

23. Prescott SL, Bjorksten B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 255-62.
24. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006; 91: 814-9.
25. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Are regulatory T cells the target of venom immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 365-9.
26. Vos AP, Haarman M, Bucu A, Govers M, Knol J, Garsen J, et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 1277-86.
27. Vos AP, Esch BC van, Stahl B, M'Rabet L, Folkerts G, Nijkamp FP, et al. Dietary supplementation with specific oligosaccharide mixtures decreases parameters of allergic asthma in mice. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 1582-7.
28. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr* 2007; 137: 2420-4.

Summary

Nauta AJ, Knippels LMJ, Hoffen E van, Faber J, Garssen J. The role of IgG4 in food allergy in children? Ned Tijdschr Klin Chem 2008; 33: 7-11.

Food allergy is an inappropriate hyperreactivity response of the immune system against innocuous antigens in food. Immunoglobulin E (IgE) plays an important role in type I hypersensitivity reactions (IgE-mediated allergic reactions). Although the central role of IgE in food allergy is well investigated, little is known about the function of other immunoglobulin isotypes in allergy and tolerance to food proteins. In non-IgE-mediated food allergy, IgG might mediate hypersensitivity reactions. It has been suggested that IgG might not only mediate allergic reactions but also inhibit or block IgE-mediated allergic reactions by hampering the binding of antigen to cell-bound IgE. The basic principle behind allergen immunotherapy, is to induce the development of a systemic immune response in order to generate allergen-specific blocking antibodies. This review presents an overview of recent findings about the role of IgG4 in food allergy and tolerance.

Keywords: Allergy; IgE; IgG4; tolerance

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 11-16

Diagnostiek van insectenallergie

J.N.G. OUDE ELBERINK

De diagnose insectenallergie berust op de combinatie van een positieve anamnese en de aanwezigheid van specifiek IgE. Deze sensibilisatie kan aangetoond worden middels huidtesten en/of serumonderzoek. De sensitiviteit van beide testen is goed, waarbij de huidtesten iets sensitiever zijn dan serologische diagnostiek. Beide testen zijn bruikbaar als aanvulling op de ander. Er is geen onderzoek beschikbaar dat kan voorspellen hoe iemand gaat reageren op een insectensteek.

Iedere zomer veroorzaken bijtende en stekende insecten klachten. In Nederland zijn vooral de angeldragende insecten verantwoordelijk voor de allergische reacties. De angel is een legbuis (ovipositor) die niet meer gebruikt wordt om eieren te leggen. Dit verklaart waarom alleen vrouwtjes kunnen steken (maar dankzij de mimicry jagen de mannetje ook angst aan). De angel heeft weerhaakjes, die van bijen veel meer dan

die van wespen. Daarom blijft de angel van een bij na een steek vaak achter in de huid en de angels van wespen beduidend minder frequent. Het is dus niet zo dat je kunt stellen dat als er een angel in de huid achter blijft dat iemand dus is gestoken door een bij.

In Nederland worden de meeste allergische reacties veroorzaakt door de zogenaamde limonadewespen (*V. vulgaris* en *V. germanica*). Ze behoren tot het geslacht der Hymenoptera, de zgn. vliesvleugelige insecten. Dit geslacht is onderverdeeld in een aantal families, waaronder de *Apidae* (bijen en hommels) en *Vespidae* (ploovleugelwespen). De familie van de *Vespidae* worden verder onderverdeeld in ondermeer de *Vespinae* (papierwespen) en *Polistinae* (veldwespen, maar verwarrend genoeg óók vaak papierwespen genoemd). Papierwespen (*Vespinae*) danken hun naam aan het materiaal waaruit het nest bestaat, een soort papier dat ze zelf uit fijngekauwd hout maken. Ze zijn sociaal en leven in volken of kolonies. Tot de *Vespinae* behoren 3 geslachten: de hoornaars (*Vespa crabro*), de kortkoppen (*Vespulae*, ook wel limonadewespen genoemd) en de langkoppen (*Dolichovespula*).

Bij reacties na een steek is het belangrijk onderscheid te maken tussen lokale en systemische reacties. Dit onderscheid is belangrijk voor zowel de acute behandeling, voor de uit te voeren diagnostiek als voor de te geven preventieve adviezen en maatregelen.

