

Allergische Reaktionen auf Insektenstiche – Potentiell schwerwiegende Erkrankungen

Mai 2019

Insektenstiche können bei Patienten mit Hymenoptereingift-Allergien zu ausgeprägten und lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen führen. Seit fast 70 Jahren erfolgt bei diesen Patienten die spezifische Immuntherapie (SIT) (1-3). Allerdings wurde diese zunächst mit Extrakten aus homogenisierten Bienen- oder Wespenkörpern durchgeführt, wodurch lediglich ein der Plazebobehandlung vergleichbarer Therapieerfolg erreicht werden konnte (1,4). Erst die von Hunt 1978 beschriebene SIT mit Reingift-Extrakten ermöglichte bei nahezu allen Patienten einen wirkungsvollen Schutz vor anaphylaktischen Reaktionen bei erneuten Stichen (5).

Epidemiologie

Bei bis zu 25% der Bevölkerung findet sich eine allergische Sensibilisierung gegenüber Hymenoptereingift (nachweisbar in Hauttests oder In-vitro-Verfahren), bis zu 5% der Bevölkerung reagieren auf einen Stichvorfall mit einer systemischen Reaktion (6-9). Diese ist in der Regel eine IgE-vermittelte allergische Reaktion vom Soforttyp (Typ I nach Coombs und Gell) und wird vor allem durch Honigbienen (*Apis mellifera*) oder Faltenwespen (*Vespula vulgaris*) ausgelöst. Seltener führt das Gift anderer Insekten wie Hummeln, Hornissen, Ameisen o.a. zur Ausbildung anaphylaktischer Reaktionen. Zwischen Bienen- und Hummelgift sowie zwischen Wespen- und Hornissengift findet sich eine nahe biologische Verwandtschaft.

In Deutschland werden jährlich 10-20 Todesfälle infolge systemischer Reaktionen nach Hymenoptereingift-Stichen erfasst, die tatsächliche Häufigkeit allerdings dürfte durchaus höher liegen (10).

Anamnese

Anhand der Ausbildung von systemischen Reaktionen nach dem Stichvorfall in der Eigen- oder Fremdanamnese lässt sich auf den Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion rückschließen (Tabelle 1). Auch das zeitliche Auftreten dieser Symptome – als allergische Sofort-Typ-Reaktion – meist nach wenigen Minuten, selten nach Stunden oder Tagen, lässt auf eine Hymenoptereingift-Allergie schließen.

Tab. 1: Skala zur Klassifizierung des Schweregrades anaphylaktoider Reaktionen nach (42). Nicht alle genannten Symptome treten obligat auf; die Klassifizierung erfolgt nach dem weitreichendsten Symptom.

Grad	Haut	GI-Trakt	Respirations-Trakt	Herz-Kreislauf
------	------	----------	--------------------	----------------

I	- Juckreiz - Urtikaria - Flush			
II	- Juckreiz - Urtikaria - Flush	-Nausea	-Dyspnoe	- Tachykardie(?>20/mi) -Hypotension (?>20 mm Hg systolisch)
III	- Juckreiz - Urtikaria - Flush	- Erbrechen - Defäkation	- Bronchospasmus	-Schock, Bewußtlosigkeit -Zyanose
IV	- Juckreiz - Urtikaria - Flush	- Erbrechen - Defäkation	-Atemstillstand	-Herz-/Kreislauf-Stillstand

Fehlen allerdings diese objektiven Symptome, so lassen subjektive Beschwerden wie Schwäche, Schwindel oder Angst nur unzureichend Rückschlüsse ziehen auf eine echte anaphylaktische Reaktion. Auch sind toxische Reaktionen, z.B.durch eine Vielzahl von Stichen, anamnestisch abzugrenzen. Der Patient wird nur bedingt zuverlässig das ursächliche Insekt nennen können, hier können speziellere Fragen, z.B. nach dem Verhalten der Tiere, von weiterführendem Nutzen sein (Tabelle 2).

Tab. 2: Mögliche Unterschiede zwischen Bienen- und Wespenstichen.

