

# Diagnostik og behandling af insektgiftsallergi

National vejledning fra Dansk Selskab for Allergologi

## *Arbejdsgruppen:*

**Kirsten Skamstrup Hansen**, Afdeling for Børn- og Unge & Klinik for allergisygdomme, Københavns Universitetshospital Herlev-Gentofte;

**Susanne Halken**, H. C. Andersen Børne- og Ungehospital, Odense Universitets Hospital;

**Caroline Curtz**, DSA & Klinik for allergisygdomme, Københavns Universitetshospital Herlev-Gentofte;

**Holger Mosbech**, Klinik for allergisygdomme, Københavns Universitetshospital Herlev-Gentofte;

**Johannes Schmid**, Allergi Center AUH, Aarhus Universitetshospital;

**Hans-Jørgen Malling** (formand), Klinik for allergisygdomme, Københavns Universitetshospital Herlev-Gentofte.

## Sammenfatning af anbefalinger

<p>God klinisk praksis er kun at foretage allergologisk udredning hos patienter med systemiske anafylaktiske reaktioner, hvor der kan være indikation for immunterapi (respiratoriske og/eller kardiovaskulære symptomer eller påvirket livskvalitet). Diagnosen baseres på anamnese suppleret med priktest med bi- og hvepsegift eller måling af specifikt IgE. Ved mistanke om reaktion på stik fra humlebi, stor gedehams eller papirhveps (stik i udlandet) suppleres med måling af IgE overfor gift fra disse. Komponentdiagnostik er kun indiceret hos patienter med dobbeltsensibilisering.</p>
<p>Patienter med svære anafylaktiske stikreaktioner bør også screenes for mastocytosis.</p>
<p>VIT (venom immunotherapy, allergen immunterapi med insektgift) anbefales (stærk anbefaling) til både børn og voksne med dokumenteret sensibilisering og systemiske reaktioner omfattende respiratoriske og/eller kardiovaskulære symptomer (anafylaksi).</p>
<p>VIT anbefales (svag/betinget anbefaling) til både børn og voksne med dokumenteret sensibilisering og ikke-livstruende symptomer (oftest urticaria), hvis patientens livskvalitet er tilstrækkeligt påvirket af insektgiftallergien eller hvis patienten har kraftig øget risiko for alvorligt udfald af nye insektstik.</p>
<p>VIT anbefales ikke (betinget anbefaling) til børn med monosymptomatisk urticaria.</p>
<p>VIT anbefales ikke (stærk anbefaling) til patienter der alene har haft en stor lokalreaktion.</p>
<p>God klinisk praksis er rutinemæssigt at anvende depotpræparat til VIT med en vedligeholdelsesdosis på 100 µg gift indgivet hver 6-8 uge.</p>
<p>God klinisk praksis er rutinemæssigt at behandle alle med VIT i 5 år.</p>
<p>God klinisk praksis er ikke rutinemæssigt at udføre stikprovokation før, under eller ved afsluttet VIT.</p>
<p>God klinisk praksis er at udstyre patienten med adrenalin autoinjektor indtil vedligeholdelsesdosis er nået, hvis der i denne periode er risiko for insektstik. Herefter er der almindeligvis ikke behov for adrenalin autoinjektor.</p>

## Baggrund

Formålet med denne vejledning er at give opdaterede anbefalinger til diagnostik og behandling af insektgiftsallergi på dansk. Vejledningen er primært baseret på European Academy of Allergy and Clinical Immunology's (EAACI) systematiske review og meta-analyse fra 2017<sup>1</sup> suppleret med nyere publiceret evidens på området. Desuden forsøger vejledningen at forholde sig kritisk til EAACI's guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. EAACI Position Paper fra 2018<sup>2</sup>. Der er områder i dette felt, hvor evidensen er svag og hvor anbefalingerne i denne vejledning ikke fuldstændig følger disse guidelines eller supplerer med anbefalinger baseret på konsensus blandt danske allergologer. Denne vejledning henvender sig primært til børnelæger, allergologer, akutmedicinere, lungemedicinere, skadestuer og almen praksis, som kommer i kontakt med patienter med insektgiftsallergi.

## Definition

Insektgiftsallergi skyldes dannelse af IgE-antistoffer rettet mod komponenter i insektgift formentlig initieret af et tidligere stik. Et fornyet stik medfører frigørelse af allergiske mediatorer og kan udløse systemiske (anafylaktiske) reaktioner. I Danmark drejer det sig primært om gift fra honningbi (*Apis mellifera*), gedehamse (hvepse) (*Vespula* spp.) samt sjældnere humlebier (*Bombus* spp.) og stor gedehams (*Vespa crabro*). Herudover kan *Dolichovespula* (skovgedehamse) og *Polistes* (papirhvepse) også forårsage allergiske reaktioner (Figur 1). Andre insekter som myg, flåt, klæg mm., der bider, men ikke har gift eller stikker, kan også udløse mildere, sædvanligvis lokale allergiske reaktioner, men diagnostikken kan være vanskeligere, fordi allergenerne ikke er identificeret.

