Juni 2022) sind ca. 60 % der Sars-CoV-2 Infektion assoziierten Todesfälle beim männlichen Geschlecht dokumentiert worden. Gründe für einen milderen Verlauf bei Frauen könnten einerseits das vermehrte Vorhandensein des TLR7 sein. Andererseits könnte die durch Androgene verringerte Rezeptoraktivität bei Männern zu schwerwiegenderen Verläufen beitragen. Bei einer gravierenden Sars-CoV-2-Ansteckung wird ein Zytokinsturm ausgelöst, welcher durch die weiblichen Geschlechtshormone (Östrogene) gehemmt wird. (68)

Im Alter verändert sich das Immunsystem bei beiden Geschlechtern, wodurch eine höhere Anfälligkeit für diverse Infektionskrankheiten aufgrund einer verminderten Immunantwort entsteht. Bei Männern wurde ein früherer Rückgang wichtiger Immunzellen nachgewiesen als bei Frauen. Ältere Frauen haben jedoch im Vergleich zu jüngeren Frauen und Männern einen deutlich höheren Spiegel an B-Zellen. Zudem führt die Menopause zur erhöhten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen (TNF- α und IL-6). (63) Laut einer japanischen Studie, in welcher mononukleare Blutzellen von gesunden ProbandInnen im Alter zwischen 20 - 90 Jahren untersucht wurden, wurde festgestellt, dass sich bei Frauen spezifische Immunmodulatoren und Immunzellen sich langsamer zurückbilden als bei Männern. Mittels Durchflusszytometrie wurde im peripheren Blut nachgewiesen, dass es generell einen durch das steigende Alter bedingten Rückgang von T-Zellen (CD8+CD28+T-Zellen, CD4+CD45RA+T-Zellen etc.) gibt und deren Fähigkeit sich zu teilen abnimmt, was bei Frauen langsamer einsetzt als bei Männern. (69)

Nicht nur im Verlauf der Sars-CoV-2 Infektion, sondern auch bei der COVID-19 Impfung wurden geschlechterspezifische Unterschiede bei der Immunreaktion gefunden. Laut einem Bericht waren in Japan von gesamt 79 Anaphylaxiefällen nach einer COVID-19 Impfung nahezu 90% Frauen betroffen. An das EudraVigilance-Meldesystem (70) für unerwünschte Reaktionen auf Arzneimittel, welches EU weit gültig ist, wurden 88,1 % der anaphylaktischen Reaktionen auf die COVID-19 Impfung bei Frauen mitgeteilt. (65)

Es ist noch nicht geklärt weshalb bei der COVID-19 Impfung anscheinend mehr Frauen als Männer pathologisch reagieren. Wie bereits oben diskutiert, scheint dies multifaktoriell bedingt zu sein. Es steht in Diskussion, dass Frauen durch vermehrten Kosmetikkonsum bereits gegen PEG sensibilisiert sind. Eine weitere Hypothese zielt auf den Hormonhaushalt ab, denn Mastzellen können direkt durch die Vorstufe von Östrogen aktiviert werden. Progesteron hat zwar einen hemmenden Effekt auf die Histaminausschüttung, jedoch eine fördernde Auswirkung auf die IgE-Expression. (71)

6. Angst und Anaphylaxie

Nicht nur genetische und hormonelle Faktoren beeinflussen das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks. Einen maßgeblichen Beitrag dazu kann auch die Psyche leisten. (72)

PatientInnen, welche anamnestisch eine Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktion aufweisen, leiden vermehrt unter der Angst vor einem erneuten Schock. Der Schweregrad der bereits erlebten Anaphylaxie ist direkt proportional zur Furcht vor einem weiteren schwerwiegenden anaphylaktischen Ereignis. Deswegen kann ein Provokationstest durch die Bestätigung des vermuteten Arzneimittels die Angst vor einem erneuten anaphylaktischen Ereignis verringern. Bisher sind keine Hinweise bekannt, ob Tests aufgrund der Psyche ein falsch positives Ergebnis liefern können. (73)

Ein traumatisches Ereignis wie ein anaphylaktischer Schock kann auch eine Störung in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse hervorrufen. Diese steht in Korrelation mit dem Immunsystem. Normalerweise herrscht zwischen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ein Gleichgewicht. Wenn durch anhaltenden oder auch akuten Stress Cortison freigesetzt wird, führt dies zur Unterdrückung der T-Helfer-1-Zytokine. Somit steigen bei psychischem Stress die Entzündungsparameter, was wiederum einen negativen Effekt auf das gesamte Immunsystem auslöst. (74)

In einer irisch-brasilianischen Kooperationsstudie wurde nachgewiesen, dass die Einstellung gegenüber Krankheiten, aber auch zu anderen Sachverhalten, maßgeblich zur Lebensqualität beiträgt. Beispielsweise sind Eltern von Kindern mit Nahrungsmittelallergien ängstlicher als Eltern von Kindern ohne diese immunologische Störung. Somit könnte eine positive Einstellung die Angst und somit auch das Outcome einer Unverträglichkeit oder Anaphylaxie mindern. (75) Nachdem Lebensmittelallergien mit erhöhter Anfälligkeit für psychosoziale Probleme assoziiert werden, ist es wichtig diesen Faktor in die Therapie miteinzubeziehen. (76) Besonders anfällig sind hierbei Mädchen, die bereits vor dem anaphylaktischen oder allergischen Ereignis ein Trauma erlebt haben, oder auch sehr fürsorglich aufgezogen werden. Ein einziges anaphylaktisches Ereignis kann bei Kindern zur Entwicklung einer Sozialphobie beitragen. Eine kognitive

Verhaltenstherapie wird Kindern bei Angststörungen empfohlen, und erweist sich als sehr wirksam. Die Expositionstherapie, bei der PatientInnen schrittweise einem Allergen ausgesetzt werden, welches beispielsweise durch Hautkontakt gar keine Reaktion auslöst, hilft nachweislich die große Angst zu verringern. Die individuelle Expositions oder Verhaltenstherapie kann Angststörungen lindern und somit wieder zu einem ‚normalen‘ Leben führen, indem das Kind sich zum Beispiel wieder traut, neue, aber allergenfreie Lebensmittel ohne Furcht zu probieren und der soziale Rückzug eingestellt wird. Auch im klinischen Alltag ist es wichtig, diese Art von Therapie anzubieten. (77)

Ein anaphylaktisches Ereignis kann zudem zu einer posttraumatischen Belastungsstörung führen, welche in den USA mit einer 6,8 %igen Prävalenz eine nicht selten auftretende Erkrankung ist. Personen, die an dieser Erkrankung leiden, haben ein traumatisches Ereignis erlitten und haben große Angst vor dem Wiedererleben dieses Ereignisses. Es wird versucht Trigger, die an das traumatische Ereignis erinnern, zu vermeiden. (78) Prädiktive Faktoren für ein posttraumatisches Belastungssyndrom nach einem anaphylaktischen Schock sind das weibliche Geschlecht, Depression und Angsterkrankungen, eine schwere Form der Anaphylaxie bzw. bereits erfolgter anaphylaktischer Schock. (78)

Bei 203 koreanischen PatientInnen wurde eine prospektive Studie in Bezug auf die psychische Belastung, die im Rahmen einer Anaphylaxie auftreten kann, durchgeführt. Die Erkrankten wiesen in der Notaufnahme oder stationär die Diagnose einer Anaphylaxie auf. Die Daten von 120 Frauen und 83 Männern wurden in Bezug auf demographische Merkmale (Alter, Geschlecht), Grunderkrankungen und psychischen Grundzustand dokumentiert. Sie füllten innerhalb von 10 - 102 Tagen nach erfolgtem anaphylaktischem Schock im Zuge von ambulanten Kontrollen einen Fragebogen mit 22 Fragen aus. Dabei wurden die Fragen an den Beck-Anxiety- und Beck-Depression-Score angepasst und die typischen Merkmale einer posttraumatischen Belastungsstörung (z.B. Vermeidungsverhalten, schlechte Träume) befragt. Zusammenfassend wurde gezeigt, dass PatientInnen mit einer anaphylaktischen Disposition ein höheres Risiko (41 %) für eine posttraumatische Belastungsstörung aufweisen, wobei nur 3 % an einer psychischen Grunderkrankung unabhängig von anaphylaktischen Ereignissen litten. (78)

Wichtig ist es, als Differentialdiagnose eine fiktive Störung in Betracht zu ziehen. Dieses Störungsmuster ist eine psychische Erkrankung, bei der in die Rolle von PatientInnen geschlüpft wird, die an körperlichen oder psychischen Symptomen leiden. In den USA wird die Prävalenz fiktiver Störungen auf rund 25 % geschätzt. In diesem Zusammenhang klagte beispielsweise eine Patientin über laryngeale Enge und das Gefühl anaphylaktisch zu reagieren, obwohl klinisch nichts zu detektieren war. Die junge Patientin litt zwar anamnestisch an 19 intubationspflichtigen Anaphylaxien und wies multiple psychische Komorbiditäten auf, jedoch waren die Atemwege in diesem speziellen Fall frei. Auch die Laborparameter waren negativ, was auf die Differentialdiagnose einer fiktiven Störung hindeutet. Ein anaphylaktischer Schock ist demnach ein traumatisches Ereignis, durch welches das Risiko, an einer fiktiven Störung zu leiden, erhöht wird. (79)

7. Ziele und Hypothesen

Ziel dieser Studie war es, PatientInnen einer allergologischen Versorgungseinheit, welche eine anaphylaktische Reaktion vom Soforttyp auf die COVID-19 Impfung und/oder auf Arzneimittel hatten, die teilweise gleiche Inhaltsstoffe wie die COVID-19 Impfstoffe beinhalten, genauer zu charakterisieren, um die etwaigen Auffälligkeiten/Beobachtungsergebnisse genauer untersuchen zu können. Dazu wurden die PatientInnen drei Gruppen unterschiedlich zugeordnet:

- 1) PatientInnen **mit** vorangegangenen Arzneimittelreaktionen, aber **ohne** HSR auf mindestens eine COVID-19 Teilimpfung (med ana+ impf ana-).
- 2) PatientInnen **mit** vorangegangenen Arzneimittelreaktionen **und** HSR auf mindestens eine COVID-19 Teilimpfung (med ana+ impf ana+).
- 3) PatientInnen **ohne** vorangegangene Arzneimittelreaktionen aber **mit** HSR auf mindestens eine COVID-19 Teilimpfung (med ana- impf ana+).

Es wurden dazu bereits vorhandene Daten von PatientInnen, die an der Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie Graz vorstellig waren (retrospektive Datenerfassung), ausgewertet (erhoben aus PatientInnenhistorie im MEDOCS) sowie zusätzliche Informationen mittels Fragebogen (prospektive Datenerfassung mittels Fragebogen) (siehe Anhang I) erhoben.

Der Fragebogen sollte dazu dienen, fehlende relevante Informationen von PatientInnen zu ergänzen und ein Follow-Up zu ermöglichen. Der Ablauf fand in aller Regel in der Form statt, dass die PatientInnen an die Klinik kamen, um abzuklären, ob sie auf den COVID-19 Impfstoff reagieren könnten, da sie vorangegangene Arzneimittelreaktionen vom Soforttyp auf Medikamente aufwiesen (z.B. Polysorbat 80 als Inhaltsstoff). Hauttests wurden durchgeführt und Empfehlungen für bestimmte Impfstoffe sowie Prämedikation (z.B. Antihistaminika) ausgesprochen.

Aus der PatientInnenhistorie alleine ist nicht abzulesen, ob sich PatientInnen danach gegen COVID-19 impfen ließen, mit welchem der verfügbaren Impfstoffe das geschah und ob sie eine HSR erlitten oder nicht. Diese prospektive Datenerfassung mittels Fragebogen war deshalb erforderlich, um etwaige Zusammenhänge und Auffälligkeiten genauer charakterisieren zu können.

Es wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- 1) Mehr Frauen als Männer erlitten eine HSR nach der COVID-19 Impfung.
- 2) Die PatientInnen befolgten die ärztliche Empfehlung und ließen sich nach dem Besuch an der Klinik (erneut) mit einem COVID-19 Impfstoff impfen und nahmen davor ein Antihistaminikum als Prämedikation ein.
- 3) Die Selbsteinschätzung der Gradeinteilung erlittener Anaphylaxien der PatientInnen entspricht der Gradeinteilung der ÄrztInnen.
- 4) PatientInnen mit vorangegangenen anaphylaktischen Arzneimittelreaktionen, vor allem gegen Medikamente mit PEG oder Polysorbat 80 als Inhaltstoffe, reagieren auch mit einer HSR auf eine COVID-19 Impfung.