Biene	Wespe
Eher friedlich (Stich erst bei Reizung; Ausnahme: Unmittelbare Nähe zum Bienenstock)	Eher aggressiv (z.B. Stich im Vorbeiflug)

Flugzeit Frühjahr bis Spätherbst (auch an warmen Wintertagen)	Flugzeit vorwiegend Sommer bis Herbst
Stachel verbleibt oft in der Haut	Stachel verbleibt seltener in der Haut
In Umgebung eher Blüten (z.B. Barfußlaufen in blühendem Klee), Nähe zu Bienenstöcken	Bei Essen und Trinken im Freien, Nähe zu Abfallkörben oder Fallobst, Küchenarbeit, Tätigkeit an Obststand, Bäckerei usw.

Der Verdacht auf eine systemische anaphylaktische Reaktion nach Hymenopterenstich basiert primär auf der Anamnese – in allen (nachfolgend genannten) Testsystemen können sowohl „falsch-negative“ als auch „falsch-positive“ Ergebnisse auftreten, die dementsprechend nicht rückschließen lassen auf den anaphylaktischen Schweregrad.

Hauttests

Im Titrations-Pricktest wird schrittweise im Abstand von 10 Minuten in ansteigender Konzentration von Bienen- und Wespengift (z.B. 1-10-100-(selten 300)µg/ml) getestet, bis eine kutane Sofort-Typ-Reaktion im Sinne einer Quaddelbildung (Abb. 1) auftritt. Diese Testung ist im allgemeinen ambulant möglich, lediglich bei einem entsprechenden anamnestischen Risiko empfiehlt sich die stationäre Testung. Allerdings ist durch die kutane Testung („Provokationstestung des Organes“) die Ausbildung einer anaphylaktischen Reaktion durchaus möglich, sodass diese Diagnostik nur bei Vorliegen entsprechender Vorkehrungen („Notfall-Management“) durchgeführt werden sollte. Hauttests sollten aufgrund einer bestimmten Refraktärphase frühestens 2 Wochen nach dem letzten Stichereignis erfolgen (11).

Stichprovokation

Bei nicht-hyposensibilisierten Patienten sollten diese unterbleiben, um die Gefahr einer erneuten lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktion zu vermeiden (12). Ferner hat eine ausbleibende Reaktion auf eine Stichprovokation keinen prädiktiven Aussagewert bezüglich des Verlaufs nach einem neuerlichen Stichvorfall (13). Allerdings kann nach durchgeführter SIT eine Stichprovokation – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen in intensivmedizinischer Notfall-Bereitschaft – rückschließen auf die individuelle Reaktionslage des Patienten (14,15).

In-vitro-Tests

Vor allem die Bestimmung der bienen- und wespengiftspezifischen IgE-Antikörper spielt in der Labordiagnostik die wichtigste Rolle (16). In spezialisierten Zentren können zudem weiterführende Tests wie „RAST-Inhibitionstests“ oder spezielle Zell-Freisetzungstests (Basophilen-Histamin-Freisetzungstest, „CAST“ u.a.) durchgeführt werden.

Allgemeine Grundzüge der Therapie

Bei schwereren Stichreaktionen muss der Patient in Hinblick auf künftige Stiche versorgt werden, was leider bisher völlig unzureichend erfolgt (17).

Zunächst sollte der Patient vom behandelnden Arzt ausführlich und besonnen (panische Reaktionen führen nicht zu effektivem Schutz) informiert werden über die mögliche Gefahr eines erneuten Stichvorfalls. Insbesondere ist in diesem Gespräch einzugehen auf allgemeine Vorsichtsmaßnahmen zur Stichprophylaxe wie Vermeiden von hektischen Bewegungen, Meiden von Abfallkörben und Fallobst etc.

Ferner wird der Patient mit einem „Notfall-Set“, bestehend aus einem rasch wirksamen, oralen Antihistaminikum, einem oralen Kortikosteroid (100mg Prednisolon-Äquivalent), einem β -Sympathomimetischem Spray zur Erweiterung einer bronchialen Obstruktion und einem Adrenalin-Pen zur Selbstinjektion ausgerüstet (Abb. 2). Von entscheidender Bedeutung ist, dass der Arzt den Patienten ausführlich über die richtige Anwendung der Medikamente (Dosis, Reihenfolge der Einnahme, Durchführung der Selbstinjektion) und über die Dringlichkeit, diese auch wirklich im entscheidenden Moment parat zu haben, instruiert (18).