## Forekomst

Prævalensen af allergiske insektstiksreaktioner i Danmark er ukendt, men omkring 1.000 personer henvender sig årligt på skadestuerne med behandlingskrævende systemiske symptomer<sup>3</sup>. Insektgiftsallergi er ansvarlig for 1-2 erkendte dødsfald om året<sup>4</sup>. I en dansk tværnsnitsundersøgelse angav 13% at de havde haft en abnorm reaktion på insektstik, hos halvdelen var

der dog kun tale om store lokalreaktioner. Blandt resten (med systemiske reaktioner) kunne der kun påvises specifikt IgE mod insektgift hos 38%, som udtryk for at en stor del af disse selvrapporterede reaktioner nok ikke var allergiske. I befolkningsgruppen blev der fundet IgE-sensibilisering mod insektgifte hos 15%, hvoraf 2/3 ikke havde anamnesticke holdepunkter for insektallergi, hverken store lokalreaktioner eller systemiske reaktioner<sup>5</sup>. Udenlandske epidemiologiske undersøgelser rapporterer en hyppighed af systemiske reaktioner på 1-7% hos voksne og 3% hos børn<sup>6,7</sup>.

## Symptomer og prognose

Kliniske symptomer induceret af insektgift varierer fra milde reaktioner udløst af rent toksiske substanser med lokal hævelse og smerte over stor lokalreaktion (>10 cm og varende mere end 1 døgn) til mild systemisk allergisk udløste reaktion (alene omfattende hud) og fulminant anafylaksi<sup>2</sup> med respiratoriske og/eller kardiovaskulære symptomer (Tabel 1).

Både symptomer og objektive fund afhænger af tidsintervallet fra insektstik. Væsentlige anafylaktiske manifestationer kan være svundet inden for 30 minutter. Yderst sjældent ses sent indtrædende symptomer som serumsyge, vaskulitis, polyradikulitis eller dissemineret intravaskulær koagulation<sup>8</sup>.

Lokale symptomer med hævelse og rødme svinder oftest i løbet af timer til dage. Sværhedsgraden af systemiske reaktioner med symptomer fra flere organsystemer er ofte relateret til hurtig debut og udvikling af symptomer. Ved forudgående anafylaktisk reaktion vil 30-60% af voksne udvikle alvorlige symptomer ved nyt insektstik<sup>9</sup>. Gentagelsesrisikoen er lavere for børn. Symptombilledet vil oftest være identisk, men progression af sygdomssværhedsgrad ses hos 20%<sup>10</sup>. Med stigende tidsmæssig afstand fra sidste reaktion kan symptomerne ved fornyet stik være mildere. Forekomst af mastocytose hos voksne patienter med anafylaksi efter insektstik er hyppigere end hidtil antaget, særligt blandt patienter med alvorlig anafylaksi med blodtryksfald og bevidsthedstab uden urticaria. Sværhedsgraden af en tidligere reaktion er den bedste prædikator for sværhedsgraden af fremtidige stikreaktioner<sup>11</sup>.

Tabel 1

Symptomer	Allergologisk udredning	Indikation for VIT	Kommentarer
Stor lokalreaktion	Skal ikke udredes	VIT ikke indiceret	Risiko for systemisk reaktion ved fremtidigt stik ikke væsentligt øget
Mild systemisk reaktion alene omfattende hud og slimhinder	Skal almindeligvis ikke udredes	Børn: VIT ikke indiceret Voksne: VIT kan være indiceret	Patienter med f.eks. hjertesygdom, med risiko for multiple stik (biavlere) eller med nedsat livskvalitet grundet insektgiftsallergi kan være kandidater til VIT
Alvorlig systemisk reaktion med respiratoriske og/eller kardiovaskulære symptomer	Skal udredes	VIT indiceret hos både børn og voksne	Sandsynlighed for mastocytose øget. Ud over klinisk vurdering bør som minimum screenes ved måling af p-tryptase

Tabel 1 Kliniske symptomer, indikation for udredning og indikation for VIT samt relevante kommentarer

## Diagnostik

I anamnesen indgår identifikation af det stikkende insekt (billeder af stikkende insekter kan hjælpe, se figur 1), tidsforløbet for udvikling af symptomer og sværhedsgraden af de allergiske symptomer. Insektstik først på sommeren vil oftere være forårsaget af honningbi, hvorimod hvepsestik er hyppigere i sensommeren. En efterladt brod og giftsæk i huden øger sandsynligheden for, at der er tale om et bistik. Brodden hos hvepse har færre modhager end hos honningbier, og hvepse efterlader derfor sjældnere deres brod.

Ved fulminant anafylaktisk shock kan anamnesticke oplysninger om insektstik mangle, og andre årsager til shock bør udelukkes. Reaktion med primært cerebrale symptomer, kan ligne epileptisk anfald eller vaskulær cerebral katastrofe. Hyperventilation og vasovagale tilfælde kan også være differentialdiagnoser.

Der er kun indikation for allergologisk udredning hos patienter med systemiske reaktioner, hvor der kan være indikation for immunterapi (Tabel 1). I anamnese lægges vægt på om der har været systemiske allergiske reaktioner som er mere alvorlige end generaliserede hudsymptomer, dvs. primært personer med luftvejs-/vejtrækningsproblemer og/eller blodtryksfald eller påvirket livskvalitet. Patienter, som udelukkende har haft store lokalreaktioner, og børn, der alene har haft kutane symptomer, skal ikke allergologisk udredes, da deres anafylaksirisiko ved fornyet stik ikke er forhøjet<sup>12,13</sup>.

Sensibilisering over for insektgift vurderes ved kutantest/måling af IgE mod insektgift. Størrelsen af de positive testresultater kan ikke i sig selv forudsige sværhedsgraden af fremtidige stikreaktioner og en stor del af patienter med positive resultater mod insektgift har aldrig oplevet systemiske reaktioner eller store hævelser<sup>3</sup>. Denne

Figur 1



Honningbi (*Apis mellifera*)



Almindelig hveps (*Vespula vulgaris*)



Humlebi (*Bombus* sp.)



