



Verdenking op allergische reactie op COVID-19 vaccinatie: praktische overwegingen

M.A.J. Meertens¹, A. Versluis², A.C. Knulst³, H. Röckmann³

Momenteel wordt er in de strijd tegen COVID-19 wereldwijd massaal gevaccineerd, ook in Nederland. Deze massale vaccinatie brengt ook vragen met zich mee over mogelijke allergische reacties die op kunnen treden. In dit artikel geven we een beknopt overzicht van de huidige beschikbare data over allergische reacties op COVID-19 vaccins. Daarnaast geven we een advies voor de dagelijkse praktijk.

Sinds de start van de massale COVID-19 vaccinaties in januari 2021 zijn er over de hele wereld meerdere meldingen gedaan over ernstige allergische reacties op de vaccinatie. Klachten die kunnen optreden bij een allergische reactie zijn onder andere uitgebreide urticaria, angio-oedeem, gegeneraliseerde jeuk, kortademigheid, en bloeddrukdalend/wegraken. Bij een ernstige systemische allergische reactie, ofwel anafylaxie, treden er binnen minuten tot enkele uren levensgevaarlijke symptomen op zoals glottisoedeem, respiratoire insufficiëntie en/of circulatoire collaps. [1, 2] Deze ernstige allergische reacties op een vaccinatie zijn echter zeldzaam. De incidentie van ernstige, acute allergische reacties op een vaccinatie in het algemeen varieert tussen 1:100.000 tot 1:1 miljoen, afhankelijk van het vaccin en de bestudeerde populatie. [3] Kort na introductie van de eerste COVID-19 vaccins zijn er tussen 14 en 23 december 2020 in de Verenigde Staten en in het Verenigd Koninkrijk 21 gevallen van anafylaxie gemeld na toediening van de 1.893.360 eerste doses van het Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccin. Dit komt overeen met 11,1 gevallen per 1 miljoen doses. [4] Bij het Moderna COVID-19 vaccin werden er tussen 21 december 2020 en 10 januari 2021 10 gevallen van anafylaxie gemeld na toediening van de 4.041.396 eerste doses, overeenkomend met 2,5 gevallen per 1 miljoen doses. [4]

Een reactie op een vaccin kan worden veroorzaakt door het vaccin zelf, door de hulpstoffen, of door het oplosmiddel. [3] Een allergische reactie op een actief ingrediënt is echter zeldzaam. Als er een allergische reactie plaatsvindt, wordt deze meestal veroorzaakt door hulpstoffen. Hulpstoffen in de COVID-19 vaccins zijn onder andere polyethyleen glycol-2000 (PEG-2000), Polysorbaat 80 en trometamol. Dit zijn momenteel de enige hulpstoffen met een erkend, echter zeldzaam, allergeen potentieel. [5] PEG's met verschillende ketenlengtes

worden gebruikt als hulpstoffen in onder andere geneesmiddelen, medische hulpmiddelen en cosmetica. De COVID-19 vaccins van Pfizer-BioNTech en Moderna bevatten beide PEG-2000, de vaccins van AstraZeneca en Janssen bevatten PEG-derivaat polysorbaat 80 en het Moderna vaccin bevat trometamol (tabel 1). [6] Recent heeft een onderzoeksgroep van het Verenigd Koninkrijk een PEG-allergie aangetoond in een van de eerste gevallen van ernstige allergische reactie op het Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccin. [7] Derhalve wordt een PEG-allergie gezien als een contra-indicatie voor vaccinatie. Echter is sensibilisatie voor PEG zeer zeldzaam en lastig om te testen in verband met de beperkte beschikbaarheid van PEG-2000 en de nog onbekende voorspellende waarde van de huidtesten met alternatieve PEG derivaten. [5,9] Hoewel er kruisreactiviteit mogelijk is tussen PEG en polysorbaat 80 allergie, wordt een PEG-allergie niet gezien als een contra-indicatie voor een polysorbaat 80-houdend vaccin. Bij deze patiënten kan er onder extra toezicht vaccinatie plaatsvinden. Dit geldt ook andersom, bij een polysorbaat 80 is een polysorbaat 80-houdend vaccin gecontra-indiceerd, maar een PEG-houdend vaccin niet. [9]

PRAKTISCHE OVERWEGINGEN

Naar aanleiding van de vragen over het aantal reacties deed het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) verder onderzoek naar een mogelijk risicoprofiel voor het ontwikkelen van een allergische reactie op COVID-19 vaccins. Belangrijk is dat er, hoewel zeldzaam, bij elke patiënt een reactie op kan treden, ongeacht het profiel van de patiënt, waardoor men standaard een observatie van 15 minuten adviseert. Echter kan men wel een inschatting maken of er een verhoogd risico aanwezig is. [10,11] Hieronder geven wij een overzicht van mogelijke situaties waarin men een risicobeoordeling kan overwegen.