Die spezifische Immuntherapie (SIT) auf Hymenopterengift

Bei Patienten mit systemischen, IgE-vermittelten Soforttypreaktionen auf Hymenopterengift ist die Durchführung einer SIT indiziert. Sowohl bei der Indikationsstellung als auch bei der Durchführung der Immuntherapie sind die allgemeinen Regeln der SIT zu beachten (7). Allerdings sind einige, im Vergleich zur SIT, bei respiratorischen Erkrankungen bestehende Besonderheiten zu beachten: So ist bei Vorliegen von bestimmten Risikofaktoren (Tabelle 3) wie Asthma bronchiale oder kardiovaskulären Erkrankungen ein ungleich höheres Risiko für den Patienten bei einem erneuten Stichvorfall gegeben als bei der SIT unter kontrollierten klinischen Bedingungen. Auch bei Patienten mit Autoimmun-Erkrankungen oder malignen Tumoren ist eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich (19). Bei Kindern mit der Anamnese einer ausschließlich auf die Haut beschränkten systemischen Reaktion dagegen kommt es nur in ca. 10% der Fälle bei einem erneuten Stich zu erneuten systemischen Reaktionen, wobei eine Zunahme des Schweregrades (mehr als Hautsymptome) unwahrscheinlich ist (20,21).

Durchführung der SIT

Derzeit finden wässrige Allergenextrakte sowie an Aluminiumhydroxid adsorbierte Depotpräparate Anwendung. Grundsätzlich lassen sich für die initiale Steigerungsphase der Behandlung die konventionelle SIT mit Erreichen der Erhaltungsdosis nach Wochen bis Monaten von der Schnellhyposensibilisierung (Cluster-, Rush-, Ultra-Rush-SIT) unterscheiden (8). Die übliche Erhaltungsdosis liegt bei 100 μ g pro 4 Wochen, diese kann allerdings bei dem Vorliegen von Risikofaktoren (Tabelle 3) auf 200 μ g pro 4 Wochen erhöht werden, um einen erhöhten Schutz bei einem erneuten Stichvorfall bei diesen Patienten zu gewährleisten (22-24). Allgemein gilt, dass die therapeutische Wirksamkeit am besten für die übliche Schnellhyposensibilisierung und für die konventionelle SIT mit wässrigen Allergenextrakten belegt ist. Derzeit gilt die Durchführung der initialen Aufdosierungsphase in der Klinik als besonders geeignet, da unter stationären Bedingungen eine umfassende Aufsicht des Patienten erfolgen und somit bei evtl. Nebenwirkungen der SIT die unverzügliche adäquate Behandlung eingeleitet werden kann.

Tab. 3: Besondere Risikofaktoren bei Insektengiftallergien.

erhöhtes Stichrisiko

- Imkerei, Imker in der Nachbarschaft

- Berufe wie Obst- oder Bäckereiverkäufer, Waldarbeiter, Feuerwehrmann, Landwirt usw.

- Freizeitaktivitäten wie Gärtnerei, Schwimmen, Golf, Radfahren

- Motorradfahren

Risiko besonders schwerer Reaktionen

- Schwere systemische Stichreaktion in der Anamnese (? Schweregrad III)

- Höheres Patientenalter (? 40 Jahre)

- Kardiovaskuläre Erkrankungen

- Asthma

- Mastozytose (Hauterscheinungen, Bestimmung der Mastzelltryptase im Serum)

- Behandlung mit β -Blockern oder ACE-Hemmern

- Starke körperliche Belastungen, Allgemeinerkrankungen, psychische Stresssituationen, erheblicher Alkoholkonsum

Bei etwa 80% bis nahezu 100% der Patienten kann nach durchgeführter SIT ein vollständiger Schutz erreicht werden (25-30). In diesen Fällen führt ein erneuter Stichvorfall („Feldstich“) nicht mehr zu einer anaphylaktischen Reaktion (Tabelle 4).

Tab. 4: Übersicht über die Literatur: Dauer der SIT und Häufigkeit an systemischen Reaktionen bei Stichprovokation.