- 5) Die Intensität der HSR auf Medikamente, welche PEG oder Polysorbat 80 enthalten, korreliert mit der Ausprägung der HSR auf eine COVID-19 Impfung in der med ana+ impf ana+ Gruppe.
- 6) PatientInnen, die eine HSR auf eine COVID-19 Impfung erlitten haben, reagieren häufig auch auf zusätzliche Auslöser, wie Lebensmittel, *Hymenoptere*ngift oder andere Medikamente.
- 7) Prämedikation mit Antihistaminika hilft, eine HSR auf die COVID-19 Impfung zu verhindern.
- 8) Die HSR auf die COVID-19 Impfung verursachte Angst vor einer erneuten Impfung.
- 9) Große Angst vor einer HSR durch die COVID-19 Impfung ist der Hauptgrund, um nicht mehr geimpft werden zu wollen.
- 10) Zuvor erhobene klinische Parameter (Tryptase, Gesamt-IgE, Intrakutantest, BAT) der PatientInnen deuten auf eine Sensibilisierung auf die COVID-19 Impfung hin.

8. Methodik

8.1 Datenerfassung und Auswertung

Mittels Fragebogen wurden Informationen eingeholt, die helfen sollten, die aufgestellten Hypothesen zu bestätigen oder zu widerlegen. Die Hintergründe bezüglich der gewählten Fragen im Fragebogen werden nachfolgend genauer dargestellt:

Das Geschlecht der StudienteilnehmerInnen wurde vor der ersten Frage im Fragebogen abgefragt und gab Aufschluss für Hypothese 1.

Die Fragen 1 - 6 des Fragebogens (siehe Anhang I) stehen im Kontext mit den Hypothesen 2 - 7. Durch die Beantwortung dieser fünf Fragen erfolgte die

Gruppeneinteilung in die drei anfangs erwähnten Gruppen med ana+ impf ana-, med ana+ impf ana+ und med ana- impf ana+. Die Antworten zum Fragebogen wurden mit der Anamnese aus dem Krankenhausdokumentationssystem MEDOCS abgeglichen, um sowohl zu überprüfen, ob sich die PatientInnen nach dem Aufenthalt an der Klinik impfen ließen und die Empfehlung der Prämedikation befolgten (Hypothese 2), als auch um die selbst empfundene immunologische Reaktionsstärke mit der Gradeinteilung der behandelnden ÄrztInnen abzugleichen (Hypothese 3). Für die Gradeinteilung der HSR wurde eine Symptomtabelle mit einer Erklärung beigefügt, welche den StudienteilnehmerInnen helfen sollte, die Intensität ihrer Reaktionen zu definieren. Die Klärung der Ausprägung von Arzneimittelreaktionen, sowie die Bewertung der COVID-19 Impfreaktion (Gradeinteilung nach Ring und Messmer, siehe Abbildung 1) wurde verwendet, um eine Korrelationsanalyse durchführen zu können (Hypothese 5). In Frage 3 wurden andere Auslöser abgefragt (Hypothese 6). Die Antworten zu den Fragen 4 - 6 sollten Aufschluss geben, ob es (trotz Prämedikation mit Antihistaminika) zu einer HSR nach einer oder mehreren COVID-19 Teilimpfung(en) gekommen ist (Hypothese 7). Nachdem es sich um PatientInnen handelt, die aufgrund von anaphylaktischen Reaktionen behandelt wurden und ihnen empfohlen wurde, ein Antihistaminikum vor zukünftigen COVID-19 Impfung(en) einzunehmen, wurde davon ausgegangen, dass die PatientInnen den Begriff ‚Antihistaminikum‘ kennen.

Die Fragen 7 - 10 beziehen sich auf die Angst und Skepsis hinsichtlich der COVID-19 Impfungen, Angst seit einer aufgetretenen HSR auf eine COVID-19 Teilimpfung sowie generelle Angst, um Informationen zu den Hypothesen 8 und 9 zu sammeln.

Die zuvor erhobenen klinischen Parameter (Intrakutantest und/oder BAT mit PEG 2000, Polysorbat 80 und Impfstoffen als Stimuli, Gesamt-IgE, Tryptase), wurden, falls vorhanden, aus MEDOCS entnommen, und zusammengefasst (Hypothese 10).

Das Fragenfeld 11 bot den PatientInnen Raum für Kommentare zu gestellten Fragen und freien Antworten zum Thema unserer Studie. Die dort gesammelten Informationen wurden, wenn im Kontext plausibel, für die Hypothese 9 herangezogen.

Die Daten zur Krankengeschichte und durchgeführten diagnostischen Maßnahmen sowie Geschlecht und Alter wurden über das Krankenhausdokumentationssystem MEDOCS bzw. angelegte Ambulanzkarten erhoben. Die Daten wurden retrospektiv von Dr.ⁱⁿ Andrada-Renata Dan und Andrea Teufelberger, PhD aus dem Krankenhausdokumentationssystem MEDOCS entnommen und beinhalten: Name, Geburtsdatum, Adresse und Telefonnummer (um die PatientInnen zu kontaktieren und den Fragebogen zu versenden), Geschlecht, Tryptasewerte, IgE-Werte, bereits durchgeführte allergische Testungen (Skin-Prick-Tests, Intrakutantests, BAT) und Angaben zu allergologisch relevanten Vorerkrankungen/Vorgeschichten bzw. Diagnosen (siehe Hypothese 10).

8.2 Methodischer Hintergrund und Ablauf

Es handelt sich bei der vorgelegten Diplomarbeit um eine explorative Studie mit prospektiver Datenerhebung mithilfe eines Fragebogens und retrospektiver Datenerfassung aus dem Krankenhausdokumentationssystem MEDOCS der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie des LKH-Univ. Klinikums Graz. bezogen auf ein retrospektives PatientInnenkollektiv.

Die Studie mit dem Titel „Anaphylaktische Reaktionen auf die COVID-19 Impfung“ wurde am 16.09.2022 (34-467 ex 21/22) von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Das untersuchte PatientInnenkollektiv inkludierte alle PatientInnen, die bereits anamnestisch erhoben auf die COVID-19 Impfung mit einer HSR reagiert hatten und sich deshalb an der dermatologischen Allergieambulanz des Klinikums testen und beraten ließen. Es umfasste aber auch PatientInnen, die bereits auf diverse Medikamente (Kontrastmittel, Makrogol etc.) anaphylaktisch reagiert hatten und deshalb vor einer geplanten COVID-19 Impfung von einer Beratung Gebrauch machen wollten und sich deshalb einer Testung unterzogen, um die Frage zu klären, ob ein erhöhtes Risiko für eine weitere HSR bei der COVID-19 Impfung besteht.

Daraufhin wurden aus dem vorhandenen PatientInnenkollektiv, das insgesamt 78 PatientInnen inkludierte, jene 52 PatientInnen ausgewählt, die auf unterschiedliche

Pharmaka oder die COVID-19 Impfung anaphylaktisch in Form einer HSR vom Soforttyp mit mindestens Grad 2 reagierten (siehe Abbildung 1). Zudem wurden auch PatientInnen inkludiert, welche sich vor der geplanten COVID-19 Impfung auf Inhaltstoffe der Impfstoffe testen ließen. Nach Genehmigung durch die Ethikkommission wurden die ausgewählten PatientInnen persönlich telefonisch kontaktiert. Bei diesem Telefonat wurden sie befragt, ob Interesse besteht, an dieser Studie teilzunehmen. Über den Datenschutz, den genauen Zweck und den Status der Untersuchungsführenden als Diplomandin wurde ebenso informiert. Es bestand die Möglichkeit eines Rückrufes. Von allen telefonisch kontaktierten PatientInnen (n = 52) erklärten sich 50 Personen dazu bereit, den Fragebogen und die Einverständniserklärung per Post geschickt zu erhalten sowie diese ausgefüllt und unterschrieben in einem vorfrankierten Kuvert zu retournieren.

Am 23.09.2022 wurde an alle 50 InteressentInnen per Post der Fragebogen mit der Einverständniserklärung und bereits frankiertem Kuvert zur Rücksendung per Post verschickt. Insgesamt retournierten 38 PatientInnen den Fragebogen und die Einverständniserklärung, wovon zwei StudienteilnehmerInnen exkludiert werden mussten. Eine Patientin gab Übelkeit als einziges Symptom nach der COVID-19-Impfung an, welche auf ihre damals bestehende Schwangerschaft hätte zurückgeführt werden können. Aufgrund dieses Umstandes ist das Vorliegen einer anaphylaktischen Reaktion eher unwahrscheinlich. Die zweite Probandin gab an, auf ein Medikament mit dem Allergietyp Grad 4 reagiert zu haben, obwohl in MEDOCS vermerkt worden war, dass sie auf das betreffende Pharmakon nicht reagiert hat und dieses nur abgesetzt haben wollte. Somit war die Glaubwürdigkeit der Angaben (sie habe auf die COVID-19 Impfung mit Grad 4 reagiert) nicht gegeben. Dadurch ergibt sich eine Gesamtzahl von 36 StudienteilnehmerInnen, deren Daten in den darauffolgenden Monaten ausgewertet wurden. Die Literaturrecherche, die den Zeitraum von 1977 bis 2020 abdeckte, erfolgte vorwiegend mit Nutzung der Datenbank der National Library of Medicine. Die meisten Volltexte waren frei zugänglich oder über die Universitätsbibliothek der Medizinische Universität Graz erhältlich. Es wurden mehrheitlich relevante Arbeiten aus der englischsprachigen Literatur gewählt, einzelne Arbeiten wurden aus dem deutschsprachigen Raum verwendet.

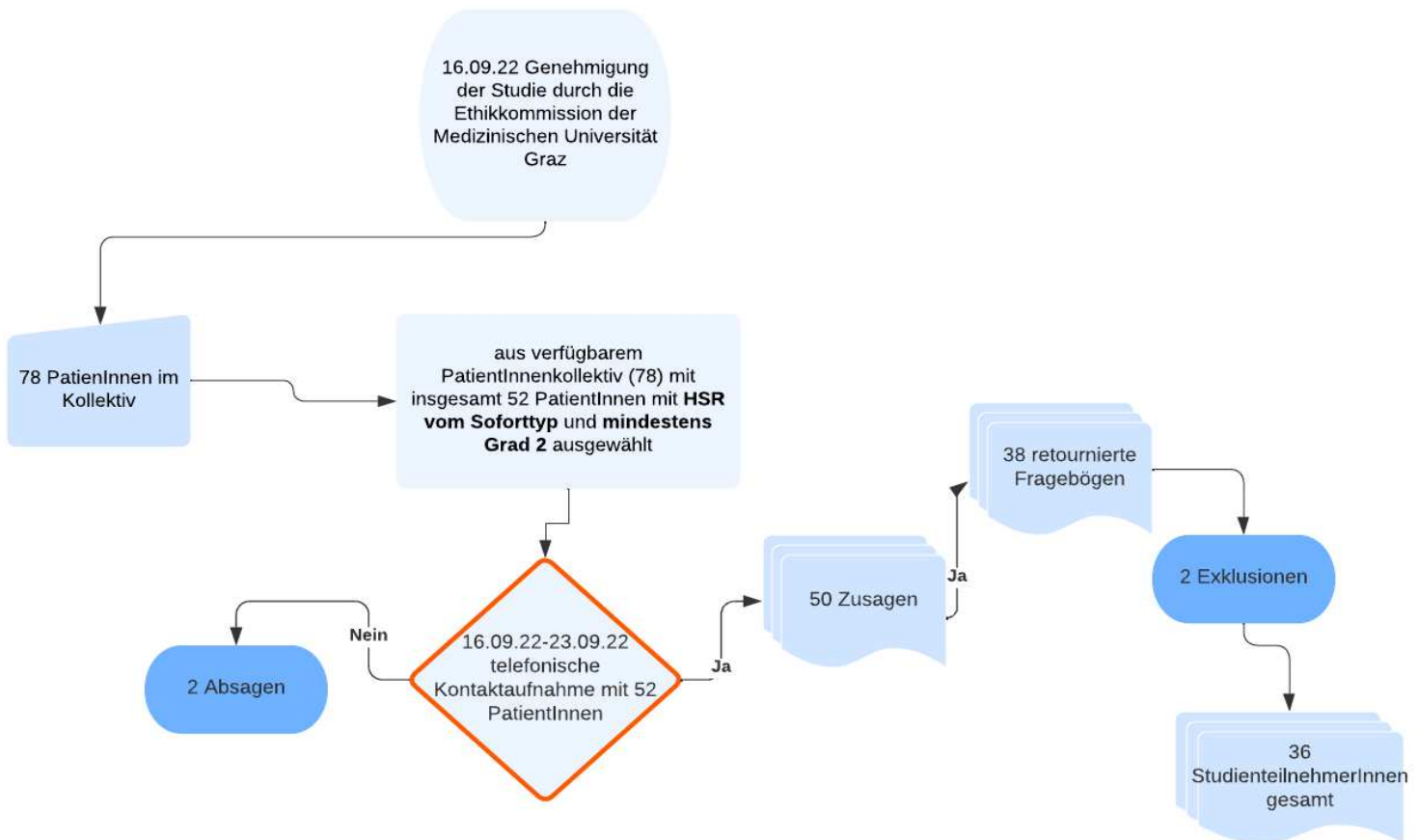


Abbildung 11: Flow Chart zur Methodik

Diese Übersicht zeigt das chronologische Vorgehen im Rahmen der Studie von der Einreichung des Ethikantrages bis zum Start der Studie (eigene Darstellung).