Afdeling Allergologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentie: J.N.G. Oude Elberink, internist-allergoloog, UMCG, Hanzeplein 1, 9713 EZ Groningen
E-mail: j.n.g.oude.elberink@int.umcg.nl

Lokale reacties

Voor iedereen is een steek van een insect een pijnlijke ervaring. Daarnaast is er altijd sprake van roodheid en een lichte zwelling ter plaatse van de steek, maar voor de meeste mensen is het leed daarna meestal snel geleden. Sommige personen zijn echter gevoeliger voor het gif en ontwikkelen forse lokale reacties (de zogenaamde 'large locals'), waarbij soms zelfs een heel ledemaat fors kan opzwellen. Ook kunnen milde constitutionele symptomen optreden als misselijkheid, malaise, hoofdpijn en moeheid. Deze symptomen ontstaan meestal in de loop van de dag en kunnen tot meer dan een week aanhouden. Het mechanisme achter deze reactie is niet goed bekend, mogelijk betreft het een vertraagde overgevoeligheds(type IV-)reactie. Bijen en wespen kunnen deze reacties veroorzaken, maar ook dazen en zelfs beten van muggen.

Bij 3-17% van de mensen in de algemene bevolking ontstaan 'large locals' na een insectensteek (1). Het is een algemeen misverstand dat bij deze patiënten het risico op een allergische systeemreactie verhoogd is. Bij een volwassene is het risico op een systeemreactie slechts iets hoger dan het risico op een systeemreactie in de gemiddelde bevolking (5-10%), bij kinderen is dit risico 2-7% (2-4, 5).

De rol van aanvullende diagnostiek

Omdat onderzoek niet bijdraagt aan het te voeren beleid is aanvullende diagnostiek niet noodzakelijk. Integendeel: het geeft alleen maar verwarring. Wat moet je zeggen tegen een patiënt waarbij je IgE vindt en die alleen een forse lokale zwelling heeft gehad zonder systeemklachten? Deze patiënt had al op grond van zijn klachten gerustgesteld kunnen worden. Doordat u nog aanvullende onderzoek gaat doen zal er alleen maar verwarring ontstaan en terecht zal de patiënt zich afvragen wat dan het nut van dit onderzoek is geweest.

Langetermijnbeleid

Ook al is het risico op een systeemreactie niet tot nauwelijks verhoogd, de kans is wel groot dat deze patiënten bij een volgende steek een 'large local' krijgen. Een behandeling ter preventie van deze reacties is er niet. De ervaring leert dat bij patiënten die immunotherapie krijgen vanwege hun systemische klachten, ook de forse lokale reacties verminderen. Sec lokale reacties vormen echter geen indicatie voor immunotherapie. Bij patiënten die frequent zwellingen hebben, bv. na steken van dazen (plakkaten van rond de 10 cm) werken lokale klasse-IV-corticosteroiden (bv. Diprolone hydrogel) vaak goed ter preventie van de zwelling als ze meteen na de beet gesmeerd worden. Bij patiënten waarbij een heel ledemaat zwelt na een steek of beet, is het te overwegen prednison als preventie voor te schrijven (bv. 30 mg gedurende 3 dagen), met het advies dit direct na de steek of beet in te nemen.

Systemische reacties

Symptomen

Systemische reacties zijn IgE-gemedieerd. Ze worden gekenmerkt door het optreden van klachten op afstand van de steek. De symptomen van deze systemische re-

acties variëren van mild tot ernstig: gegeneraliseerde urticaria/angio-oedeem, glottisoedeem, nausea, vomitus, vertigo, palpitaties, dyspnoe, hypotensie, shock en/of bewustzijnsverlies. De klachten ontstaan meestal binnen het uur, en kunnen al binnen seconden/minuten na de steek optreden (bij 51% binnen 10 minuten) (6).

Prevalentie en natuurlijk beloop

De prevalentie van systeemreacties varieert tussen de 0,4% en 3,3% (1). Iedereen in de bevolking kan een allergie voor bijen en wespen ontwikkelen. De kans op het ontwikkelen van een allergie is groter naarmate men vaker gestoken wordt (1, 7, 8). Bij imkers is het risico verhoogd als het aantal steken minder is dan 10 per jaar (9).