Stor gedehams (*Vespa crabro*)



Papirhveps (*Polistes*)



Skovgedehams (*Dolichovespula*)

Figur 1 Oversigt over de insekter, som oftest forårsager insektgiftsallergi

Billeder fra Wikipedia

diagnostik kan således kun benyttes som supplement til sygehistorien og ikke til screening. Det kan føre til unødigt bekymring, hvis den anvendes på personer, der alene har haft store hævelser eller slet ikke har haft insektstiksreaktioner.

Priktest (SPT) udføres med dialyserede ekstrakter hvor lavmolekylære toksiske komponenter er fjernet. I Danmark benyttes ekstrakt af gift fra honningbier og en blanding af de hyppigst forekommende hvepsearter. Det anbefales at prikteste med 300 µg/ml. Priktest giver både læge og patient en indikation af om insektgiften kan udløse et relevant biologisk respons hos patienten. En positiv SPT skal altid følges op med en konfirmatorisk måling af IgE, da allergen immunterapi kun har effekt på IgE-udløste reaktioner. Intrakutantest med insektgift benyttes i Danmark almindeligvis ikke som rutine grundet en øget risiko for udløsning af anafylaksi og praktiske forhold omkring holdbarhed af allergenekstrakter. Sensitiviteten er øget, men også risikoen for at udløse et falskt positivt resultat<sup>14</sup>.

Specifikt IgE mod insektgift måles rutinemæssigt med ImmunoCAP® mod bi- og hvepsegift som alternativ til priktest, eller som en konfirmatorisk test for IgE-sensibilisering før stillingtagen til insektgift-immunterapi (VIT). Et positivt testresultat er en værdi >0,35 kU/L. Ved mistanke om reaktion på stik fra humlebi, stor gedehams eller papirhveps (stik i udlandet) suppleres med måling af IgE for gift fra disse arter. Her er ikke kommercielt tilgængelige ekstrakter til hudtest.

I tilfælde af dobbelt positiv reaktion for både bi- og hvepsegift ved enten priktest eller specifik IgE-måling, er det vigtigt at få afklaret, om det drejer sig om reel positivitet for begge insektgifte (sensibilisering overfor unikke allergener fra både bi og hveps) eller krydssensibilisering (reaktion på fælles allergener hos bi og hveps). Afklaringen opnås ved komponentdiagnostik (måling af IgE mod majorallergener i de forskellige insektgifte)<sup>15</sup>. Baggrunden for krydssensibilisering er, at bigift og hvepsegift indeholder flere allergener, som udviser høj grad af lighed i proteinsekvens og 3-dimensionel struktur. De deler identiske IgE epitoper og ved en sensibilisering for sådanne bi-allergener vil IgE-antistofferne også binde sig til allergener rettet mod hvepsegift på trods af, at patienten ikke primært er hvepsesensibiliseret, og