8.3 Ein und Ausschlusskriterien

8.3.1 Einschlusskriterien

Alter von mindestens 18 Jahren, mindestens eine anamnestisch erhobene anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion vom Soforttyp auf Arzneimittel und/oder einen COVID-19 Impfstoff (mindestens als Grad 2 eingestuft nach den Kriterien von Ring und Messmer (Grad 1-4; Abb. 1) und Einwilligungserklärung unterschrieben.

8.3.2 Ausschlusskriterien

Nicht persönlich einwilligungsfähige Personen, schlechter allgemeiner Gesundheitszustand, Minderjährigkeit und keine Einwilligungserklärung unterschrieben.

8.4 Fallzahlplanung

Da seitens der Untersuchergruppe noch keine Erfahrungswerte zu dieser Fragestellung vorlagen und mehrere Parameter pro Gruppe gemessen und miteinander verglichen werden sollten, war es unmöglich, eine ideale Fallzahl im Voraus zu bestimmen. Prinzipiell war geplant, alle PatientInnen, die an die Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie des LKH-Univ. Klinikums Graz kamen und die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, zu befragen, ob sie an der Studie teilnehmen wollen. Das waren ursprünglich 78 Personen. Wie viele dann zu welcher der drei Gruppen gehörten, konnte *a priori* nicht vorhergesagt werden, da von PatientInnen mit Arzneimittelreaktionen noch nicht bekannt war, wie sie nach ihrer Terminvergabe auf die COVID-19 Impfung reagieren werden. Ebenso ließ sich nicht vorhersagen, wie viele Personen schließlich teilnehmen und den Fragebogen ausfüllen wollen. Daher wurde vorerst eine Gesamtzahl von 70 TeilnehmerInnen geplant. Letztlich konnten aus den bereits beschriebenen Gründen 36 StudienteilnehmerInnen inkludiert werden.

8.5 Statistik

Alle Daten kamen mit GraphPad-Prism zur Auswertung und Darstellung; allerdings wurde aufgrund der geringen Teilnehmerzahlen (minimal $n=3$, maximal $n=18$) der einzelnen Gruppennzahlen und der offensichtlich erwartbaren geringen Unterschiede kein statistischer Test angewandt.

8.6 Datenschutz

Alle PatientInnen wurden mit einer fortlaufenden Nummer kodiert und dadurch pseudonymisiert. Die Auswertung der Untersuchungsdaten wurde ausschließlich unter Verwendung der entsprechenden Kodierung in Papierform oder auf einem Computer mit Zugriffsbeschränkung gespeichert und analysiert. Daten in

Papierform wurden ausschließlich in Räumen mit Zugangsbeschränkung gelagert. Nur autorisierte Personen hatten Zugriff auf die Originaldaten und waren zum Stillschweigen verpflichtet.

9. Ergebnisse

Die angeführten Daten in den folgenden Graphiken stammen von den ausgewerteten Fragebögen der eigenen Untersuchungskohorte mit insgesamt 36 StudienteilnehmerInnen und wurden je nach Gruppe zugeteilt (männlich und weiblich gesamt) und mit Hilfe von Graph-Pad Prism bzw. Excel ausgewertet.

9.1 Allgemeines, Selbsteinschätzung und Prämedikation

9.1.1 Altersverteilung und Geschlechtsverteilung

Die Altersspanne der StudienteilnehmerInnen liegt zwischen 20 und 70 Jahren und die Altersverteilung zwischen den Gruppen ist ausgewogen (Abbildung 12A). Über 90 % der StudienteilnehmerInnen sind weiblich (Abbildung 12B). Auch von den 52 ursprünglich ausgewählten PatientInnen waren insgesamt 48 Patientinnen weiblich.

9.1.2 Anteil der PatientInnen, die sich nach Konsolidierung an der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie am LKH-Univ. Klinikum Graz (erneut) impfen ließen

Die drei Patientinnen der Gruppe med ana+ impf ana- ließen sich auch trotz Konsolidierung nie impfen (Abbildung 12C und D). Die Mehrheit (zirka 70 %) der Gruppen med ana+ impf ana+ und med ana- impf ana+ ließen sich nach dem Besuch am Klinikum zum ersten Mal oder erneut impfen (Abb. 12D).

9.1.3 Selbsteinschätzung im Vergleich zur Fremdeinschätzung in Graden

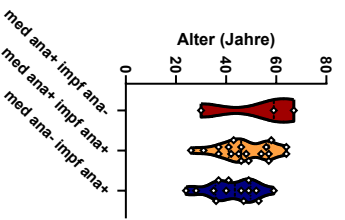
Auffällig ist, dass PatientInnen (Gruppen med ana+ impf ana+ und med ana- impf ana) bezüglich des Schweregrades (Ring und Messmer) der HSR selbst

schwerwiegender einstufen als die ÄrztInnen es taten, wobei die Einstufungen grundsätzlich ähnlich erscheinen (Abbildung 12E). Vier PatientInnen der Gruppe med ana- impf ana+ schätzten ihre erlittene Reaktion in Bezug auf den Schweregrad selbst schwerwiegender ein als ÄrztInnen dies bewerteten, während vier PatientInnen der med ana+ impf ana+ Gruppe ihre Reaktionen einem niedrigeren Grad ihrer Impfreaktion zuordneten als diese laut ärztlicher Bewertung vorlag (Abbildung 12E).

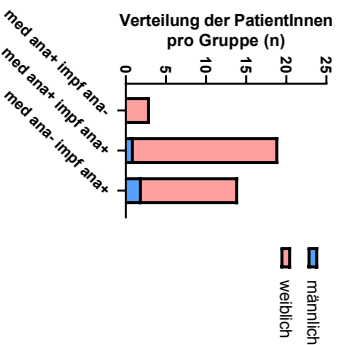
9.1.4 Prämedikation/Antihistaminikum

Nur ein kleiner Anteil (unter 20 %) der PatientInnen der Gruppe med ana+ impf ana+ nahm vor der COVID-19-Impfung bereits vor Konsolidierung an der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie Graz eine Prämedikation ein (Abbildung 12F). Nach der Konsolidierung nahm mehr als die Hälfte der PatientInnen, die sich erneut impfen ließen, eine Prämedikation zu sich (Abbildung 12G). Der Großteil der Gruppe med ana- und impf ana+ nahm sogar wissentlich ein Antihistaminikum ein (Abbildung 12H). Von der Gruppe med ana+ und impf ana+ erfolgte in etwa 50 % der PatientInnen eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum (Abbildung 12H). Es wird ersichtlich, dass die Einnahme von einem Antihistaminikum vor der Impfung bei einigen PatientInnen den Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion mildert, aber dennoch eine Anaphylaxie nicht in allen Fällen verhindert werden kann (Abbildung 12I und J). Allerdings konnte der Schweregrad der HSR in dieser Kohorte durch ein Antihistaminikum verringert werden, denn nach dessen Einnahme wurde keine HSR mit einer Einstufung von über 2 verzeichnet (Abbildung 12J).

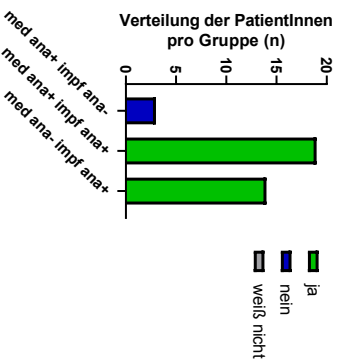
A Altersverteilung pro Gruppe



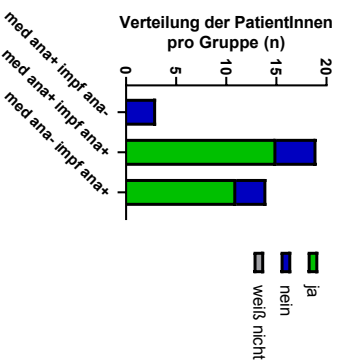
B Geschlechtsverteilung pro Gruppe



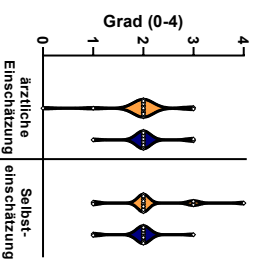
C Jemals gegen COVID-19 geimpft



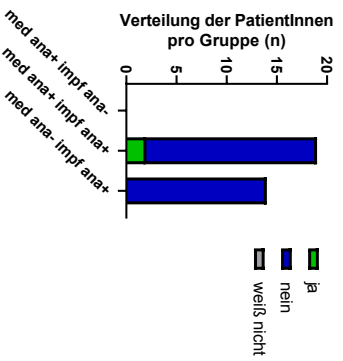
D Nach Klinikbesuch mit Beratungsgespräch gegen COVID-19 geimpft



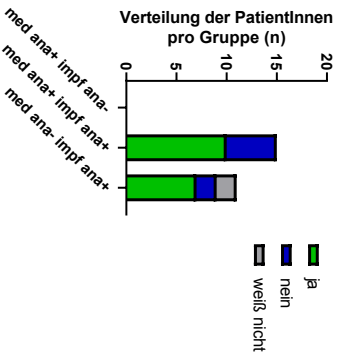
E Stärke der HSR auf die COVID-19 Impfung: ärztliche Einschätzung vs. Selbstinschätzung



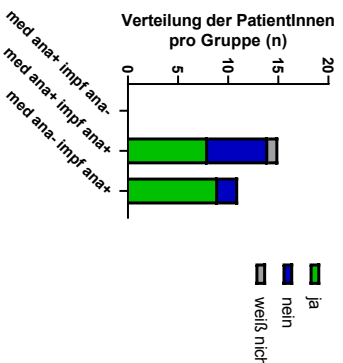
F Prämedikation für die COVID-19 Impfung vor Klinikbesuch und Beratungsgespräch



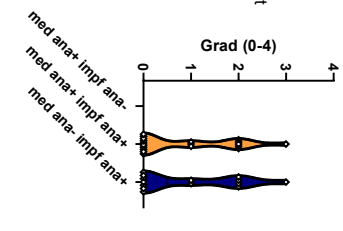
G Prämedikation für die COVID-19 Impfung nach Klinikbesuch und Beratungsgespräch



H AH als Prämedikation für die COVID-19 Impfung nach Klinikbesuch und Beratungsgespräch



I HSR auf die COVID-19 Impfung nach Klinikbesuch und Beratungsgespräch (Selbstinschätzung)



J HSR auf die COVID-19 Impfung mit Prämedikation (Selbstinschätzung)

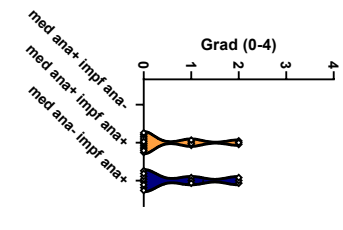


Abbildung 12: Allgemeines, Selbstinschätzung und Prämedikation

A) Alter, B), Geschlecht, C) Jemals gegen COVID-19 geimpft, D) Gegen COVID-19 Impfung nach Konsolidierung, E) Selbstinschätzung vs. Fremdeinschätzung, F) Prämedikation vor COVID-19 Impfung vor Konsolidierung, G) Prämedikation vor COVID-19 Impfung nach Konsolidierung, H) Antihistaminika vor COVID-19 Impfung nach Konsolidierung, I) COVID-19 Impfreaktion nach Konsolidierung, J) COVID-19 Impfreaktion mit Prämedikation

9.2 Vorangegangene anaphylaktische Arzneimittelreaktionen

9.2.1 Koloskopie, Makrogol (PEG) und Anaphylaxie

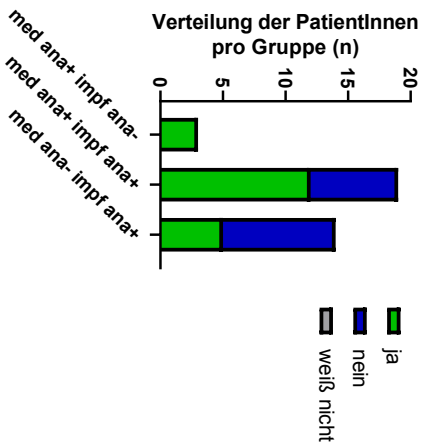
Von allen StudienteilnehmerInnen wurden in etwa die Hälfte schon einmal einer Koloskopie unterzogen, wovon zirka die Hälfte wissentlich Makrogol (andere Bezeichnung für PEG) einnahm; ein kleiner Teil der Befragten konnte keine Angaben mehr machen (Abbildung 13A und B).