Per jaar overlijden in Nederland naar schatting 5 mensen aan de gevolgen van een allergie voor bijen en/ of wespen (SIG: onslagdiagnoses '88-'92). In de USA ligt dit rond de 40-50 per jaar (10). Post-mortemstudies suggereren echter dat deze getallen wellicht het feitelijke aantal fatale allergische reacties na insectensteeken onderschatten (11). De kans op overlijden neemt toe bij hart- en vaatziekten en chronisch obstructief longlijden (1). Tevens neemt de kans op overlijden toe met de leeftijd (12) en bij mastocytose (13).

De kans op herhaling bij een volgende steek is bij mensen die een allergische systeemreactie hebben gehad duidelijk verhoogd (> 50%). De reden dat niet iedereen altijd weer reageert is onduidelijk. Men moet er echter van uit gaan dat bij volwassenen een eenmaal aanwezige allergie levenslang blijft bestaan. Ook meer dan 10-25 jaar na een eerdere systeemreactie zijn recidief-systeemreacties beschreven (14, 15). Bij een aantal mensen is er wel een afname van de gevoeligheid na verloop van tijd, maar het risico wordt nooit minder dan 10% (16) (zie tevens tabel 2). Helaas is het tot op heden niet mogelijk gebleken om op individueel niveau het risico te voorspellen.

Er zijn wel een aantal factoren die het risico verhogen of verlagen, zoals de ernst van de reactie, de leeftijd, het soort insect (17) en de aanwezigheid van mastocytose. Naarmate de reactie ernstiger verloopt, is de kans op een recidief groter (14). Kinderen (<16 jaar) krijgen hooguit dezelfde klachten bij een volgende steek, maar het overgrote deel zal zelfs milder reageren (3, 10, 18). Patiënten met een allergie voor bijen hebben een groter risico dan wespen-allergische patiënten (19, 20) (zie tevens tabel 1). Patiënten met systemische mastocytose hebben een sterk verhoogd risico op een zeer ernstige systeemreactie na een insectensteek.

Langetermijnbeleid

Aanvullende behandeling is geïndiceerd bij patiënten waarbij het risico op een recidief-systeemreactie is verhoogd bij een volgende steek. Deze behandeling bestaat uit het voorschrijven van een adrenaline-autoinjector en mogelijk immunotherapie.

Adrenaline-auto-injector

In de praktijk betekent dit dat aan iedere volwassen patiënt die een allergische systeemreactie heeft gehad noodmedicatie in de vorm van adrenaline voorgeschreven wordt. In Nederland is dit als een adrenaline(epinefrine)-auto-

injector (0,3 mg) (vb. Epipen® en Anapen®) in de handel. Voor kinderen tot 30 kg is er, indien noodzakelijk, de auto-injector Jr (0,15 mg).

Zodra er een indicatie is voor de adrenaline-auto-injector dient de patiënt ook doorverwezen te worden voor aanvullende diagnostiek en mogelijk immunotherapie.

Immunotherapie

Immunotherapie is een behandeling waarbij oplopende concentraties insectengif worden toegediend met als doel de patiënt ongevoelig te maken voor het gif van insecten. Immunotherapie is zeer effectief in het voorkomen van verdere systeemreacties. Het risico op een recidief-allergische reactie wordt gereduceerd van gemiddeld 50% naar gemiddeld 3% (bij bijen ligt dit percentage iets hoger) (21), waarbij dan nog vrijwel uitsluitend milde systeemreacties worden gezien (22). De behandeling kent een instelfase, waarbij in oplopende concentraties insectengif wordt toegediend, en een onderhoudsfase. De instelfase kan versneld worden uitgevoerd volgens een zogenaamd 'rush'-schema.

Zodra de onderhoudsfase is bereikt, is de patiënt beschermd bij een volgende insectensteek en is het dragen van een adrenaline-auto-injector niet meer noodzakelijk. Bovendien vinden volwassen patiënten de voordelen van immunotherapie veel groter dan de nadelen (zoals regelmatig bezoek aan een arts en het krijgen van injecties). Daarentegen ervaren zij het moeten dragen van een adrenaline-auto-injector wel als belastend (23). De kwaliteit van leven verbetert bij iedereen die een systemische reactie heeft doorgemaakt, ongeacht leeftijd, geslacht en ernst van de doorgemaakte reactie.