Autor	Patienten (Jahre)	Alter	Behandlungszeit	Systemische Reaktion bei Stichprovokation
-------	-------------------	-------	-----------------	---

Bienengift (Dosis)	Wespengift	Nein	Ja(%)			
Bäurle & Schwarz 1983 (2)		23	21 (100 ?g/4 Wochen)	2	23	0 (0)
Chipps et al. 1980 (8)	42	4-14	+ (100 ?g/4 Wochen)	+	41	1 (2,4)
Golden et al. 1981 (13)	147	7-76	+ (100 ?g/4 Wochen)	?	143	4 (2,7)
Urbanek et al. 1985 (51)	66	4-20	66 (100?g)	?	62	4 (6,1)
Müller et al. 1992 (30)	205	8-71	148 (100-200 ?g/4 Wochen)		114	34 (23,0)
Hoffman et al. 1981 (19)	25		25 (100 ?g/4 Wochen)	?	20	5 (20,0)
Przybilla et al. 1987 (39)	157	7-68	+ (100-200 ?g/4 Wochen)	+	125	32 (20,4)

Nebenwirkungen der SIT

Bei vielen Patienten treten stärkere örtliche Reaktionen an den Injektionsstellen auf, ferner finden sich häufig unspezifischere Allgemeinreaktionen wie Müdigkeit oder Abgeschlagenheit. Größere klinische Studien beschrieben in 2% (31) bis 40% (32) der Fälle systemische anaphylaktische Reaktionen bei der SIT, wobei primär kutane Reaktionen beobachtet wurden. Häufiger finden sich diese Verläufe bei Bienengift- als bei Wespengift-Allergien (33).

Das Vollbild eines anaphylaktischen Schocks ist selten (34), die Möglichkeit einer solchen Reaktion allerdings lässt die Behandlung unter stationären Bedingungen sinnvoll erscheinen.

Die Vorbehandlung mit Antihistaminika kann die Nebenwirkungsrate vermindern (35,36), andererseits kann durch diese Therapie eine beginnende systemische Reaktion zunächst maskiert werden, um dann zu einem späteren

Zeitpunkt in stärkerem Maße aufzutreten. Als begünstigende Faktoren für das Auftreten unerwünschter Ereignisse gelten andere Erkrankungen des atopischen Formenkreises (z.B. Rhinokonjunktivitis allergica), psychogene oder körperliche Stressoren, Begleiterkrankungen wie z.B. Schilddrüsenfunktionsstörungen u.a.

Dauer der SIT

Nach den Empfehlungen der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (8) kann die SIT beendet werden, wenn:

- eine Behandlungsdauer von 3-5 Jahren erfolgt ist,
- systemische therapiebedingte Nebenwirkungen nicht aufgetreten sind,
- der Stich eines lebenden Insekts (Stichprovokation, „Feldstich“) ohne systemische Reaktionen vertragen wurde.

Wenn die Hymenoptereingift-SIT auch zahlreiche immunologischen Effekte hat, so lässt sich mit den derzeit gängigen diagnostischen Verfahren der Behandlungserfolg nicht eindeutig vorhersagen (37-39). Die Hauttestreaktivität ist zu Beginn der Therapie meist erhöht und kann langfristig wie auch das spez. IgE negativ werden. Dagegen können die spez. IgG-Antikörper unter der Therapie ansteigen und auch längerfristig erhöht bleiben (40). Bei Vorliegen von besonderen Risikofaktoren (Tabelle 3) kann die SIT verlängert und ggf. auch lebenslang durchgeführt werden (41). Nach Beendigung der Hymenoptereingift-SIT sollte der Patient trotz hoher Wahrscheinlichkeit eines Schutzes akzidentelle Stiche vermeiden. Jährliche Kontrolluntersuchungen nach Ende der SIT sind zu empfehlen und umfassen die ausführliche Anamnese hinsichtlich zwischenzeitlicher Hymenopterstiche, der Überprüfung der Hauttestreaktivität und der Bestimmung der spezifischen IgE- und ggf. IgG-Antikörper gegenüber Bienen- und Wespengift im Serum.

Fazit

Bienen- und Wespengiftallergien (Hymenoptereingiftallergien) sind potenziell lebensbedrohliche Erkrankungen. Bis zu 5% der Bevölkerung reagiert auf einen Insektenstich mit einer anaphylaktischen Reaktion, was die Bedeutung einer adäquaten Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen erklärt. In der Diagnostik sind Hauttests wie der Titrationspricktest und die Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper im Serum von Bedeutung. Bei entsprechender Anamnese und positiven Testbefunden ist der Patient mit einem „Notfall-Set“ auszustatten und die spezifische Immuntherapie (SIT) auf das entsprechende Hymenoptereingift sollte eingeleitet werden. Durch eine 3-5 Jahre lang durchgeführte SIT kann bei 80% bis nahezu 100% der Patienten ein ausreichender Schutz vor einer erneuten systemischen Reaktion nach einem Insektenstich erreicht werden.