Die Mehrheit der PatientInnen der Gruppen med ana+ impf ana- und med ana+ impf ana+ hatte bereits einmal eine Koloskopie (Abbildung 13A). Nur ein Drittel der Gruppe med ana+ impf ana+ wurde schon einmal kolonoskopiert (Abbildung 13A). Alle PatientInnen der Gruppe med ana+ impf ana- hatten anamnestisch bereits eine Koloskopie, wovon eine Person wissentlich Makrogol einnahm (Abbildung 13A und B) und mit Grad 3 anaphylaktisch auf Makrogol reagierte (Abbildung 13C). Von der Gruppe med ana+/impf ana+ reagierte ein kleiner Teil mit einer HSR Grad 2 auf Makrogol (Abbildung 13C).

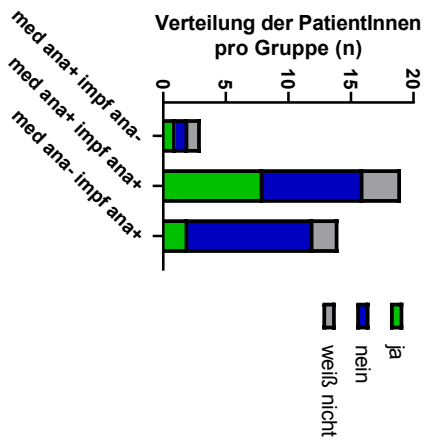
9.2.2 Kontrastmittel und Anaphylaxie

Der Großteil aller StudienteilnehmerInnen (alle drei der Gruppe med ana+ impf ana- und die Mehrzahl der Gruppe med ana+ impf ana+) hatte bereits eine Untersuchung mit Kontrastmitteln, wobei der Schweregrad der immunologischen Reaktion jener PatientInnen, die auf Kontrastmittel reagierten, nicht mit dem Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion auf die COVID-19-Impfung korreliert (Abb. 13D, E und F).

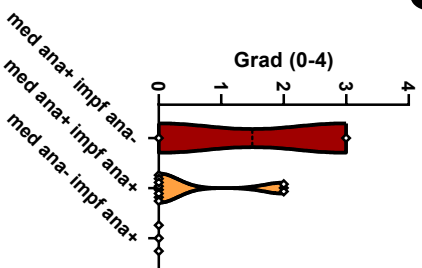
A Jemals eine Koloskopie gehabt



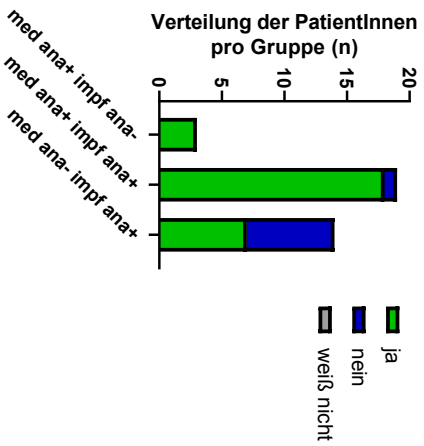
B Jemals Makrogol eingenommen



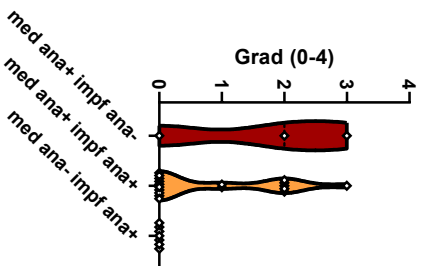
C HSR auf Makrogol



D Jemals Röntgenkontrastmittel bekommen



E HSR auf Röntgenkontrastmittel



F Korrelation der HSR auf Röntgenkontrastmittel vs. HSR auf die COVID-19 Impfung aller Geimpfter

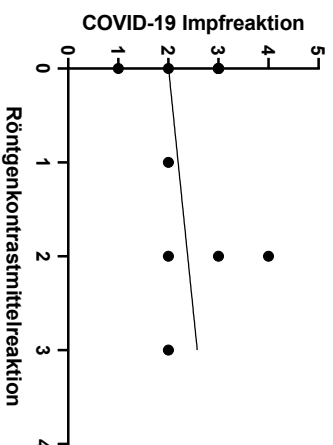


Abbildung 13: Vorangegangene anaphylaktische Arzneimittelreaktionen
 A) jemals eine Koloskopie gemacht, B) jemals Makrogol eingenommen, C) HSR auf Makrogol, D) jemals Kontrastmittel eingenommen, E) HSR auf Kontrastmittel, F) Korrelation des Schweregrads der anaphylaktischen Reaktion auf die COVID-19 Impfung

9.3 Anaphylaxie durch andere Auslöser

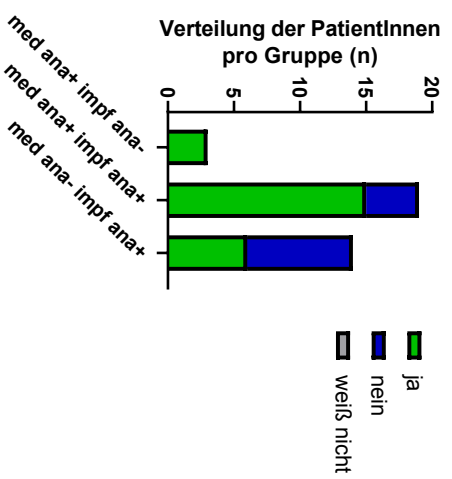
9.3.1 Anaphylaktische Reaktionen auf andere Trigger (unabhängig von Makrogol und Kontrastmittel)

Der Großteil aller StudienteilnehmerInnen hatte gesamt gesehen schon einmal eine anaphylaktische Reaktion (unabhängig von Makrogol und Kontrastmitteln) auf andere Auslöser wie beispielsweise Hymenopterenangriff, Lebensmittel beziehungsweise andere Pharmaka (Abbildung 14A). Jedoch stammten weniger als die Hälfte der Personen, die anaphylaktisch reagierten, aus der Gruppe med ana+ impf ana+ (Abbildung 14A). Davon reagierten 16 PatientInnen bereits mit Grad 2 und 11 PatientInnen sogar mit Grad 3 auf Auslöser wie Hymenopterenangriff, Lebensmittel beziehungsweise Medikamente (Abb. 14B).

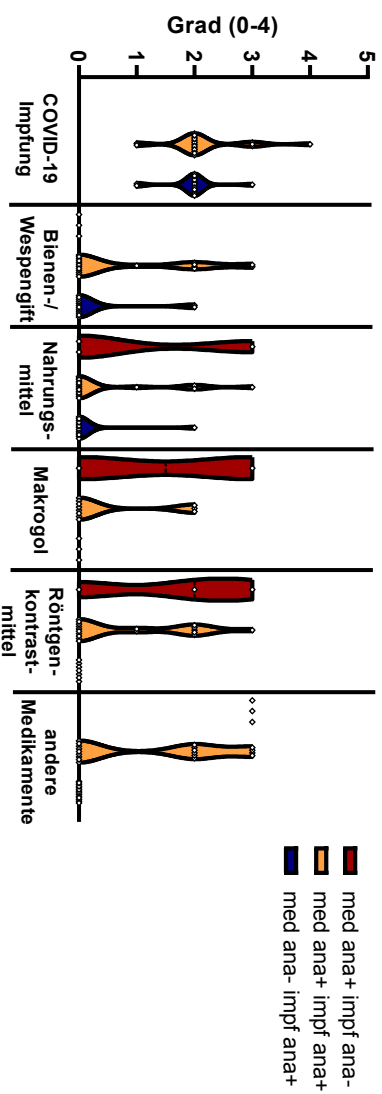
9.3.2 Spider Diagramme

In der Gruppe med ana+ impf ana+ haben sehr viele PatientInnen auf mehrere auslösende Faktoren reagiert (Abbildung 14D). Im Vergleich dazu haben in der Gruppe med ana- impf ana+ einige PatientInnen zusätzlich anaphylaktisch auf Bienen- und Wespengift reagiert, und ein Studienteilnehmer dieser Gruppe auf Lebensmittel (Abb. 14E). Die drei PatientInnen der Gruppe med ana+ impf ana- haben auf Makrogol, Kontrastmittel und diverse andere Medikamente immunologisch reagiert (Abbildung 14C). In dieser Gruppe hat jedoch niemand auf Bienen oder Wespengift anaphylaktisch reagiert.

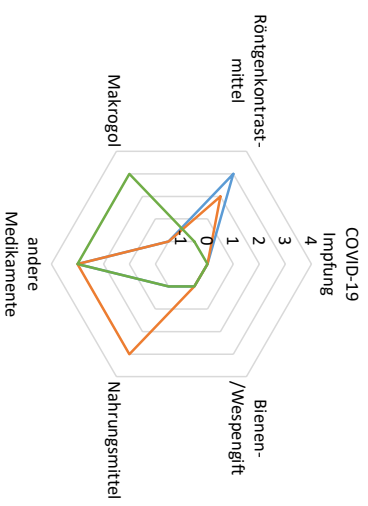
A HSR auf weitere Auslöser außer Makrogol, Röntgenkontrastmittel und/oder COVID-19 Impfung



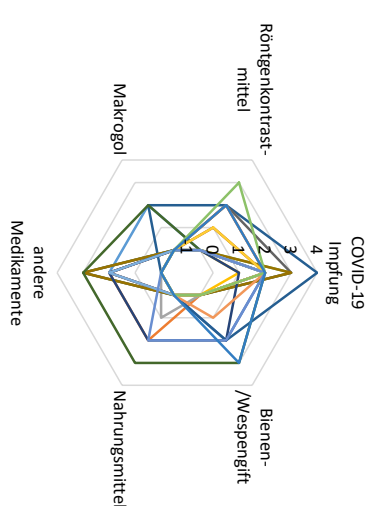
B HSR Auslöser



C med ana+ impf ana- n=3



D med ana+ impf ana+ n=19



E med ana- impf ana+ n=14

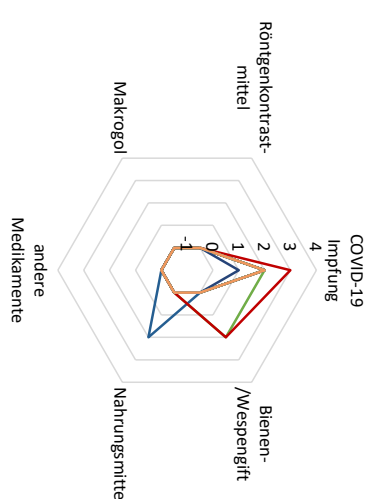


Abbildung 14: Anaphylaxie durch andere Auslöser (A-E) A) jemals eine anaphylaktische Reaktion auf andere Auslöser, B) HSR-auslösende Faktoren aufgelistet, C) Spider Diagramm der Gruppe med ana+ impf ana-, D) Spider Diagramm der Gruppe med ana+ impf ana+, E) Spider Diagramm der Gruppe med ana- impf ana+

9.4 Angst in Bezug auf Anaphylaxie und erneute Impfbereitschaft

9.4.1 Angst und Anaphylaxie

Die Mehrheit der StudienteilnehmerInnen hatte generell keine Angst vor einer anaphylaktischen Reaktion in Bezug auf eine Impfung oder Medikamenteneinnahme (Abbildung 15A). Alle Personen der Gruppe med ana+ impf ana- hatten jedoch Angst vor der ersten COVID-19 Impfung (Abbildung 15B). Weniger als die Hälfte der Gruppe med ana+ impf ana+ hatten vor der ersten COVID-19 Impfung Angst und nahezu niemand aus der Gruppe med ana- impf ana+ (Abb. 15B). Nur ein kleiner Anteil der PatientInnen die Angst hatten, empfanden sogar große Angst (Abbildung 15C). Es ist ersichtlich, dass der Großteil der geimpften PatientInnen seit der COVID-19 Impfung Angst vor einer weiteren anaphylaktischen Reaktion auf Medikamente/Impfungen hat, wovon ein kleiner Anteil sogar große Angst empfindet (Abb. 15D+E).

9.4.2 Anteil an PatientInnen, die sich in Zukunft mit einer COVID-19 Impfung impfen lassen wollen/nicht wollen, und diesbezügliche Begründungen

Die absolute Mehrheit aller StudienteilnehmerInnen möchte sich in Zukunft nicht erneut einer COVID-19 Impfung unterziehen (Abbildung 15F, Tabelle 2). Aus der Gruppe med ana+ impf ana- haben zwei ProbandInnen vor, sich in Zukunft nicht mit einem COVID-19 Impfstoff impfen zu lassen, und eine Person hat sich noch nicht entschieden. Die häufigste Begründung von den PatientInnen, die bereits mindestens einmal geimpft wurden, ist die Nutzen-Risiko-Abwägung, wobei hierbei nach ihrer Abwägung die Risiken überwiegen. Einige PatientInnen gaben an immer noch an Folgesymptomen der anaphylaktischen Impfreaktion zu leiden, und verneinen deshalb eine weitere Impfung. Ein kleiner Teil wollte die Verweigerung hinsichtlich einer erneuten Impfung nicht begründen (Abbildung 15G).