Ook bij mensen met alleen een dermale reactie blijkt immunotherapie een positief effect te hebben op hun kwaliteit van leven.

Wanneer welke diagnostiek?

Er is helaas geen enkele marker die voorspelt of mensen allergisch gaan reageren. Evenmin is er een marker die, als iemand allergisch is, voorspelt hoe ernstig de reactie de volgende keer zal zijn. Een nauwkeurige anamnese is daarom de basis voor een goede diagnose en essentieel voor het onderscheid 'large local' en systeemreactie. Bij een 'large local' draagt verdere diagnostiek niet bij aan het te voeren beleid en dient dan ook niet te gebeuren.

Specifiek IgE

In het geval van een systeemreactie dient sensibilisatie te worden onderzocht. Het aantonen van specifiek IgE heeft twee doelen: het onderbouwt de anamnestiche verdenking op een allergische reactie en het helpt bij het identificeren van het insect zodat de juiste immunotherapie kan worden gegeven. Het voorspelt echter niet of en hoe iemand zal reageren bij een volgende steek. De prevalentie van sensibilisatie in de algemene bevolking varieert namelijk tussen de 15-25%, terwijl slechts 1-3% van de bevolking daadwerkelijk allergisch is voor deze insecten. Het bepalen van specifiek IgE bij iemand die nog nooit een allergische reactie heeft gehad heeft dan ook geen enkele zin.

Specifiek IgE kan aangetoond worden middels serologisch onderzoek en/of huidtesten. De sensitiviteit van geen van beide testen is honderd procent. Serologisch onderzoek is negatief in ongeveer 20% van

Tabel 1. Indicaties voor aanvullende diagnostiek en behandeling van systeemreacties na insectensteek

Reactie op voorgaande Insectensteek		Huidtest of RAST	Risico op een systeemreactie	Advies
Geen reactie	Kinderen en volwassenen	Onbekend Positief	1-3% 15%	Geen Geen
	'Large local'	Kinderen	Niet van belang (negatief of positief)	2%
Volwassenen		Niet van belang (negatief of positief)	5-10%	Geen
Systeemreactie, graad I	Kinderen	Positief	1-10%	Geen immunotherapie, geen adrenaline-auto-injector Adrenaline-auto-injector* en immunotherapie
	Volwassenen	Positief	20%	
Systeemreactie, graad II-IV	Kinderen > 5 jaar**	Positief	>20%	Adrenaline-auto-injector* en immunotherapie Adrenaline-auto-injector* en immunotherapie Verdere diagnostiek: herhalen huidtest en IgE, denk ook aan Polistes; bepalen methylhistamine-proefsteken
	Volwassenen (vanaf 15 jaar)	Positief	25-70%	
		Negatief	?	

* Adrenaline-auto-injector is niet meer nodig zodra de onderhoudsdosering bij immunotherapie is bereikt.

** Bij kinderen < 5 jaar kan bij levensbedreigende reacties, significante co-morbiditeit, of om psychosociale redenen een adrenaline-auto-injector geïndiceerd zijn, maar er wordt (nog) geen immunotherapie gegeven.

Om welke insecten gaat het?

In Nederland nemen de 'kortkopwespen' 80-85% van de insectensteken voor hun rekening. Deze wespen worden gekenmerkt door een geel met zwart gestreept lijf, en een typische 'wespentaille'. De meest voorkomende limonadewespen in Nederland zijn de *Vespula vulgaris* en de *Vespula germanica*. Op het eerste gezicht verschillen ze nauwelijks van elkaar. De hoornaar (*Vespa crabro*) wordt tegenwoordig meer gesignaleerd in Nederland. Allergische reacties komen waarschijnlijk weinig voor, omdat de hoornaar de mensen niet opzoekt, maar hij wordt wel agressief als je binnen 5 meter van het nest komt. Ook de 'langkopwespen' steken niet snel.