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

² Verpleegkundig specialist, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

³ Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Adviezen hieromtrent verschillen per land en worden vaak aangepast naarmate de ervaring toeneemt en meer data verschijnen.

ALLERGISCHE REACTIE IN VOORGESCHIEDENIS

Het EMA heeft geconcludeerd dat er geen aanwijzingen zijn dat patiënten met een inhalatie-, voedsel-, insectengif-allergie, mastocytose of een medicijnenallergie zonder anafylaxie in de voorgeschiedenis een verhoogd risico hebben op een allergische reactie op COVID-19 vaccinatie. Ook de Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI) adviseert dat patiënten met dergelijke allergieën het COVID-19 vaccin mogen krijgen. [12,13] Vaccinatie van deze patiënten kan veilig plaatsvinden in een reguliere setting. [9,14] Gebaseerd op de huidige beschikbare informatie is er wel een verhoogd risico op een ernstige allergische reactie op COVID-19 vaccinatie bij patiënten die een (verdenking op) allergie hebben voor een van de bestanddelen van het vaccin. Voor deze patiënten wordt er aangeraden om deze vooraf aan de eerste vaccinatie door te verwijzen naar een allergiespecialist voor een risicobeoordeling. [15-17] Deze risicobeoordeling is ook zinvol bij patiënten met een eerdere ernstige allergische reactie (passend bij anafylaxie) op meerdere geneesmiddelen of vaccinaties. [18] Bij deze patiënten zal er via de anamnese, zo nodig aangevuld met huidtesten, een inschatting worden gemaakt van het risico op een allergische reactie op een COVID-19 vaccinatie. Aan de hand van deze beoordeling kan men zich een oordeel vormen of en hoe vaccinatie zou kunnen plaatsvinden en zo ja, met welk vaccin.

REACTIE OP EERSTE COVID-19 VACCINATIE

Indien een patiënt klachten heeft gehad na de eerste COVID-19 vaccinatie is het van groot belang om duidelijk onderscheid te maken in het type en de ernst van de klachten (bijwerkingen versus stress/vasovagale reactie versus mogelijk allergische symptomen). Klachten van hoofdpijn, koorts, spierpijn, een lokale reactie en milde gastro-intestinale symptomen wijzen op milde bijwerkingen. Als een patiënt deze klachten ervaart na het toedienen van de eerste dosis, kan deze de tweede vaccinatie veilig in dezelfde setting (vaak GGD) krijgen. Klachten van uitgebreide urticaria, angio-oedeem, gegeneraliseerde jeuk, kortademigheid, en bloeddrukdaling/wegraken die optreden binnen een uur na vaccinatie wijzen op een allergische reactie. Gebaseerd op de huidige beschikbare informatie is er bij patiënten met een ernstige allergische reactie op de eerste dosis van het vaccin een verhoogd risico op een ernstige allergische reactie op de tweede COVID-19 vaccinatie. [15-17] Het advies is om deze patiënten te verwijzen naar de allergiespecialist voor een risicobeoordeling en advies ten aanzien van een eventuele tweede vaccinatie. Afhankelijk van de opgetreden reactie kan er ook bij deze patiënten worden besloten om vaccinatie onder toezicht te laten plaatsvinden, of om eerst huidtesten met het vaccin zelf en de relevante hulpstoffen uit te voeren voorafgaande aan het besluit over de tweede vaccinatie. Als er een zeer ernstige reactie is opgetreden, kan worden besloten om geen tweede vaccinatie te laten toedienen, of te vaccineren met een ander type vaccin.

Tabel 1*. Bestanddelen van het Pfizer-BioNTech vaccin, Moderna vaccin, AstraZeneca vaccin en Janssen vaccin.