Die häufigste Begründung, die für eine weitere Impfung spricht, ist, dass die Vorteile die Risiken überwiegen, und zudem im Falle einer erneuten anaphylaktischen Reaktion rasch gehandelt werden kann (Abbildung 15G). Die Tabelle 2 zeigt

deutlich, dass die meisten PatientInnen sich nicht mehr impfen lassen wollen und sie gleichzeitig Angst vor einer HSR auf die COVID-19 Impfung haben.

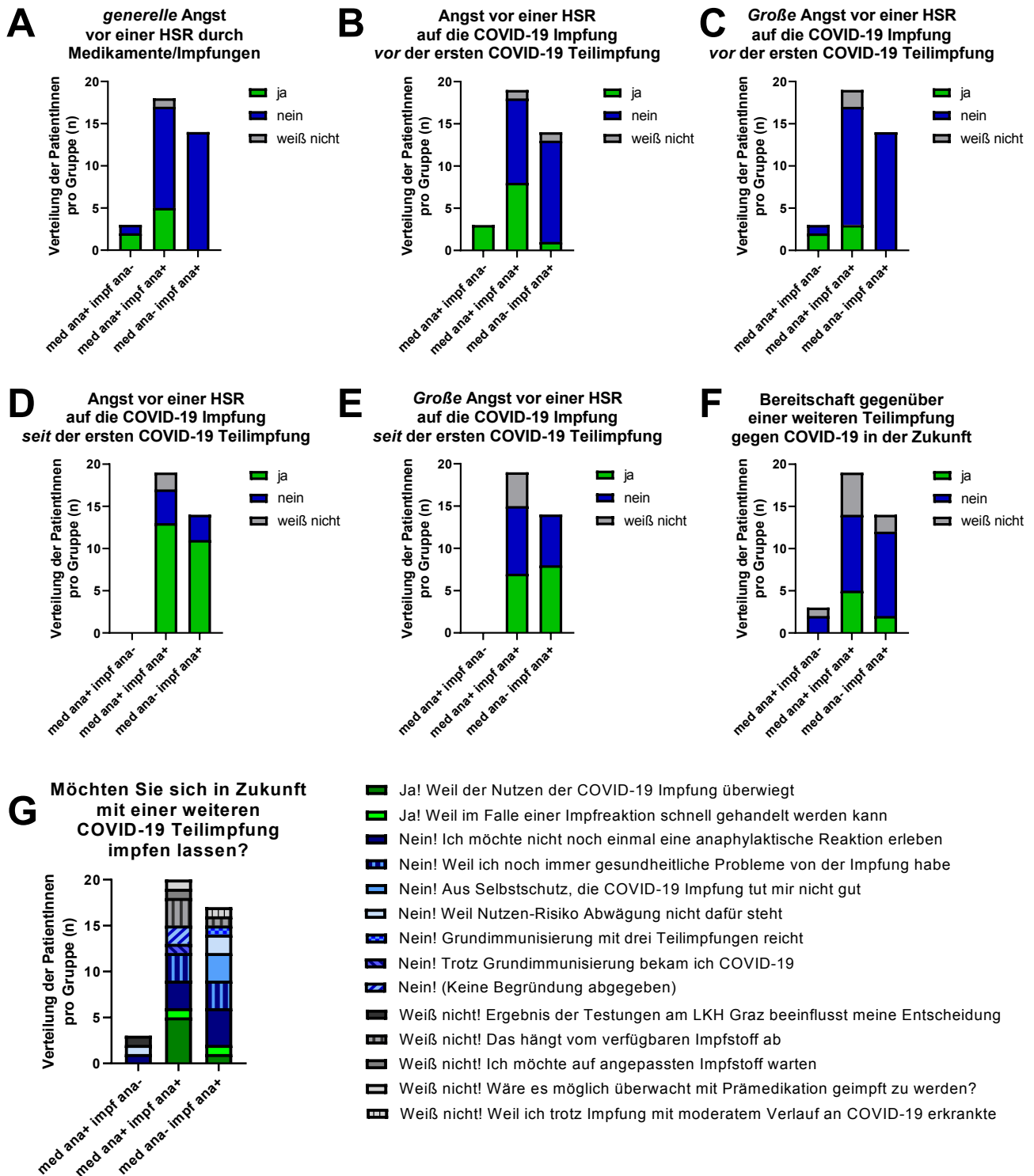


Abbildung 15: Angst in Bezug auf Anaphylaxie und erneute Impfbereitschaft

A) Generelle Angst vor Anaphylaxie nach Medikamenteneinnahme und Impfungen, B) Angst vor erfolgter COVID-19 Impfung, C) große Angst vor erfolgter COVID-19 Impfung, D) Angst vor einer Anaphylaxie auf

Medikamente/Impfungen Seit der COVID-19 Impfung, E) große Angst vor einer Anaphylaxie auf Medikamente/Impfungen seit der COVID-19 Impfung, F) Impfbereitschaft für eine erneute COVID-19 Impfung, G) Begründungen für/gegen eine erneute COVID-19 Impfung

Tabelle 2: Angst und erneute Impfung:

Übersichtstabelle zur Gesamtpopulation die Angst (auch große Angst) angegeben hat. Es ist deutlich erkennbar, dass die Mehrheit Angst verspürt, und sich deshalb auch nicht erneut impfen lassen will.

		Ich will mich in Zukunft gegen COVID-19 impfen lassen		
		ja	nein	weiß nicht
Ich habe Angst vor einer HSR auf die COVID-19 Impfung	ja	1	14	3
	nein	5	6	3
	weiß nicht	1	1	2

9.5 Erhobene klinische Parameter

Bei insgesamt 17 PatientInnen wurde die Tryptase und bei neun PatientInnen das Gesamt-IgE bestimmt. Da die Datenanlage unvollständig ist, werden die Messergebnisse an dieser Stelle nicht angezeigt, aber die gemessenen Tryptase- und Gesamt-IgE-Werte lagen allesamt im Normbereich. Zudem wurde bei insgesamt acht PatientInnen ein BAT durchgeführt, welcher bei keiner der ProbandInnen positiv war.

Bei allen PatientInnen erfolgte ein Intrakutantest mit PEG 2000/4000 (eventuell zusätzlich mit PEG 200 oder Polysorbat 80) durchgeführt welcher bei allen StudienteilnehmerInnen bis auf zwei Personen negativ ausfiel. Zudem wurde bei allen PatientInnen ein Prick-Test mit PEG 2000 (bzw. Polysorbat 80) durchgeführt, welcher ebenfalls bei den zwei selben PatientInnen positiv ausfiel. Zusätzlich wurde bei der Mehrheit der PatientInnen ein Prick-Test mit dem Impfstoff (Comirnaty

Covid-19-mRNA-Vaccine, Pfizer BioNTech) ausgeführt, welcher bei denselben zwei StudienteilnehmerInnen, die auch bei den anderen Hauttests positiv reagierten, ebenfalls positiv ausfiel. Bei allen anderen PatientInnen kam es zu einem negativen Testergebnis. Diese PatientInnen sind jeweils aus den Gruppen med ana+ impf ana- und med ana+ impf ana+ zuzuordnen.

Bei insgesamt 12 PatientInnen wurden Komorbiditäten wie beispielsweise Asthma bronchiale, Pollen-/Tierhaarallergie, Histaminintoleranz, chronische Urtikaria und rheumatoide Arthritis erhoben.

10. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, PatientInnen der allergologischen Abteilung der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz, bei welchen eine anaphylaktische Reaktion vom Soforttyp auf die COVID-19-Impfung und/oder auf Arzneimittel aufgetreten war, die teilweise die gleichen Inhaltsstoffe wie die COVID-19 Impfstoffe beinhalten, genauer zu charakterisieren, um etwaige Auffälligkeiten/Beobachtungsergebnisse mithilfe der aufgestellten Hypothesen genauer untersuchen zu können.

Hypothese 1: „Mehr Frauen als Männer erlitten eine HSR nach der COVID-19 Impfung.“

Diese Hypothese konnte durch die Studie bestätigt werden, denn insgesamt 36 der an der Untersuchung beteiligten Personen (über 90 %) sind weiblich (Abbildung 12B). Diese geschlechtsspezifische Mengenverteilung findet sich auch in der Literatur bestätigt. (29)

Hypothese 2: „Die PatientInnen befolgten die ärztliche Empfehlung, und ließen sich nach dem Besuch an der Klinik (erneut) mit einem COVID-19 Impfstoff impfen und nahmen davor ein Antihistaminikum als Prämedikation ein.“

Die Mehrheit der bereits geimpften PatientInnen ließ sich nach einer Konsolidierung erneut impfen. Dabei nahm mehr als die Hälfte der PatientInnen, die sich erneut impfen ließen, eine Prämedikation ein (Abbildung 12G). Bemerkenswert ist, dass dennoch einige PatientInnen trotz ausdrücklicher Empfehlung kein

Antihistaminikum vor einer erneuten Impfung einnehmen. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Compliance der PatientInnen nicht bei 100 % liegt, aber der ärztliche Rat von der Mehrheit angenommen wurde. Somit lässt sich festhalten, dass (erwartungsgemäß) die Hypothese 2 mehrheitlich bestätigt wurde. Dass sich der Großteil der PatientInnen der Gruppen med ana+ impf ana+ und med ana- impf ana+ erneut impfen ließ, könnte daran liegen, dass nach der Allergietestung an der Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie Graz der Großteil der Allergietestungen auf den Impfstoff und PEG im Skin-Prick-Test negativ ausfiel. Dennoch reagierten einige der PatientInnen erneut anaphylaktisch. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Allergietests zwar bei manchen Fragestellungen hilfreich sein können, aber bei dieser speziellen Fragestellung nicht ausreichend aussagekräftig waren. (38) Das kann ein falsches Gefühl der Sicherheit vermitteln. Daher ist es wichtig, die Anaphylaxie als Gesamtbild global zu betrachten und zusätzlich das klinische Erscheinungsbild, die Anamnese und den psychischen Status in das Impfmanagement miteinzubeziehen. (38)

Hypothese 3: „Die Selbsteinschätzung der Gradeinteilung erlittener Anaphylaxien der PatientInnen entspricht der Gradeinteilung der ÄrztInnen“

Dieses Ergebnis ist auffällig, und geht vermutlich mit der Angst vor einer Anaphylaxie einher. Die PatientInnen, die zuvor noch nicht auf Medikamente reagiert hatten, empfanden die Symptomatik subjektiv schlimmer, als die die eine ähnliche Reaktion schon vor der COVID-19 Impfung durchgemacht hatten (Abbildung 12E). Manche haben sogar generell Angst vor Impfungen und der Medikamenteneinnahme (Abbildung 15A). Dieses Ergebnis bestätigt die Erkenntnis, dass ein bereits erlittener anaphylaktischer Schock zur Furcht und Angst vor einem erneut auftretenden anaphylaktischen Ereignis führen kann. (73) Somit konnte diese Hypothese teilweise bestätigt werden.

Hypothese 4: „PatientInnen mit vorangegangenen anaphylaktischen Arzneimittelreaktionen, vor allem gegen Medikamente mit PEG oder Polysorbat 80 als Inhaltstoffe, reagieren auch mit einer HSR auf eine COVID-19 Impfung.“

Der Großteil aller StudienteilnehmerInnen hatte zwar eine Untersuchung mit einem PEG haltigen Medikament (Kontrastmittel oder Makrogol), worauf auch einige PatientInnen reagierten, dennoch lässt sich diese Fragestellung durch die eigenen

Ergebnisse nicht beantworten, weil diejenigen, die nicht auf die Impfung reagierten, sich nicht impfen ließen. Daher ist unbekannt, ob sie reagieren würden oder nicht. Es gibt dennoch Hinweise darauf, dass ein Zusammenhang besteht, denn alle PatientInnen dieser Studie, die anamnestisch eine Reaktion auf pegylierte Arzneimittel hatten, haben auch auf die COVID-19 Reaktion anaphylaktisch reagiert. Es ist daher nicht vorhersagbar, ob ein ‚Nicht-Reagieren‘ auf Makrogol eine Impfreaktion ausschließt. Reagiert eine Person jedoch auf PEG, legen diese Studienergebnisse nahe, dass dieses Individuum auch auf die COVID-19 Impfung ungünstig reagiert.

Es ist wichtig zu erwähnen, dass eine Reaktion auf Arzneimittel, welche PEG beinhalten, generell sehr selten ist. Hier wäre eine weitere Studie interessant, denn im Archiv der Universitätsklinik des LKH Graz gibt es sehr wenige PatientInnen, welche anaphylaktisch auf Kontrastmittel, Laxantien beziehungsweise PEG reagierten. Durch die geringe Anzahl an solchen PatientInnen ist die Aussagekraft der vorgelegten Studie diesbezüglich limitiert. Durch eine größere Kohorte könnte ein aussagekräftigeres Ergebnis resultieren. Zusätzlich war die Aussagekraft seitens der verfügbaren Kohorte limitiert, denn einige StudienteilnehmerInnen wussten nicht mehr, ob sie beispielsweise Makrogol einnahmen bzw. darauf reagierten, obwohl sie es möglicherweise taten.