De nesten van wespen hebben eind augustus/ begin september de maximale omvang bereikt. Tegen die tijd zijn er ook jonge koninginnen geboren. Deze gaan net als de oude koningin eieren leggen. Uit deze onbevuchte eieren komen alleen mannetjes, die weer paren met de jonge koninginnen. De bevruchte koninginnen gaan vervolgens op zoek naar een plekje om te overwinteren. De werksters hebben geen taak meer in het nest en trekken de wijde wereld in. Omdat volwassen wespen alleen zoetigheid eten gaan ze op zoek naar alle mogelijke suikerbronnen zoals nectar en honingdauw, maar ook fruit, limonade en ijs. Daarom vinden de meeste wespsteken plaats in de periode van augustus tot begin oktober.

De 'honingbij' is bruin met zwart gekleurd, de strepen zijn echter minder goed te zien, en bovendien is het lijf meer behaard dan dat van een wesp. De belangrijkste voedselbron is bloemnectar. Bijen steken in het algemeen pas als zij worden gestoord bij het zoeken naar voedsel of indien men de territoria binnendringt. Allergische reacties na een bijensteek komen in Nederland het meeste voor bij (familieleden van) imkers.

Een 'hommel' is ook zwart met geel gestreept maar veel hariger en bollier van vorm dan een wesp. In de vrije natuur steekt een hommel vrijwel niet, tenzij je er bovenop gaat staan. Wel worden frequent allergische reacties gezien bij kwekers die gebruik maken van hommels voor het bestuiven van tomaten en paprikabloemen (27).

'Veldwespen' (Polistinae) zijn slanker dan de hiervoor behandelde kort- en langkoppen (Vespinae). Deze soort is van andere wespen te onderscheiden door het iets afgeplatte, slankere lichaam. De meeste bekende is de Franse veldwesp (*Polistes dominulus*) die in Midden- en Zuid-Europa algemeen voorkomt. In Nederland komt hij vooral voor in Zuid-Limburg en is elders zeldzaam. Deze wesp maakt holen op beschutte plaatsen en het nest heeft geen papieren omhulsel maar is open. De wesp jaagt voornamelijk op insecten en is niet geïnteresseerd in zoetigheid. Bij vakantiegangers die in mediterrane landen zijn gestoken dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid dat ze door een veldwesp zijn gestoken.

de huidtest-positieve personen, en omgekeerd zijn de huidtesten negatief in ongeveer 10% van de mensen met serologisch aantoonbaar specifiek IgE.

Kruisreacties

Geschat wordt dat 25-50% van de insectenallergische patiënten een dubbele sensibilisatie heeft voor zowel bijen- als wespengif. Er kan sprake zijn van een echte dubbele sensibilisatie, zoals bijvoorbeeld regelmatig bij imkers wordt gezien (in de buurt van de korven zijn ook vaak wespen die agressief worden en steken als ze gestoord worden in hun zoektocht naar honing). Het is echter zeldzaam dat iemand voor beide insecten daadwerkelijk allergisch is. Andere oorzaken van dubbele sensibilisatie zijn kruisreacties als gevolg van identieke IgE-bindende epitopen (bijv. hylarunidase) en kruisreacties als gevolg van CCD's.

Dubbele sensibilisatie geeft vaak aanleiding tot verwarring en soms tot onnodige behandeling. De anamnese blijft de belangrijkste parameter. Als deze niet duidelijk is, kan een RAST-inhibitie soms uitkomst bieden.

Afwezigheid van sensibilisatie

Het komt voor dat er anamnestic een duidelijke verdenking is op een systeemreactie na een insectensteek, terwijl er geen IgE kan worden aangetoond. Als er serologisch geen specifiek IgE kan worden aangetoond, dienen huidtesten te worden verricht en omgekeerd. Is er dan nog geen IgE aantoonbaar voor bijen of wespen, dan dient bij sterke verdenking de diagnostiek uitgebreid te worden met andere insecten, zoals de veldwesp (*Polistes*), zeker bij patiënten die in landen rond de Middellandse Zee zijn gestoken. Ook dient mastocytose te worden uitgesloten (zie hieronder). Verder dient de anamnese nog eens goed uitgediept te worden: soms is er sprake van een vasovagale reactie of hyperventilatie. Het onderscheid met een anafylactische reactie is lang niet altijd eenvoudig.