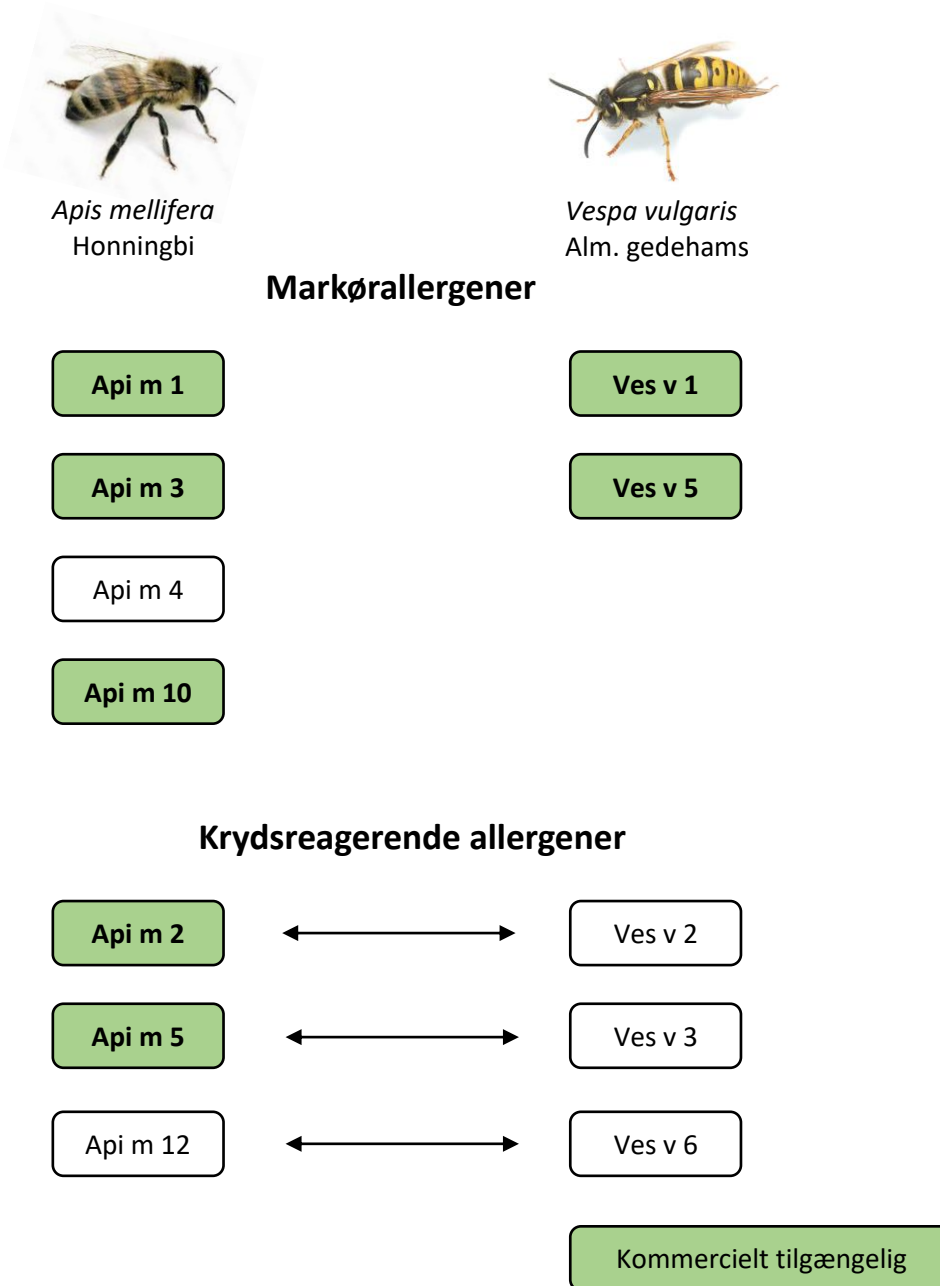
*vice versa*<sup>16</sup>. For honningbi kan der undersøges for IgE rettet mod følgende species-specifikke (ikke-krydsreagerende) allergener: Api m 1, Api m 3 og Api m 10. For hveps drejer det sig om Ves v 1 og Ves v 5, der dog krydsreagerer med Pol d 1 og Pol d 5 fra papirhveps. Api m 2 fra bi krydsreagerer med Ves v 2 fra hveps og Pol v 2 fra papirhveps, mens Api m 5 fra bi krydsreagerer med Ves v 3 fra hveps og Pol v 3 fra papirhveps<sup>17</sup>. For patienter hvor der både er IgE rettet mod et specifikt biallergen (Api m 1, Api m 3 eller Api m 10) og IgE mod et hvepseallergen (Ves v 1 eller Ves v 5) drejer det sig således om en reel dobbeltsensibilisering og VIT (venom immunotherapy) med både bi- og hvepsegift er indiceret (Figur 2). Ved positive reaktioner udelukkende over for krydsreagerende allergener vil VIT med en type gift (ofte hveps eller det insekt med det kraftigste IgE-respons) være dækkende, men er det stikkende insekt sikkert identificeret, bør gift herfra vælges. Anafylaktiske symptomer udløst efter stik af humlebi vil kunne dækkes ved VIT med bigift og stor gedehams (*Vespa crabro*) med hvepsegift. Dog er beskyttelsen mindre veldokumenteret og adrenalin autoinjektor bør fortsat medbringes under og efter behandlingen, hvis der har været tale om livstruende reaktioner. Med komponentdiagnostik som hjælpemiddel vil der sjældent være behov for diagnostiske tests som histaminfrigørelse fra basofile granulocytter eller basofil aktiveringstest. Forhøjet tryptase i blodprøve taget kort tid efter systemisk reaktion understøtter anafylaksi, men skal altid sammenholdes med resultatet af en tilsvarende måling på et senere tidspunkt. Forhøjet basal tryptase kan pege på mastocytose (se nedenfor). Mastocytose er en vigtig risikofaktor i forbindelse med insektstik<sup>18</sup> og denne lidelse bør altid overvejes, specielt ved sværere reaktioner.

#### **Dansk anbefaling:**

God praksis er kun at foretage allergologisk udredning hos patienter med systemiske allergiske reaktioner, hvor der kan være indikation for immunterapi (respiratoriske og/eller kardiovaskulære symptomer eller påvirket livskvalitet). Diagnosen baseres på anamnese suppleret med priktest med bi- og hvepsegift og/eller måling af specifikt IgE. Ved mistanke om reaktion på stik fra humlebi, stor gedehams eller papirhveps (ved stik i udlandet) suppleres med måling af IgE for gift fra disse. Komponentdiagnostik er kun indiceret hos patienter med dobbeltsensibilisering.

Figur 2

## Komponentdiagnostik til differentiering mellem hvepse- og honningbi-allergi



### Tolkning af komponentdiagnostik:

1. Hvis sensibiliseret for Ves v 1 eller Ves v 5 er patienten hvepse-sensibiliseret.
2. Hvis sensibilisering for Api m 1 eller Api m 3 eller Api m 10 er patienten honningbi-sensibiliseret.
3. Hvis sensibiliseret for Ves v 1 eller Ves v 5 og Api m 1 eller Api m 3 eller Api m 10 er patienten sensibiliseret for både hveps og honningbi.

Figur 2 Markørallergener og krydsreagerende allergener mellem honningbi og almindelig hveps

## Symptombehandling

### Lokalbehandling:

Efterlades brod og giftblære i huden, skal giftblæren fjernes hurtigst muligt, fordi den fortsat sprøjter gift ind. Sekunders forsinkelse kan være afgørende for giftmængden. Hævelse og smerte kan bedres med afkøling, antihistamin eller NSAID-præparater. Ved stor lokalreaktion i kritisk område kan kortvarig behandling med systemisk steroid reducere generne.