Hypothese 5: „Die Intensität der HSR auf Medikamente, welche PEG oder Polysorbat 80 enthalten, korreliert mit der Ausprägung der HSR auf eine COVID-19 Impfung in der med ana+ impf ana+ Gruppe.“

Der Schweregrad der Intensität von Kontrastmittelreaktionen korreliert nach den verfügbaren Daten nicht mit dem Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion auf die COVID-19-Impfung (Abb. 13D, E und F). Bei den PatientInnen, die auf Makrogol reagierten, wurde allerdings aufgrund der geringen Zahl an untersuchten Personen keine Korrelationsanalyse durchgeführt. Somit lässt sich diese Hypothese durch die eigenen Studienergebnisse nicht sicher bestätigen. Demzufolge wäre es zielführend, eine weitere Studie an einem größeren PatientInnenkollektiv durchzuführen, um eine aussagekräftige Korrelationsanalyse realisieren zu können.

Hypothese 6: „PatientInnen, die eine HSR auf eine COVID-19 Impfung erlitten haben, reagieren häufig auch auf zusätzliche Auslöser, wie Lebensmittel, *Hymenoptere*ngift oder andere Medikamente.“

Nachdem die Mehrheit der ProbandInnen im Fragebogen angab, bereits mindestens einmal anaphylaktisch auf andere Auslöser reagiert zu haben, lässt sich diese Hypothese teilweise bestätigen. Bemerkenswert ist, dass einige PatientInnen auf unterschiedliche auslösende Faktoren reagierten, wodurch sich ein kausaler Zusammenhang zwischen einer bestimmten Form der Anaphylaxie/Allergie und der COVID-19 Impfung nicht quantifizieren lässt. Eine Anaphylaxie kann dennoch nicht als prädiktiver Faktor für eine COVID-19 Impfreaktion angesehen werden, denn um diese Aussage zu bestätigen/widerlegen, wären auch primär PatientInnen einzuschließen gewesen, die anamnestisch auf Nahrungsmittel und/oder *Hymenoptere*ngift anaphylaktisch reagiert hatten. Hier wäre es für die Zukunft von großem Interesse, PatientInnen, welche gegen mehrere Auslöser anaphylaktisch reagierten, gezielt dahingehend zu befragen, um so überprüfen zu können, ob ein tatsächlicher Zusammenhang zu einer Impfreaktion besteht. Laut einer Studie (80) besteht für PatientInnen, die eine insekteninduzierte Anaphylaxie oder eine lebensmittelinduzierte Anaphylaxie aufwiesen, kein höheres Risiko im Vergleich zur Gesamtpopulation, eine HSR auf die COVID-19 Impfung zu erleiden. (80)

Hypothese 7: „Prämedikation mit Antihistaminika hilft, eine HSR auf die COVID-19 Impfung zu verhindern.“

Wie aus den eigenen Studienergebnissen ersichtlich wird, kann die Einnahme eines Antihistaminikums bei einigen PatientInnen den Schweregrad einer HSR mildern. Im strengen Sinn wurde diese Hypothese dennoch nicht bestätigt, weil ein Antihistaminikum eine Reaktion nicht gänzlich verhindern konnte (Abbildung 12I und J). Auch in der Literatur ist bekannt, dass ein Antihistaminikum (2. Generation) prophylaktisch frühzeitig verabreicht werden soll, um Folgesymptomaten möglichst gering zu halten. (5) Umgekehrt kann ein Antihistaminikum eine (auch schwerwiegende) anaphylaktische Reaktion nicht mit Sicherheit verhindern, weshalb ein Notfallsetting inklusive Adrenalin bereitgestellt werden sollte (siehe Unterkapitel 1.2.3 Behandlungsmöglichkeiten). (13)

Hypothese 8: „Die HSR auf die COVID-19 Impfung verursachte Angst vor einer erneuten Impfung.“

Diese Hypothese kann durch die eigenen Untersuchungsdaten bestätigt werden. Die Psyche kann zur Entwicklung einer Anaphylaxie beitragen (siehe Kapitel 6). Der Schweregrad einer bereits erlebten Anaphylaxie ist direkt proportional zur Furcht vor einem weiteren schwerwiegenden anaphylaktischen Ereignis. (73) Spannend ist, dass die Personen der Gruppe med ana+ impf ana- sogar zu 100 % bereits vor der ersten COVID-19 Impfung Angst hatten. Gründe dafür könnten die bereits erlittenen anaphylaktischen Reaktionen auf Arzneimittel in der Vergangenheit darstellen, welche im schlimmsten Fall zu einer posttraumatischen Belastungsstörung führen können. (78) Auch rezent publizierte Studiendaten aus Boston (USA) bestätigen, dass bereits eine postvakzinös erlittene Urtikaria in hohem Maße von weiteren (COVID-) Impfungen abhalten kann und damit das Potential für erhebliche Impflücken birgt. (79)

Hypothese 9: „Große Angst vor einer HSR durch die COVID-19 Impfung ist der Hauptgrund, um nicht mehr geimpft werden zu wollen.“

Die Mehrheit der Untersuchungspopulation möchte sich nicht erneut impfen lassen, weil für sie das Risiko den Nutzen übersteigt. Die Minderheit hatte große Impfangst, während von der Mehrheit die Angst allerdings nicht als stark ausgeprägt empfunden wurde. Dennoch lässt sich diese Hypothese 9 nicht bestätigen, da die Begründungen, die gegen eine weitere Impfung sprechen, nicht die große Angst waren. Die Argumentationen (aufgelistet in Abbildung. 15G), die gegen eine erneute Impfung sprechen (Nutzen-Risiko Abwägung, kein Wiedererlebenwollen einer anaphylaktischen Reaktion, Selbstschutz etc.) können durchaus der Begründung ‚Angst‘ zugeordnet werden (siehe Tabelle 2). Daher lässt sich festhalten, dass Angst, auch ohne stark ausgeprägtes Angstgefühl, als Argument wohl ausreicht, sich nicht mehr impfen lassen zu wollen.

Hypothese 10: „Zuvor erhobene klinische Parameter (Tryptase, Gesamt-IgE, Intrakutantest, BAT) der PatientInnen deuten auf eine Sensibilisierung bezüglich des COVID-19 Impfstoffs hin.“

Diese Hypothese kann durch diese Studie nicht bestätigt werden, denn von allen getesteten ProbandInnen wiesen nur zwei ein positives Ergebnis beim Prick-Test

und Intrakutantest auf. Alle anderen zeigten trotz negativer Testergebnisse allergische Impfreaktionen. Bei den betroffenen Personen waren auch die erhobenen Tryptase-, Gesamt-IgE -Werte und BATs unauffällig (also im Normbereich). Es existieren Studien, nach denen die Tryptase ein gut geeigneter Marker ist, um beispielsweise Erkrankungen zu detektieren, die einen Risikofaktor für ein anaphylaktisches Ereignis darstellen (Mastozytose, hereditäre Tryptasämie). (35,59) In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung (31) wurde das konjugierte PEG/Lipid Konjugat 2000 (auch im mRNA Impfstoff enthalten), mittels BAT bei PatientInnen getestet. Über 90 % aller PatientInnen die eine Anaphylaxie auf die COVID-19 Impfung (mRNA) erlitten, reagierten positiv auf den BAT. Nur eine Studienperson wies, im Vergleich dazu, beim Prick Test mit der gleichen Testsubstanz (konjugiertes PEG/Lipid Konjugat 2000) ein positives Ergebnis auf. Somit scheint der BAT eine sehr gut geeignete Methode zu sein, um eine PEG-assoziierte Allergie/Anaphylaxie (COVID-19 Impfstoffallergie) zu erfassen. (31) Dieser Test sollte in Zukunft auch bei Verdacht auf PEG-assoziierte HSR zur Anwendung kommen.

10.1 Limitationen

Vorweg ist zu erwähnen, dass die drei untersuchten Gruppen dieser Studie bzw. PatientInnen mit einer Disposition zur Entwicklung einer Anaphylaxie vom Soforttyp nicht mit dem immunologischen Status der Gesamtbevölkerung vergleichbar sind. Der Großteil von ihnen weist Komorbiditäten (z.B. chronische Urtikaria, Asthma bronchiale und Pollen/Tierhaarallergien) auf.

Ebenfalls ist zu erwähnen, dass die Antworten in den Fragebögen subjektive Angaben darstellen und somit eine sichere Verifizierung nicht gegeben ist, ob alle Angaben wahrheitsgetreu sind und die Fragen immer verstanden wurden.

Eine weitere Limitation ist, dass die drei untersuchten Gruppen eine unterschiedliche Anzahl an StudienteilnehmerInnen aufwiesen. In den Gruppen med ana+ impf ana+ und med ana-impf ana+ befinden sich ungefähr gleich viele ProbandInnen. Allerdings sind in der Gruppe med ana+/impf ana- nur drei PatientInnen enthalten, wodurch die Darstellungen dieser Gruppe im Vergleich zu

den anderen Gruppen in eine statistisch nicht-repräsentative Richtung tendieren könnten. Deshalb wurden die Graphiken so angepasst, dass es klar ersichtlich ist, wie viele Personen sich in welcher Gruppe befinden.

10.2 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Großteil des eigenen Untersuchungskollektivs, bei dem eine Disposition zu einer Anaphylaxie vorliegt, weiblich ist. Weitere Studien zu dieser Fragestellung mit höheren Teilnehmerzahlen in zusätzlichen Zentren wären für die Zukunft aufschlussreich. Es bestehen Hinweise darauf, dass PatientInnen, die anamnestisch auf pegylierte Arzneimittel allergisch reagieren, auch ein erhöhtes Risiko für eine immunologisch bedingte Impfreaktion (z.B. auf mRNA-Impfstoffe) aufweisen. In diesem Kontext ist es von besonderer Bedeutung, je nach Reaktion (auf Polysorbat 80 oder PEG), den geeigneten Impfstoff zu empfehlen, zumal Antihistaminika als Prämedikation den Verlauf einer HSR zwar mildern, diese Reaktion aber nicht zwingend verhindern können. Es wurde auch aus den Ergebnissen der vorgelegten Studie deutlich, dass der Großteil der PatientInnen durch einen bereits erlittenen anaphylaktischen Schock Angst vor einer weiteren schweren Reaktion des Immunsystems entwickelt und dieses Ereignis verständlicherweise vermeiden möchte. Deshalb sollte die Psyche/Angst im klinischen Alltag im Rahmen eines adäquaten Impfmanagements miteinbezogen werden und beispielsweise ein Hinweis auf die Möglichkeit einer psychologischen Unterstützung nach einem erlittenen anaphylaktischen Schock erfolgen.

11. Literaturverzeichnis

1. Ring J, Grosber M, Brockow K, Bergmann KC. Anaphylaxis. In: Bergmann KC, Ring J, Herausgeber. Chemical Immunology and Allergy [Internet]. S. Karger AG; 2014 [zitiert 24. August 2022]. S. 54–61. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/358503>
2. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, u. a. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. World Allergy Organ J [Internet]. Oktober 2020 [zitiert 26. August 2022];13(10):100472. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1939455120303756>
3. Ring J, Messmer K. incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. The Lancet [Internet]. Februar 1977 [zitiert 15. November 2022];309(8009):466–9. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673677919535>
4. Poziomkowska-Gęsicka I, Kostrzewska M, Kurek M. Comorbidities and Cofactors of Anaphylaxis in Patients with Moderate to Severe Anaphylaxis. Analysis of Data from the Anaphylaxis Registry for West Pomerania Province, Poland. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 5. Januar 2021 [zitiert 26. August 2022];18(1):333. Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/1/333>
5. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Fuchs T, u. a. 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 J Int* [Internet]. Februar 2021 [zitiert 26. August 2022];30(1):1–25. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s40629-020-00158-y>

6. Barth I, Weißer K, Gaston-Tischberger D, Mahler V, Keller-Stanislawski B. Anaphylactic reactions after COVID-19 vaccination in Germany. *Allergol Sel* [Internet]. 1. Januar 2023 [zitiert 1. August 2023];7(1):90–100. Verfügbar unter: https://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=190223&doi=10.5414/A LX02374E&L=0

7. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA* [Internet]. 23. Februar 2021 [zitiert 1. August 2023];325(8):780. Verfügbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775646>

8. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Februar 2018 [zitiert 1. August 2023];141(2):463–72. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674917329226>

9. Abrams EM, Greenhawt M, Shaker M, Kosowan L, Singer AG. Primary care provider-reported prevalence of vaccine and polyethylene glycol allergy in Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. Oktober 2021 [zitiert 15. September 2022];127(4):446–450.e1. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120621003574>