Mastocytose

Mastocytose is een aandoening waarbij een verhoogd aantal mestcellen aanwezig is. Deze kunnen massaal degranuleren bij een allergische reactie, met name bij insectenallergische patiënten (24). Screening op mastocytose kan met behulp van methylhistamine in de urine (25) of een tryptasebepaling in het bloed (26). Dit dient in ieder geval te gebeuren bij alle patiënten die een graad-IV-systeemreactie na een insectensteek hebben gehad. Ernstige systeemreacties na een insectensteek kunnen ook optreden bij mensen met mastocytose zonder dat zij zijn gesensibiliseerd (24).

Referenties

1. Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of hymenoptera allergy. Clin Exp Allergy 1994; 24 (11): 1010-5.
2. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 494-8.
3. Golden D, Kagey-Sobotka A, Norman P, Hamilton R, Lichtenstein L. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. N Engl J Med 2004; 351 (7): 668-74.

4. Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwiterovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, et al. A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. *J Pediatr* 1984; 104 (5): 664-8.
5. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS. Do children outgrow insect sting allergy? *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S182.
6. Lockett RF, Turkeltaub PC, Baird-Warren IA, Olive CA, Olive ES, Peppe BC, et al. The Hymenoptera venom study I, 1979-1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 370-81.
7. Pucci S, Antonicelli L, Bilo MB, Garritani MS, Bonifazi F. Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1994; 49 (10): 894-6.
8. Fernandez J, Soriano V, Mayorga L, Mayor M. Natural history of Hymenoptera venom allergy in eastern Spain. *Clin Exp Allergy* 2005; 35 (2): 179-85.
9. Muller UR. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5 (4): 343-7.
10. Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwiterovich KA, Szklo M, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *N Engl J Med* 1990; 323 (23): 1601-3.
11. Schwartz HJ, Yunginger JW, Schwartz LB. Is unrecognized anaphylaxis a cause of sudden unexpected death? *Clin Exp Allergy* 1995; 25 (9): 866-70.
12. Graft DF. Venom immunotherapy: indications, selections of venoms, techniques and efficacy. In: *Monograph on Insect Allergy*. 3rd ed. 1995. p. 73-80.
13. Oude Elberink JN, Monchy JG de, Kors JW, Doormaal JJ van, Dubois AE. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 153-4.
14. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 335-9.
15. Tjihuis GJ, Monchy JG de, Franken HH, Dubois AE. Clinical reactivity to insect venom persists for long periods of time in untreated patients. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: S173.
16. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 385-90.
17. Golden DB, Breisch NL, Hamilton RG, Guralnick MW, Greene A, Craig TJ, et al. Clinical and entomological factors influence the outcome of sting challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117 (3): 670-5.
18. Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Szklo M, Kwiterovich KA, Valentine MD. Epidemiologic study of insect allergy in children. II. Effect of accidental stings in allergic children. *J Pediatr* 1983; 102 (3): 361-5.
19. Linden PW van der, Hack CE, Struyvenberg A, Zwan JK van der. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 151-9.
20. Muller UR. *Insect sting allergy; Clinical picture, diagnosis and treatment*. Gustav Fischer Verlag; 1990.
21. 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: 157-61.
22. Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 579-87.
23. Oude Elberink JN, HS van der, 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.
24. Kors JW, Doormaal JJ van, Monchy JG de. Anaphylactoid shock following Hymenoptera sting as a presenting symptom of systemic mastocytosis. *J Intern Med* 1993; 233: 255-8.
25. Keyzer JJ, Monchy JG de, Doormaal JJ van, Voorst Vader PC. Improved diagnosis of mastocytosis by measurement of urinary histamine metabolites. *N Engl J Med* 1983; 309: 1603-5.
26. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 1622-6.
27. Groot H de, Graaf-in 't Veld C de, Gerth van Wijk R. Allergy to bumblebee venom I: Occupational anaphylaxis to bumblebee venom: diagnosis and treatment. *Allergy* 2001; 56: 581-4.

Summary

Oude Elberink JNG. Diagnosis of insect allergy. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 11-16.

The diagnosis insect-venom allergy is based on a positive history in combination with specific IgE. Sensitisation can be established both with skin tests and serology. The sensitivity of both tests is good, where the sensitivity of the skin tests is slightly higher than serology. Both tests supplement the other. No marker has been able to reliably predict a reaction to a sting in an individual patient.