### Systemisk behandling

I tilfælde af anafylaksi med kredsløbspåvirkning lægges patienten ned med eleverede ben, ved primært respiratoriske symptomer siddende med eleveret overkrop<sup>19</sup>. Behandlingen er som ved andre former for anafylaksi. Patienter behandlet med adrenalin indlægges til observation og skal have været cirkulatorisk og respiratorisk stabile i minimum 8 timer før udskrivelsen. Børn indlægges ofte natten over.

Patienter, som har haft en generaliseret reaktion (alvorligere end urticaria), bør udstyres med recept på adrenalin autoinjektor og oplæres i brugen af denne før udskrivelse samt henvises til allergologisk udredning.

## Forebyggende behandling

### Allergen immunterapi

Vurdering af den kliniske effekt af VIT (venom immunotherapy) er baseret på både stik i naturen samt stikprovokationer. For patienter behandlet med hvepsegift vil > 90% være beskyttede mod systemiske reaktioner ved restik, for bigift er effekten lidt mindre omkring 80%<sup>20, 21</sup>.

Retningslinjerne for VIT tager udgangspunkt i EAACI's guidelines<sup>2</sup>, som er baseret på et systematisk review og meta-analyse<sup>1</sup>. Disse danner baggrund for at formulere evidens-baserede anbefalinger for klinisk beslutningstagen baseret på GRADE-processen<sup>22</sup>. Evidensen for et tiltag graderes som level 1 hvis anbefalingen er baseret på systematiske reviews, metaanalyser og randomiserede studier; rekommandationen som grad A hvis baseret på overensstemmende level 1

studier og styrken af anbefalingen som stærk hvis evidensen kommer fra studier med lav risiko for bias.

Stærk anbefaling anvendes, når der er evidens af høj kvalitet (baseret på systematiske reviews, metaanalyser og randomiserede, kontrollerede undersøgelser), der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at den anbefalede intervention kan anvendes på alle, eller næsten alle.

Svag/betinget anbefaling anvendes når evidensen baseres på ikke-randomiserede studier, hvor det alligevel vurderes at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og anbefalingen bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen.

### Indikation for VIT

#### Anafylaksi:

Formålet med VIT er at forhindre fornyet alvorlig systemisk reaktion ved nyt insektstik. VIT anbefales til voksne med påviselig sensibilisering og systemiske stik-reaktioner alvorligere end kutane symptomer (dvs. anafylaksi med respiratoriske og/eller kardiovaskulære symptomer)<sup>2</sup> (Tabel 2). Anbefalingen er stærk og baseret på 2 metaanalyser<sup>1,23</sup>.

For børn er anbefalingen betinget og baseret på 2 ældre studier med høj risiko for bias<sup>24,25</sup>. Golden's undersøgelse<sup>24</sup> omfatter en efterundersøgelse af 512 patienter fulgt op efter 18 år efter en gennemsnitlig behandlingstid med VIT i 3½ år. 43% oplevede efterfølgende stikepisoder og systemiske reaktioner optrådte mindre hyppigt hos de patienter, der havde modtaget VIT (3%) mod 17% i ubehandlede patienter. Hunt's studie baseres på et mindre antal patienter, men viste klart fordelene ved 100 µg gift sammenlignet med placebo og helkrops-ekstrakt<sup>25</sup>. Et ikke-randomiseret studie<sup>11</sup> kommer til samme konklusion. Succesfuld VIT er også gennemført hos børn < 6 år, og anafylaksi ses sjældent hos børn < 6 år<sup>26</sup>.



#### **Dansk anbefaling:**

- VIT anbefales (stærk anbefaling) til både børn og voksne med dokumenteret sensibilisering og systemiske reaktioner omfattende respiratoriske og/eller cirkulatoriske symptomer (anafylaksi).

#### **Mild systemisk reaktion/urticaria:**

Børn med monosymptomatisk urticaria har ikke øget risiko for at udvikle anafylaktiske symptomer ved nyt insektstik. Det er vist i et studie af børn med ikke-livstruende symptomer, som blev randomiseret til VIT eller ikke. Ingen udviklede alvorligere reaktioner end initiale stik og der var ingen forskel på grupperne<sup>12</sup>.

Hvis patientens livskvalitet er tilstrækkelig påvirket på basis af insektgiftsallergien eller hvis patienten har en øget risiko for en systemisk reaktion efter insektstik (alvorlig hjertesygdom, gartnere, biavlere og andre med betydelig sandsynlighed for multiple stik mm.) kan VIT komme på tale selv om patienten ikke har haft anafylaksi, men kun har haft generaliseret/udbredt urticaria. Der findes ikke evidens for at VIT kan redde liv hos alvorligt hjertesygge patienter, men det er en erfaring, at disse dårligere tåler svære blodtryksanfald. Det er derimod dokumenteret at alvorlig insektgiftsallergi påvirker livskvaliteten negativt. Enkelte patienter tør ikke opholde sig udendørs hele sommeren eller er rædselsslagne ved lyden af stikkende insekter. Der er dokumentation for at livskvaliteten bedres af VIT<sup>27</sup>.

#### **Dansk anbefaling:**

- VIT anbefales ikke (betinget anbefaling) til børn med monosymptomatisk urticaria.
- VIT anbefales (svag/betinget anbefaling) til både børn og voksne med ikke-livstruende symptomer hvis patientens livskvalitet er påvirket af insektgiftallergien eller hvis patienten har kraftig øget risiko for alvorligt udfald af nye insektstik.