Vaccin	Bestanddelen
Pfizer-BioNTech	• mRNA (30 µg) • Lipiden - (4-hydroxybutyl)azanediylbis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate) - 2[(polyethyleen glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine - Cholesterol • Kaliumchloride • Kaliumdiwaterstoffosfaat 0-water • Dinatriumwaterstoffosfaat 2-water • Natriumchloride • Saccharose • Water voor injectie
Moderna	• mRNA (100 µg) • Lipiden - 1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleenglycol-2000 - Cholesterol - 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-Phosphocholine [DSPC] • Trometamol en trometamolhydrochloride • Azijnzuur • Natriumacetaat 3-water • Saccharose • Water voor injectie
AstraZeneca	• Recombinant ChAdOx1-S, geproduceerd in HEK 293 cellen • L-histidine • L-histidinemonohydrochloride 1-water • Magnesiumchloride 6-water • Dinatriumedetaat 2-water • Natriumchloride • Polysorbaat 80 • Ethanol • Saccharose • Water voor injecties
Janssen	• Recombinant Ad26.COVS-2 • Hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HBCD) • Citroenzuur 1-water • Ethanol • Trinatriumcitraat 2-water • Zoutzuur • Polysorbaat-80 • Natriumchloride • Natriumhydroxide • Water voor injecties.

* Deze tabel bevat informatie uit de productinformatie van de vaccins van het CBG. [6]

VERWIJZING NAAR ALLERGOLOOG

Een aantal centra gespecialiseerd in geneesmiddelenallergie heeft de mogelijkheid om huidtesten met het betreffende vaccin uit te voeren en te vaccineren. Deze centra maakten afspraken met het RIVM om vaccins beschikbaar te stellen voor deze doeleinden. Op dit moment betreft dit het UMC Utrecht, UMC Maastricht, UMC Groningen, Erasmus MC, Elisabeth Ziekenhuis Tilburg en het Rijnstate Ziekenhuis. Hierbij wordt er rekening gehouden met een zo effectief mogelijke inzet van vaccins.

Na doorverwijzing zal er door de betreffende arts een risicobeoordeling plaatsvinden. Indien er een laag of geen verhoogd risico is op een allergische reactie op een COVID-19 vaccinatie kan de patiënt worden terugverwezen met het advies om

de tweede vaccinatie in reguliere setting bij de GGD te laten gebeuren, eventueel met een verlengde observatie van 30 minuten. Bij een verhoogd risico zullen eventuele huidtesten en de vaccinatie (*full dose* of in twee stappen) onder strikt toezicht plaatsvinden in het centrum.

Op dit moment wordt er met het RIVM afgestemd of het mogelijk is vaccins breder beschikbaar te stellen en meer centra te betrekken bij deze zorg.

ERVARINGEN IN HET UMC UTRECHT

Sinds de beschikbaarstelling van COVID-19 vaccins aan een beperkt aantal ziekenhuizen zijn in het UMCU circa 120 patiënten vanuit de regio Utrecht beoordeeld. Een groot deel van hen (ongeveer 75%) kreeg het advies zich bij de GGD te laten vaccineren met de eerste dan wel tweede vaccinatie. Circa 30 patiënten met een zeer divers risicoprofiel werden in het UMCU gevaccineerd waarbij er geen allergische klachten werden geobserveerd, op enkele uitzonderingen na. Bij een groot deel van de patiënten leek angst een grote rol te spelen, waarbij ook exacerbatie van onderliggend astma werd gezien. Een

patiënt ontwikkelde mild angio-oedeem van de bovenlip na de tweede vaccinatie met het COVID-19 vaccin van Moderna, net zoals bij de eerste vaccinatie. Een patiënt met ernstige anafylaxie na de eerste vaccinatie met het Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccin, liet bij huidtesten uitgebreide positieve reacties zien op PEG en polysorbaat 80. Hierbij werd afgezien van een tweede vaccinatie.

CONCLUSIE

Allergische reacties op COVID-19 vaccins zijn zeldzaam. Bij patiënten met een ernstige allergische reactie op injecteerbare geneesmiddelen, vaccinaties of op een van de bestanddelen van de COVID-19 vaccins in de voorgeschiedenis en bij patiënten met een suggestieve allergische reactie op de eerste COVID-19 vaccinatie is er de mogelijkheid om de patiënt te verwijzen naar een van de specialistische centra. Daar zal er verdere beoordeling plaatsvinden van het risico op een allergische reactie op een COVID-19 vaccinatie en van de mogelijkheid om de vaccinatie met eventuele aanpassingen en onder bewaking toch te laten plaatsvinden.