10. CDC COVID-19 Response Team, Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 15. Januar 2021 [zitiert 16. September 2022];70(2):46–51. Verfügbar unter:

http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm?s_cid=mm7002e1_w

11. Zhou ZH, Stone CA, Jakubovic B, Phillips EJ, Sussman G, Park J, u. a. Anti-PEG IgE in anaphylaxis associated with polyethylene glycol. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. April 2021 [zitiert 15. September 2022];9(4):1731–1733.e3. Verfügbar unter:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219820312319>

12. Kim MA, Lee YW, Kim SR, Kim JH, Min T ki, Park HS, u. a. COVID-19 Vaccine-associated Anaphylaxis and Allergic Reactions: Consensus Statements of

the KAAACI Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis Working Group. *Allergy Asthma Immunol Res* [Internet]. 2021 [zitiert 29. April 2022];13(4):526. Verfügbar unter: <https://e-aair.org/DOIx.php?id=10.4168/aair.2021.13.4.526>

13. Whyte AF, Soar J, Dodd A, Hughes A, Sargant N, Turner PJ. Emergency treatment of anaphylaxis: concise clinical guidance. *Clin Med* [Internet]. Juli 2022 [zitiert 29. August 2022];22(4):332–9. Verfügbar unter:

<https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmed.2022-0073>

14. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, u. a. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhinology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* [Internet]. Dezember 2014 [zitiert 29. November 2022];23(8):282–319. Verfügbar unter:

<http://link.springer.com/10.1007/s40629-014-0032-2>

15. Simons FER. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Februar 2010 [zitiert 16. November 2022];125(2):S161–81. Verfügbar unter:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674909028541>

16. Jimenez-Rodriguez T, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy* [Internet]. Juni 2018 [zitiert 13. September 2022];Volume 11:121–42. Verfügbar unter: <https://www.dovepress.com/anaphylaxis-in-the-21st-century-phenotypes-endotypes-and-biomarkers-peer-reviewed-article-JAA>

17. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. August 2017 [zitiert 26. August 2022];140(2):335–48. Verfügbar unter:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674917310205>

18. Khalid MB, Frischmeyer-Guerrero PA. The conundrum of COVID-19 mRNA vaccine-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Glob* [Internet]. Dezember 2022 [zitiert 9. Februar 2023];S2772829322000959. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2772829322000959>
19. Dribin TE, Motosue MS, Campbell RL. Overview of Allergy and Anaphylaxis. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. Februar 2022 [zitiert 26. August 2022];40(1):1–17. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733862721000808>
20. Finkelman FD, Khodoun MV, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Juni 2016 [zitiert 26. August 2022];137(6):1674–80. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674916003821>
21. Chong KW, Ruiz-Garcia M, Patel N, Boyle RJ, Turner PJ. Reaction phenotypes in IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. Mai 2020 [zitiert 17. November 2022];124(5):473–8. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120619315303>
22. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. April 2007 [zitiert 16. November 2022];119(4):1016–8. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674906038140>
23. Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. April 2007 [zitiert 16. November 2022];119(4):1018–9. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674907002278>
24. Jönsson F, de Chaisemartin L, Granger V, Gouel-Chéron A, Gillis CM, Zhu Q, u. a. An IgG-induced neutrophil activation pathway contributes to human drug-induced anaphylaxis. *Sci Transl Med* [Internet]. 10. Juli 2019 [zitiert 16. Februar 2023];11(500):eaat1479. Verfügbar unter: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aat1479>
25. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: A stress reaction in blood triggered by nanomedicines and biologicals. *Mol Immunol* [Internet]. Oktober 2014 [zitiert 27. Februar 2023];61(2):163–73. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161589014001692>
26. Szebeni J, Muggia F, Gabizon A, Barenholz Y. Activation of complement by

- therapeutic liposomes and other lipid excipient-based therapeutic products: Prediction and prevention. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. September 2011 [zitiert 16. November 2022];63(12):1020–30. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X11001943>
27. Hofman ZLM, den Elzen MT, Kuijpers J, Maat S, Hack CE, Knulst AC, u. a. Evidence for bradykinin release in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* [Internet]. März 2020 [zitiert 7. Februar 2023];50(3):343–51. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.13558>
28. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Pathol* [Internet]. Dezember 2016 [zitiert 6. Februar 2023];146(6):670–80. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/ajcp/article-lookup/doi/10.1093/ajcp/aqw195>
29. Bigini P, Gobbi M, Bonati M, Clavenna A, Zucchetti M, Garattini S, u. a. The role and impact of polyethylene glycol on anaphylactic reactions to COVID-19 nano-vaccines. *Nat Nanotechnol* [Internet]. November 2021 [zitiert 14. September 2022];16(11):1169–71. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/s41565-021-01001-3>
30. Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: A current update. *Allergol Int* [Internet]. Juli 2021 [zitiert 9. Februar 2023];70(3):313–8. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1323893021000459>
31. Cabanillas B, Novak N, Akdis CA. The form of PEG matters: PEG conjugated with lipids and not PEG alone could be the specific form involved in allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy* [Internet]. 24. November 2021 [zitiert 29. April 2022];all.15187. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15187>
32. Suk JS, Xu Q, Kim N, Hanes J, Ensign LM. PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. April 2016 [zitiert 15. September 2022];99:28–51. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X15002173>
33. Stone CA, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, u. a. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Juni 2019;7(5):1533-1540.e8.
34. Bruusgaard-Mouritsen MA, Jensen BM, Poulsen LK, Duus Johansen J, Garvey LH. Optimizing investigation of suspected allergy to polyethylene glycols. *J*

- Allergy Clin Immunol [Internet]. Januar 2022 [zitiert 17. November 2022];149(1):168-175.e4. Verfügbar unter:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674921008253>
35. Park HJ, Montgomery JR, Boggs NA. Anaphylaxis After the Covid-19 Vaccine in a Patient With Cholinergic Urticaria. *Mil Med* [Internet]. 14. April 2021 [zitiert 17. November 2022];usab138. Verfügbar unter:
<https://academic.oup.com/milmed/advance-article/doi/10.1093/milmed/usab138/6225467>
36. Anonymous ImmunoCAP™ Tryptase [Internet]. Thermo Fisher Scientific. [zitiert 26. Februar 2023]. Verfügbar unter:
https://www.thermofisher.com/phadia/wo/de/our-solutions/immunocap-allergy-solutions/tryptase-anaphalaxis-mastocytosis.html?cid=0se_gaw_26052021_6GGLLF&redirect=false&ef_id=Cj0KCQiAo-yfBhD_ARIsANr56g6kBTY00X5iUoRQ0GQt7tDYb1Si_-RSIkjXdvuOn9N9hMfmWdtrTQaAtUWEALw_wcB:G:s&s_kwid=AL!8552!3!617886454290!p!!g!!tryptase%20mastozytose!13270667201!123603790500
37. Rama TA, Moreira A, Castells M. mRNA COVID-19 vaccine is well tolerated in patients with cutaneous and systemic mastocytosis with mast cell activation symptoms and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. März 2021 [zitiert 29. April 2022];147(3):877–8. Verfügbar unter:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674921000488>
38. Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, u. a. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. *Pneumologie* [Internet]. August 2011 [zitiert 17. September 2022];65(08):484–95. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0030-1256476>
39. Allergologische Diagnostik: Reib- und Scratchtest - Hyposensibilisierung I - arztCME [Internet]. [zitiert 27. Februar 2023]. Verfügbar unter:
<https://www.arztcme.de/elearning/hyposensibilisierung-i/#!page=lernmodul/reibtest>
40. Pipkorn U, Andersson M. Topical dermal anaesthesia inhibits the flare but not the weal response to allergen and histamine in the skin-prick test. *Clin Immunol Allergy* [Internet]. Juli 1987 [zitiert 18. November 2022];17(4):307–11. Verfügbar unter:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.1987.tb02019.x>
41. Reid M, Lockey R, Turkeltaub P, Plattsmills T. Survey of fatalities from skin

- testing and immunotherapy 1985–1989. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Juli 1993 [zitiert 18. November 2022];92(1):6–15. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/009167499390030J>
42. Niemeijer NR, Kauffman HF, van Hove W, Dubois AE, de Monchy JG. Effect of Dilution, Temperature, and Preservatives on the Long-Term Stability of Standardized Inhalant Allergen Extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. Juni 1996 [zitiert 18. November 2022];76(6):535–40. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120610632747>
43. Csuth À, Nopp A, Storsaeter J, Nilsson L, Jenmalm MC. COVID-19 vaccines and anaphylaxis—evaluation with skin prick testing, basophil activation test and Immunoglobulin E. *Clin Exp Allergy* [Internet]. Juni 2022 [zitiert 21. September 2022];52(6):812–9. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.14143>
44. Bahri R, Custovic A, Korosec P, Tsoumani M, Barron M, Wu J, u. a. Mast cell activation test in the diagnosis of allergic disease and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. August 2018 [zitiert 21. September 2022];142(2):485-496.e16. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674918303087>
45. Østerballe O, Weeke B. A New Lancet for Skin Prick Testing. *Allergy* [Internet]. August 1979 [zitiert 18. November 2022];34(4):209–12. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.1979.tb01700.x>
46. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, u. a. Allergy Diagnostic Testing: An Updated Practice Parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. März 2008 [zitiert 18. November 2022];100(3):S1–148. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120610603055>
47. Piette V, Bourret E, Bousquet J, Demoly P. Prick tests to aeroallergens: is it possible simply to wipe the device between tests? *Allergy* [Internet]. Oktober 2002 [zitiert 18. November 2022];57(10):940–2. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1398-9995.2002.23536.x>
48. Chiu TM, Chu SY. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media. *Biomedicines* [Internet]. 30. April 2022 [zitiert 21. Februar 2023];10(5):1036. Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/5/1036>
49. Anonymous ImmunoCAP™ Tests [Internet]. Thermo Fisher Scientific. [zitiert 20. Februar 2023]. Verfügbar unter:

<https://www.thermofisher.com/phadia/wo/de/our-solutions/immunocap-allergy-solutions.html>

50. Doña I, Ariza A, Fernández TD, Torres MJ. Basophil Activation Test for Allergy Diagnosis. *J Vis Exp* [Internet]. 31. Mai 2021 [zitiert 21. September 2022];(171):62600. Verfügbar unter: <https://www.jove.com/t/62600/basophil-activation-test-for-allergy-diagnosis>
51. Schwartz C, Eberle JU, Voehringer D. Basophils in inflammation. *Eur J Pharmacol* [Internet]. Mai 2016 [zitiert 26. September 2022];778:90–5. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299915004112>
52. Santos AF, Couto-Francisco N, Bécares N, Kwok M, Bahnson HT, Lack G. A novel human mast cell activation test for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. August 2018 [zitiert 18. November 2022];142(2):689-691.e9. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674918305189>
53. Anonymous ImmunoCAP™ Tests [Internet]. Thermo Fisher Scientific. [zitiert 20. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.thermofisher.com/phadia/wo/de/our-solutions/immunocap-allergy-solutions.html>
54. Anonymous ImmunoCAP™ Gesamt-IgE [Internet]. Thermo Fisher Scientific. [zitiert 20. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.thermofisher.com/phadia/wo/de/our-solutions/immunocap-allergy-solutions/total-ige.html>
55. Anonymous ImmunoCAP™ ISAC™ Test [Internet]. Thermo Fisher Scientific. [zitiert 20. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.thermofisher.com/phadia/wo/de/our-solutions/immunocap-allergy-solutions/specific-ige-multiplex.html>
56. Anonymous ALEX [Internet]. [zitiert 20. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.macroarraydx.com/de/produkte/alex>
57. Anonymous ImmunoCAP™ Rapid [Internet]. Thermo Fisher Scientific. [zitiert 20. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.thermofisher.com/phadia/wo/de/our-solutions/immunocap-allergy-solutions/specific-ige-point-of-care.html>
58. Pongdee T, Castells M. Elevated Tryptase: Conditions and Pitfalls. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. September 2022 [zitiert 25. September 2022];10(9):2436–7. Verfügbar unter:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221321982200650X>

59. Kačar M, Rijavec M, Šelb J, Korošec P. Clonal mast cell disorders and hereditary α -tryptasemia as risk factors for anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 18. Januar 2023 [zitiert 8. Februar 2023];cea.14264. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.14264>
60. Anonymous ImmunoCAP™ ECP [Internet]. Thermo Fisher Scientific. [zitiert 20. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.thermofisher.com/phadia/wo/de/our-solutions/immunocap-allergy-solutions/ecp.html>
61. Ortona E, Pierdominici M, Rider V. Editorial: Sex Hormones and Gender Differences in Immune Responses. *Front Immunol* [Internet]. 9. Mai 2019 [zitiert 26. September 2022];10:1076. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.01076/full>
62. Fink AL, Klein SL. The evolution of greater humoral immunity in females than males: implications for vaccine efficacy. *Curr Opin Physiol* [Internet]. Dezember 2018 [zitiert 21. November 2022];6:16–20. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468867318300531>
63. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Oktober 2007 [zitiert 26. September 2022];120(4):878–84. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674907014406>
64. Furman D, Hejblum BP, Simon N, Jojic V, Dekker CL, Thiébaud R, u. a. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 14. Januar 2014 [zitiert 27. September 2022];111(2):869–74. Verfügbar unter: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1321060111>
65. Lotter H, Altfeld M. Sex differences in immunity. *Semin Immunopathol* [Internet]. März 2019 [zitiert 27. September 2022];41(2):133–5. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00281-018-00728-x>
66. Buonacquisti A, Conflitti AC, Pallotti F, Anzuini A, Bianchini S, Caponecchia L, u. a. COVID-19 Severity and Androgen Receptor Polymorphism. *Biology* [Internet]. 28. Juni 2022 [zitiert 27. Februar 2023];11(7):974. Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/2079-7737/11/7/974>