#### **Stor lokalreaktion:**

VIT kan reducere både størrelse og varighed af fremtidige lokalreaktioner, men patienter der alene har haft en stor lokalreaktion udvikler

sjældent mere alvorlige reaktionsformer ved senere stik<sup>4,28</sup>.

#### **Dansk anbefaling:**

- VIT anbefales ikke (stærk anbefaling) til patienter der alene har haft en stor lokalreaktion.

#### **Kontraindikation for VIT**

I Danmark anbefales det at følge de kontraindikationer, som er beskrevet i DSA's nationale immunterapi-vejledning fra 2022<sup>29</sup>. Kasuistiske informationer tyder på, at VIT kan gennemføres ukompliceret på en række patienter, som har tilstande, der opfattes som kontraindikation. Hvis man vælger at gennemføre VIT hos en patient, som har en kontraindikation, er det vigtigt tydeligt (skriftligt) at argumentere for interventionen, samt at informere patienten om dette og lade denne være med i beslutningen.

#### **Absolutte kontraindikationer i henhold til EAACI Guidelines 2015<sup>30</sup>**

- Aktive, alvorlige, systemiske autoimmune sygdomme.
- Maligne sygdomme (VIT kan anvendes til højrisikopatienter).
- AIDS.
- Graviditet under VIT opdosering (der er ingen holdepunkter for teratogen skade, men let øget risiko for anafylaktiske reaktioner under opdosering og dermed fosterskade).

#### **Relative kontraindikationer**

- Autoimmune sygdomme i remission. Diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis, Crohn's sygdom, colitis ulcerosa og rheumatoid arthritis i stabil fase er ikke en kontraindikation.
- Graviditet. Ukompliceret vedligeholdelsesbehandling kan fortsætte efter grundig information og patientens accept. Ved mindste usikkerhed eller komplikationer standses behandlingen.
- Speciel forsigtighed skal udvises ved adrenalinbehandling til patienter i behandling med mono-amino-oxidase-hæmmere (MAOI), da MAOI forsinket nedbrydningen af adrenerge

stoffer, hvorved den adrenerge virkning forstærkes og forlænges kraftigt.

- Ved kardiovaskulær sygdom skal status og behandling, samt risiko ved anafylaksi (som kræver adrenalin) vurderes - evt. i samarbejde med kardiolog før opstart af VIT
- Dårlig compliance og psykiske lidelser som besværliggør samarbejde.

#### **Dansk anbefaling:**

- Kontraindikationerne for VIT (god klinisk praksis) følger EAACI's retningslinjer fra 2015.

#### **Ekstrakter og doseringsforslag**

I Danmark forhandles ekstrakter indeholdende bi- og hvepsegift i form af *Soluprick*<sup>®</sup> SQ (opløsning til priktest i styrkerne: 10, 100 og 300 µg/ml.); vandige ekstrakter (*Aquagen*<sup>®</sup> SQ) til diagnostik eller VIT og aluminium-adsorberede depotpræparater (*Alutard*<sup>®</sup> SQ) til VIT. *Aquagen*<sup>®</sup> SQ kan bruges til rush-immunterapi (opdosering over få dage). Fordelen ved rush-VIT er en hurtigere beskyttelse, som dog kun har relevans, hvis behandlingen starter i eller lige før aktuel insekt-sæson. Rush-VIT kan også have berettigelse hvis behandlingen foregår langt fra patientens hjem. Ulemperne er at behandlingen kræver hospitalisering og at risikoen for at udløse systemiske bivirkninger er væsentlig øget<sup>31</sup>. Til standardbehandling anbefales et depot-præparat.

Opdoseringsregimet har næppe relation til den kliniske effekt. Det vigtige er at finde et passende opdoseringsregime, som kræver et minimum af tid for patienten (så få konsultationer som muligt) og samtidig giver et minimum af bivirkninger. Forslag til opdoseringsregimer kan findes i DSA's Allergen immunterapi-vejledning<sup>29</sup>.

Vedligeholdelsesdosis anbefales som 100 µg gift. Dette er primært baseret et enkelt studie<sup>32</sup>, hvor en mindre gruppe af patienter blev behandlet med 50 µg gift i forhold til en standard vedligeholdelsesdosis på 100 µg gift. Den kliniske effekt af den halve dosis var 79% mod de forventede næsten 100% ved en dosis på 100 µg gift. For patienter, som reagerer med systemisk reaktion på insektstik under pågående VIT anbefales dosisøgning til 200 µg gift. Anbefalingen er baseret på et retrospektivt studie af patienter, der ikke var beskyttede af en

vedligeholdelsesdosis på 100 µg gift, hvor man efterfølgende øgede dosis til 200 µg gift og bedrede den kliniske effekt<sup>33</sup>.

Tidsintervallet for vedligeholdelse med 100 µg gift er for vandige ekstrakter 4-6 uger. For aluminium-adsorberede depot-ekstrakter anbefaler producenten injektion hver 6 ± 2 uger. EAACI's ekspertpanel foreslog i 2005, at VIT det første år skulle gives hver 4 uge, i den andet år hver 6 uge og derefter hver 8 uge<sup>34</sup>. Denne anbefaling har intet videnskabeligt belæg. Simioni<sup>35</sup> sammenlignede konventionel behandling med vandige ekstrakter (hver 4-6 uge) med vedligeholdelsesbehandling hver 3-4 måned. Doseringsintervallerne påvirkede ikke hyppigheden af behandlingssvigt. Goldberg<sup>36</sup> anvendte et 12-ugers interval og fandt at flertallet tolererede dette. Bedømt på stikprovokationer udviklede <5% lettere systemisk reaktion under denne behandling.