LEERPUNTEN

- De massale vaccinatie tegen COVID-19 brengt vragen met zich mee over allergische reacties op de vaccins.
- Ernstige allergische reacties op COVID-19 vaccinaties zijn zeldzaam; er zijn slechts enkele gevallen van anafylaxie gemeld na de wereldwijde introductie van de eerste COVID-19 vaccins.
- Patiënten met een inhalatie-, voedsel-, insectengif-allergie, mastocytose of een medicijnenallergie zonder anafylaxie hebben geen verhoogd risico op een allergische reactie op een COVID-19 vaccinatie.
- Patiënten met een bewezen ernstige allergische reactie op een specifiek geneesmiddel in de voorgeschiedenis hebben geen verhoogd risico op een allergische reactie op een COVID-19 vaccinatie.
- Patiënten met een suggestieve anamnese voor een allergische reactie op de eerste COVID-19 vaccinatie hebben een mogelijk verhoogd risico op een allergische reactie op een volgende COVID-19 vaccinatie. Bij deze patiënten is een beoordeling zinvol door een allergiespecialist.

- Patiënten met anafylactische reacties na eerdere vaccinaties, onbegrepen anafylactische reacties na verschillende geneesmiddelen of PEG-houdende geneesmiddelen hebben een mogelijk verhoogd risico op een allergische reactie op een COVID-19 vaccinatie. Bij deze patiënten is een risicobeoordeling zinvol.
- Het advies is om patiënten bij wie een risicobeoordeling nodig is te verwijzen naar een allergiespecialist. Daar zal er een verdere beoordeling plaatsvinden van de noodzaak van aanvullende diagnostiek met huidtesten en de mogelijkheid om de vaccinatie met eventuele aanpassingen toch te laten plaatsvinden.

TREFWOORDEN

COVID-19 vaccinatie - allergische reactie - risicoprofiel

KEYWORDS

COVID-19 vaccination - allergic reaction - risk profile

REFERENTIES

1. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-1045.
2. Simons FER. Anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2,Supplement 2):S161-S181.
3. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 868-78.
4. CDC COVID-19 Response Team (January 2021). Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 21, 2020 – January 10, 2021" (PDF). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 70 (4): 125-29. doi:10.15585/mmwr.mm7004e1.
5. Garvey LH, Nasser S. Anaphylaxis to the first COVID-19 vaccine: is polyethylene glycol (PEG) the culprit? *Br J Anaesth*. 2021 Mar;126(3):e106-e108. doi: 10.1016/j.bja.2020.12.020. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33386124; PMCID: PMC7834677.
6. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Nederlandstalige productinformatie vaccins tegen COVID-19. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:1:0::NO:RP,1:Po_DOMAIN,Po_LANG:H,NL. Bezocht op 08-07-2021.

7. Sellaturay P, Nasser S, Islam S, Gurugama P, Ewan PW. Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/BioNTech mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Allergy*. 2021 Jun;51(6):861-863. doi: 10.1111/cea.13874. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33825239; PMCID: PMC8251011.
8. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy*. 2021 Jun;76(6):1629-1639. doi: 10.1111/all.14739. PMID: 33452689; PMCID: PMC8013422.
9. Allergy & Asthma Care of Fairfield County. Updated guidance on risk of allergic reactions to COVID-19 vaccines. <https://www.allergyandasthma.org/2021/04/updated-guidance-on-risk-of-allergic-reactions-to-covid-19-vaccines.html>. Bezocht op: 29-06-2021.
10. Anagnostou K, Turner PJ. Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104(1):83.
11. Greenberger PA. Most children and adolescents will survive an episode of severe anaphylaxis, but we need to be better at prevention, risk reduction, and early treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(7):2250-1.
12. NVvAKI. De Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie (NVvAKI) adviseert dat patiënten met een ernstige of chronische allergie wel het Pfizer vaccin mogen krijgen. 11 december 2020.
13. Insights from American College of Allergy, Asthma, and Immunology COVID-19 Vaccine Task Force: Allergic Reactions to mRNA SARS-CoV-2 Vaccines.
14. Banerji A, Wickner PG, Saff R, et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Apr;9(4):1423-1437. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.047. Epub 2020 Dec 31. PMID: 33388478; PMCID: PMC7948517.
15. European Medical Agency. EMA/660602/2020; EMEA/H/C/005735; 21.12.2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu>. Bezocht op: 29-06-2021.
16. World Health Organization. mRNA vaccines against COVID-19: Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine BNT162b2. The 22nd of December 2020. Background document for the extraordinary meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) - the 5th of January 2021. Bezocht op: 29-06-2021.
17. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers) emergency use authorisation (EUA) of the Pfizer-Biontech Covid-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (Covid-19). Bezocht op: 29-06-2021.
18. College of Allergy, Asthma, and Immunology. COVID-19 Vaccine FAQs: Getting Vaccinated and Contraindications. Updated May 19, 2021.

CORRESPONDENTIEADRES

Heike Röckmann

E-mail: H.Rockmann@umcutrecht.nl