67. Hirokawa K, Utsuyama M, Hayashi Y, Kitagawa M, Makinodan T, Fulop T. Slower immune system aging in women versus men in the Japanese population. *Immun Ageing* [Internet]. Dezember 2013 [zitiert 27. September 2022];10(1):19. Verfügbar unter: <https://immunityageing.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4933-10-19>
68. European database of suspected adverse drug reaction reports [Internet]. [zitiert 20. Februar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.adrreports.eu/en/index.html>
69. Somiya M, Mine S, Yasukawa K, Ikeda S. Sex differences in the incidence of anaphylaxis to LNP-mRNA COVID-19 vaccines. *Vaccine* [Internet]. Juni 2021 [zitiert 16. Mai 2022];39(25):3313–4. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X2100548X>
70. Akeson N, Worth A, Sheikh A. The psychosocial impact of anaphylaxis on young people and their parents. *Clin Exp Allergy* [Internet]. August 2007 [zitiert 29. September 2022];37(8):1213–20. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.2007.02758.x>
71. Rhyou HI, Nam YH. The Psychological Relieving Effect of Drug Provocation Test in Drug Hypersensitivity. *J Asthma Allergy* [Internet]. September 2022 [zitiert 22. November 2022];Volume 15:1337–45. Verfügbar unter: <https://www.dovepress.com/the-psychological-relieving-effect-of-drug-provocation-test-in-drug-hy-peer-reviewed-fulltext-article-JAA>
72. Gill J, Vythilingam M, Page GG. Low cortisol, high DHEA, and high levels of stimulated TNF- α , and IL-6 in women with PTSD: HPA Axis and Immune Function in Women With PTSD. *J Trauma Stress* [Internet]. Dezember 2008 [zitiert 29. September 2022];21(6):530–9. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jts.20372>
73. Lins de Holanda Coelho G, Pereira Monteiro R, DunnGalvin A. Attitudes Towards Food Allergy Scale: Psychometric properties and associations with food allergy quality of life and anxiety. *Clin Transl Allergy* [Internet]. Oktober 2022 [zitiert 23. November 2022];12(10). Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ctt2.12205>
74. Ferro MA, Van Lieshout RJ, Ohayon J, Scott JG. Emotional and behavioral problems in adolescents and young adults with food allergy. *Allergy* [Internet]. April 2016 [zitiert 23. November 2022];71(4):532–40. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12829>

75. Dahlsgaard KK, Lewis MO, Spergel JM. New issue of food allergy: Phobia of anaphylaxis in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Oktober 2020 [zitiert 23. November 2022];146(4):780–2. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674920310289>
76. Lee Y, Chang HY, Kim SH, Yang MS, Koh YI, Kang HR, u. a. A Prospective Observation of Psychological Distress in Patients With Anaphylaxis. *Allergy Asthma Immunol Res* [Internet]. 2020 [zitiert 29. September 2022];12(3):496. Verfügbar unter: <https://e-aair.org/DOIx.php?id=10.4168/aair.2020.12.3.496>
77. Gill S, Malnev D, Raina JS. Factitious Disorder: An Angioedema Copycat. *Cureus* [Internet]. 3. Juni 2022 [zitiert 23. November 2022]; Verfügbar unter: <https://www.cureus.com/articles/97852-factitious-disorder-an-angioedema-copycat>
78. Caminati M, Guarnieri G, Senna G. Who Is Really at Risk for Anaphylaxis Due to COVID-19 Vaccine? *Vaccines* [Internet]. 11. Januar 2021 [zitiert 3. März 2023];9(1):38. Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/1/38>
79. Judd A, Samarakoon U, Wolfson AR, Banerji A, Freeman EE, Blumenthal KG. Urticaria after COVID-19 vaccination and vaccine hesitancy. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. März 2023 [zitiert 2. August 2023];11(3):958–60. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221321982201323X>

12. Anhang

12.1 Anhang I Fragebogen

Fragebogen

Fragebogen zur Studie „**Diplomarbeit zum Thema: Anaphylaktische Reaktion vom Soforttyp auf die COVID-19 Impfungen**“.

Sehr geehrte/r Studienteilnehmer/in!

Im Rahmen meiner Diplomarbeit an der Medizinischen Universität Graz forsche ich an anaphylaktischen Reaktionen auf COVID-19 Impfungen am LKH Graz, an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie. Es handelt sich eine Studie, welche Daten erforscht, um etwaige Zusammenhänge der anaphylaktischen Reaktionen zu charakterisieren welche sofort nach der COVID-19 Impfung aufgetreten sind. „Anaphylaxie“ ist das plötzliche Auftreten von schweren körperlichen (=anaphylaktischen) Reaktionen, in diesem Fall auf die COVID-19 Impfung, die potenziell lebensbedrohlich sein können. Diese werden in unterschiedliche Schweregrade unterteilt (siehe unten).

Ich danke Ihnen sehr herzlich, dass Sie sich bereiterklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen. Nun benötigen wir noch einige Informationen von Ihnen, welche im darauffolgenden Fragebogen abgefragt werden. Deshalb bitte ich Sie diese gut durchzulesen, auszufüllen und mit dem beigelegten bereits frankierten Kuvert zurückzuschicken. Die Datenauswertung erfolgt, wie bereits im Einverständnisbogen erklärt, unter Pseudoanonymisierung und strenger Geheimhaltung Ihrer Daten.

Daten zur Person:

Nachname:

Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Frage 1.)

Haben Sie schon mindestens einmal eine Darmspiegelung gehabt?

Ja Nein weiß nicht

1a.) Wenn ja: haben Sie dafür ein Mittel zur Darmentleerung, das „Macrogol“ enthält (wie Endofalk®, Klean-Prep®, Laxogol®, Molaxole®, Movicol®, Moviprep®, Olopeg®, Pleinvue®) eingenommen?

Ja Nein weiß nicht

1b.) Wenn ja, haben Sie darauf allergisch/anaphylaktisch reagiert?

Ja Nein weiß nicht

1c.) Wenn ja: wie stark?

Kreuzen Sie bitte mit Hilfe dieser Tabelle den Grad Ihrer erlittenen Reaktion bei dieser Frage und allen folgenden Fragen, bei denen die Gradeinteilung abgefragt wird, an. Kreuzen Sie bitte den höchsten Grad an, in dem Sie mindestens ein zutreffendes Symptom hatten. (z.B.: Sie hatten Juckreiz (Grad I), einen Hautausschlag (Grad I), Schwindelgefühl (Grad II) und mussten erbrechen (Grad III) -> Kreuzen Sie Grad III an, weil Sie erbrechen mussten. Oder Sie hatten eine Hautrötung (Grad I), Hautschwellung (Grad I), Herzrasen (Grad II) und beginnende Atemnot (Grad II) -> Kreuzen Sie Grad II, aufgrund des Herzrasens und der beginnenden Atemnot, an.)

Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Veränderungen an der Haut wie: -Juckreiz -Rötung	messbare, aber nicht lebensbedrohliche Reaktionen des	lebensbedrohliche Zustände wie: -Bewusstlosigkeit -Atemnot	Atem- und/oder Kreislaufstillstand: -vollkommener Atemstillstand

-Schwellung -Hautausschlag	Herz- Kreislaufsystems wie: - Herzklopfen/rasen -Blutdruckabfall, Schwindel -Bauchschmerzen -Übelkeit -beginnende Atemnot -Druckgefühl auf der Brust	-Bauchkrämpfe -Erbrechen -blaue Verfärbung der Haut -Inkontinenz	-hier ist eine Wiederbelebung (Reanimation) notwendig
-------------------------------	--	--	--

Grad I Grad II Grad III Grad IV weiß nicht

Frage 2.) Haben Sie schon einmal eine Untersuchung mit einem Kontrastmittel (CT, MRT) gehabt?

Ja Nein weiß nicht

2a.) Wenn ja: haben Sie darauf allergisch/anaphylaktisch reagiert?

Ja Nein weiß nicht

2b.) Wenn ja: wie stark (Gradeinteilung wie Tabelle oben)?

Grad I Grad II Grad III Grad IV weiß nicht

Frage 3.) Haben Sie generell, unabhängig von der COVID-19 Impfung schon einmal anaphylaktisch reagiert?

Ja Nein weiß nicht

3a.) Wenn ja: wie stark?

Grad I Grad II Grad III Grad IV weiß nicht

3b.) Wenn ja, was war(en) der/die Auslöser? (z.B. Bienen/Wespenstiche, Medikamente, Lebensmittel)

Frage 4.)

Haben Sie sich gegen COVID-19 impfen lassen?

Ja Nein (bei Nein, bitte direkt mit Frage 7 weitermachen)

Frage 4a.)

Wenn ja: mit welchen Impfstoffen (Pfizer BioNTech/Moderna/AstraZeneca, etc.) wurden Sie wann bei welcher Teilimpfung geimpft? (nicht absolvierte Teilimpfung(en) bitte durchstreichen)

	Impfstoff	Datum
1. Teilimpfung	_____	_____

2. Teilimpfung	_____	_____

3. Teilimpfung	_____	_____

4. Teilimpfung _____

Frage 5.) Haben Sie auf mindestens eine Teilimpfung der COVID-19 Impfungen allergisch/anaphylaktisch reagiert?

Ja Nein weiß nicht

Frage 5a.) Wenn ja: auf die wievielte(n) Teilimpfung(en) haben Sie reagiert?

Frage 5b.) Wenn ja, wie stark (Gradeinteilung siehe Tabelle oben) haben Sie reagiert?

1. Teilimpfung: Grad I Grad II Grad III Grad IV weiß nicht
nicht reagiert

2. Teilimpfung: Grad I Grad II Grad III Grad IV weiß nicht
nicht reagiert

3. Teilimpfung: Grad I Grad II Grad III Grad IV weiß nicht
nicht reagiert

4. Teilimpfung: Grad I Grad II Grad III Grad IV weiß nicht
nicht reagiert

Frage 6.) Haben Sie in den Stunden **vor** (mindestens einer) Ihrer COVID-19 Teilimpfung(en) ein Antihistaminikum oder ein anderes Medikament eingenommen?

Ja Nein weiß nicht

Frage 6a.) Wenn ja: welches, wie lange vor welcher Ihrer Teilimpfungen und wie viel (Dosierung)?

1. Teilimpfung _____

2. Teilimpfung _____

3. Teilimpfung _____

4. Teilimpfung _____

Frage 7.) Hatten/Haben Sie vor Ihrer ersten COVID-19 Impfung Sorgen/Angst davor, auf diese allergisch/anaphylaktisch zu reagieren?

Ja Nein weiß nicht

Frage 8.) Haben und/oder hatten Sie generell – auch schon vor Ihrer Reaktion auf die COVID-19 Impfung(en) – Sorgen/Angst, dass Sie durch die Einnahme von Medikamenten bzw. anderen Impfungen (NICHT COVID-19) eine anaphylaktische Reaktion erleiden?

Ja Nein weiß nicht habe nicht anaphylaktisch auf die Impfung reagiert

habe zwar nicht anaphylaktisch auf die Impfung reagiert, aber habe Angst vor anaphylaktischen Reaktionen auf andere Medikamente oder Impfungen

Frage 8a.)

Wenn ja oder der letzte Punkt zutreffen: war Ihre Sorge/Angst groß?

Ja Nein weiß nicht

Frage 9.) Haben Sie **seit** der COVID-19 Impfung Sorgen/Angst, dass sie erneut allergisch/anaphylaktisch auf andere Medikamente und Impfungen reagieren könnten?

Ja Nein weiß nicht nicht zutreffend, da nicht geimpft

Frage 9a.) Wenn ja oder nicht geimpft: ist Ihre Sorge oder Angst groß?

Ja Nein weiß nicht

Frage 10.)

Möchten Sie sich in Zukunft mit einer weiteren COVID-19 Teilimpfung impfen lassen?

Ja Nein weiß nicht

Frage 10a.) Welche Überlegungen spielen bei dieser Entscheidung mit?

Frage 11.) Möchten Sie uns noch etwas zum Thema COVID-19 Impfungen, Arzneimittelreaktionen und Anaphylaxie mitteilen?