#### **Dansk anbefaling:**

- Det anbefales (god klinisk praksis) rutinemæssigt at anvende aluminium-adsorberet depotpræparat til VIT med en vedligeholdelsesdosis på 100 µg gift indgivet hver 6-8 uge.

#### **Behandlingsvarighed**

Den optimale behandlingsvarighed for at sikre langtidseffekt kendes ikke. Kort behandlingsvarighed (1-2 år) har vist sig at give dårligere langtidseffekt<sup>37</sup>. Reisman<sup>38</sup> publicerede i 1993 resultaterne fra en undersøgelse over patienter behandlet med VIT <1 år til >5 år. Resultaterne tydede på en sammenhæng mellem den oprindelige reaktions sværhedsgrad og den nødvendige varighed af VIT. For patienter med mild til moderat anafylaksi kan en 2-3 års behandling være tilstrækkelig. Længere behandlingsvarighed anbefales for patienter med sværere symptomer. Lerch og Müller<sup>39</sup> fandt behandlingssvigt bedømt ved re-stik hos 18% behandlet <50 måneder mod 5% hos patienter behandlet >50 måneder. Deres konklusion var at VIT af 3-5 års varighed sikrer livslang beskyttelse hos flertallet af patienter, men at >4 års behandling øger effekten. Flere opfølgingsstudier argumenterer for at VIT hos

voksne kan stoppes efter 5-6 år med en efterfølgende risiko på 5-10% for at udvikle en systemisk reaktion<sup>40</sup>. Der findes ikke biomarkører som kan forudsige om en patient har risiko for recidiv af anafylaksi. Det samme gælder for SPT. Længerevarende VIT og/eller adrenalin autoinjektor kan også overvejes i andre situationer med alvorlige reaktioner og øget risiko for utilstrækkelig behandlingseffekt (fx biavlere og allergi for humlebi eller stor gedehams). Livslang VIT og livslang adrenalin autoinjektor anbefales ved mastocytose (specialistopgave).

#### **Dansk anbefaling:**

- Det anbefales (god klinisk praksis) rutinemæssigt at behandle alle med VIT i 5 år.

### **Stikprovokation**

Stikprovokation (stik med levende insekt) har været anvendt både til diagnostik og effektvurdering, men er ikke uden risiko ved diagnostik. Stik kan foregå i naturen, hvor identifikation af det stikkende insekt kan give problemer, eller med indfanget insekt. Stikprovokation opfattes ofte som et absolut effektmål, men hverken i naturen eller med et indfanget insekt, kan man være sikker på giftmængden. Giftblæren kan være tømt helt eller delvist før stikket. Stikprovokation kan i specielle tilfælde udføres for at overbevise patienten om behandlingseffekten.

#### **Dansk anbefaling:**

- Det anbefales (god klinisk praksis) ikke rutinemæssigt at udføre stikprovokation før, under eller ved afsluttet VIT.

### **Adrenalin autoinjektor**

Adrenalin udgør primærbehandlingen ved anafylaksi og følgelig skal patienter med systemisk reaktion efter insektstik udstyres med og oplæres i brugen af adrenalin autoinjektor, hvis der fortsat er risiko for insektstik (dvs. aktuel insektsæson)<sup>41</sup>. Patienten kan også udstyres med et rescue kit bestående af antihistamin og prednisolon, specielt, hvis de kun har haft urticaria (og måske ikke får

VIT). Undersøgelse med bigift VIT har vist beskyttelse, når vedligeholdelsesdosis er nået<sup>42</sup>. Derfor er der sædvanligvis ikke brug for, at patienten bærer adrenalin autoinjektor under vedligeholdelsesbehandling. Undtaget er patienter med mastocytose, ophold langt fra lægehjælp og dårlig livskvalitet trods VIT. I specielle tilfælde, hvor VITs beskyttelse er mindre veldokumenteret som hos biavlere, der kan få multiple stik samtidigt, eller ved allergi for stor gedehams eller humlebi, hvor VIT foregår med allergener fra alm. gedehams eller honningbi, bør adrenalin autoinjektor overvejes både under og efter behandlingen.

#### **Dansk anbefaling:**

- Det anbefales (god klinisk praksis) at patienten har adrenalin autoinjektor indtil vedligeholdelsesdosis er nået, hvis der er risiko for insektstik. Herefter er der almindeligvis ikke behov for adrenalin autoinjektor.

### **Livskvalitet**

Efter en livstruende insektstiksreaktion, vil mange være så bekymrede for fremtidige stik, at det påvirker livskvaliteten<sup>43</sup>. At udstyre patienten med en adrenalin autoinjektor løser sædvanligvis ikke dette problem<sup>44</sup>. VIT kan bedre livskvaliteten hos disse patienter<sup>45</sup>.

### **Mastocytose og insektgiftsallergi**

Mastocytose er den mest betydende risikofaktor for alvorlig stikrelateret anafylaksi<sup>11</sup>, og forekommer særligt hyppigt hos patienter med alvorlig anafylaksi med blodtryksfald og bevidsthedstab uden hudsymptomer. Mastocytose afklares ved inspektion af huden for urticaria pigmentosa, udspørgen om andre symptomer tydende på mastocytose herunder især gastrointestinalt (mavesmerter, diaré), osteoporose, samt blodprøver (tryptase og KIT D816V mutation-analyse). Mastocytose afklares endeligt ved knoglemarvsundersøgelse. Vurdering af patienter med mastocytose og insektstiks-anafylaksi er en specialistopgave.

## Forebyggelse af insektstik

- Slå kun ud efter insekter, når de sikkert kan slås ihjel
- Bevæg dig roligt i stikkende insekters nærhed
- Dæk kød og søde madvarer til
- Tjek for stikkende insekter, inden du tager mad/drikkevarer i munden
- Behold sko på, særligt i græsset
- Dæk barnevogne til med myggenet
- Få fjernet nedfalden frugt
- Få fjernet hvepseboer og afskaf bistader (hvis biavler)

## Referencer

1. Dhami S, Zaman H, Varga E-M et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:342–365.
2. Sturm GJ, Varga E-M, G. Roberts G et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. EAACI Position Paper. *Allergy* 2018;73:744–764.
3. Mosbech H, Bay-Nielsen H. Insektstik og skadestuebesøg. *Ugeskr Læg* 1991;153:3071-2.
4. Mosbech H. Deaths caused by wasp and bee stings in Denmark 1960-1980. *Allergy* 1983;38:195-200.
5. Mosbech H, Tang L, Linneberg A. Insect Sting Reactions and Specific IgE to Venom and Major Allergens in a General Population. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;170:194–200 DOI: 0.1159/000448399
6. Bilò MB, Tontini C, Martini M, Corsi A et al. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51:244-258.
7. Pali-Schöll I, Blank S, Verhoeck K et al. EAACI position paper: Comparing insect hypersensitivity induced by bite, sting, inhalation or ingestion in human beings and animals. *Allergy* 2019;74:874–887.
8. Bilò BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude Elberink JNG, the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339-1349.
9. Ruëff F. Natural history and long-term follow-up of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20:445-451.
10. Rueff F, Przybilla B, Muller U, Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1996;51:216-225.
11. Bonadonna P, Korosec P, Nalin F, Golden DBK. Venom Anaphylaxis: Decision Points for a More Aggressive Workup. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2024-2031.
12. Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Szkló M, Kwitrovich K, Valentine MD. Epidemiologic study of insect allergy in II. Effect of accidental stings in allergic children. *J Pediatr* 1983;102:361–365.
13. Valentine MD, Schuberth K, Kagey-Sobotka A, Graft D, Kwitrovich K, Szkló M et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990;323:1601–1603.
14. Ansoategui IJ, Melioli G, Canonica GW et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organization Journal* (2020) 13:100080 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100080>.
15. Engin A, Oktelik FB, Gelincik A et al. The role of component-resolved diagnosis in hymenoptera venom allergy in clinical practice. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42:350-356.
16. Blank S, Jakwerth CA, Zissler UM, Schmidt-Weber CB. Molecular determination of insect venom allergies. *Expert Rev Mol Diagn*. 2022 Nov;22:983-986.
17. Blank S, Bilò MB, Grosch J, et al. Marker allergens in Hymenoptera venom allergy — characteristics and potential use in precision medicine. *Allergo J Int*. 2021;30:26–38.
18. Johanna Stoesesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P et al. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy*. 2020;75:535-545.
19. <https://danskallergi.dk/wp-content/uploads/Anafylaksi-hos-b%C3%B8rn-og-voksne-220323.pdf>
20. Muller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:529-535.
19. Rueff F, Vos B, Elberink JO, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:736-746.

20. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. 2013. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. Accessed July 15, 2017
21. Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD008838.
22. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med*. 2004;351:668-674.
23. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med*. 1978;299:157-161.
24. Stritzke AI, Eng PA. Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:950-955.
25. Oude Elberink JN, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Immunotherapy improves health-related quality of life of adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:883-889.
26. Pucci S, D'Alo S, De Pasquale T, Illuminati I, Makri E, Incorvaia C. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy*. 2015;13:21.
27. <https://danskallergi.dk/wp-content/uploads/Allergen-immunterapi-national-vejledning.pdf>
28. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70:897-909.
29. Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *Allergy* 2000;55: 1005-1010.
30. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;67:370-374.
31. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:1027-1032.
32. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy*. 2005;60:1459-1470.
33. Simioni L, Vianello A, Bonadonna P, et al. Efficacy of venom immunotherapy given every 3 or 4 months: a prospective comparison with the conventional regimen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110:51-54.
34. Goldberg A, Confino-Cohen R. Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month intervals is both safe and efficacious. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:902-906.
35. Golden DB, Johnson K, Addison BI, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Clinical and immunologic observations in patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;77:435-442.
36. Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:831-836.
37. Lerch E, Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:606-612.
38. Golden DB, Kwitrovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:298-305.
39. Malling HJ, Hansen KS, Mosbech H. Indikation for adrenalin autoinjektor efter anafylaksi. *Ugeskr Laeger*. 2012;174:1741-3.
40. Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy – how early is it effective? *Allergy*. 2010;65:391-395.
41. Oude Elberink JN, de Monchy JG, Golden DB, Brouwer JL, Guyatt GH, Dubois AE. Development and validation of a health-related quality-of-life questionnaire in patients with yellow jacket allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:162-170.
42. Oude Elberink JN, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Analysis of the burden of treatment in patients receiving an EpiPen for yellow jacket anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:699-704.
43. Findeis S, Craig T. The relationship between insect sting allergy treatment and patient anxiety and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35:260-264.