Literatur:

- (1) Benson RL, Semenov H (1930) Allergy in its relation to bee sting. *J Allergy* 1: 105-116.
- (2) Lotter G (1939) Sensibilisierung für Bienengift durch Typhus-Antitoxin und Desensibilisierung mit Forapin. *Münch Med Wochenschr* 86: 330-331.
- (3) Loveless MH, Fackler WR (1956) Wasp venom allergy and immunity. *Ann Allergy* 14: 347-366.
- (4) Golden DBK, Langlois J, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM (1981) Treatment failures with whole-body extract therapy of insect sting allergy. *J Amer Med Assoc* 246: 2460-2463.
- (5) Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM (1978) A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 299: 157-161.
- (6) Golden DBK, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM (1982) Prevalence of hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 69: 124.
- (7) Malling HJ, Weeke B (eds) (1993) Position paper: Immunotherapy. *Allergy* 48 (Suppl 14): 9-35.
- (8) Müller U, Mosbech H (eds) (1993) Position paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 48 (Suppl 14): 37-46.
- (9) Przybilla B, Ring J, Griesshammer B (1991) Association of features of atopy and diagnostic parameters in Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 46: 570-576.
- (10) Schwartz HJ, Sutheimer C, Gauerke MB, Yunginger JW (1988) Hymenoptera venom-specific IgE antibodies in post-mortem sera from victims of sudden, unexpected death. *Clin Allergy* 18: 461-468.
- (11) Goldberg A, Confino-Cohen R (1997) Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 100: 182-184.
- (12) Bauer CP (1986) Stichprovokation zur Diagnostik von Insektengift-Allergien? *Allergologie* 9: S14.
- (13) Franken HH, Dubois AEJ, Minkema HJ, van der Heide S, de Monchy JGR (1994) Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the

- assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 93: 431-436.
- (14) Haugaard L, Norregaard OFH, Dahl R (1991) In-hospital sting challenge in insect venom-allergic patients after stopping venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 87: 699-702.
- (15) Kampelmacher MJ, van der Zwan JC (1987) Provocation test with a living insect as a diagnostic tool in systemic reactions to bee and wasp venom: A prospective study with emphasis on the clinical aspects. *Clin Allergy* 17: 317-327.
- (16) Harries MG, Kemeny DM, Youlten LJF, McK Mills M, Lessof MH (1984) Skin and radioallergosorbent test in patients with sensitivity to bee and wasp venom. *Clin Allergy* 14: 407-412.
- (17) Bresser H, Sandner C, Rakoski J (1992) Insektenstichnotfälle in München 1992. *Allergo J* 4: 373-376.
- (18) Müller U, Mosbech H, Blauw P, Dreborg S, Malling HJ, Przybilla B, Urbanek R, Pastorello E, Blanca M, Bousquet J, Jarisch R, Youlten L (1991) Emergency treatment of allergic reactions to hymenoptera stings. *Clin Exp Allergy* 21: 281-288.
- (19) Jessberger B, Habig J, Karl S, Rakoski J (1994) Hymenopterengiftallergie: Hyposensibilisierungstherapie trotz vorhandener Kontraindikationen. *Allergologie* 17: 255-260.
- (20) Chipps BE, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Schuberth KC, Lichtenstein LM (1980) Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in children. *J Pediatr* 97: 177-184.
- (21) Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwiterovich KA, Szklo M, Lichtenstein LM (1990) The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. *New Engl J Med* 323: 1601-1603.
- (22) Przybilla B (1998) Insektengift-Allergie. *Aktuelle Dermatologie* 24: 382-387.
- (23) Przybilla B, Ring J (1991) Hymenoptera venom allergy. In: Ring J, Przybilla B (eds) *New Trends in Allergy III*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, p 335-349.
- (24) Schumacher MJ, Tveten MS, Egen NB (1994) Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. *J Allergy Clin Immunol* 93: 831-835.
- (25) Bäurle G, Schwarz W (1983) Hymenopterengift-Allergie. Stellenwert des aller-genspezifischen IgG bei der Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 108: 1351-1355.
- (26) Bousquet J, Ménardo JL, Velasquez G, Michel FB (1988) Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honey bee venom. *Ann Allergy* 61: 63-68.
- (27) Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM (1981) Dose-dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 67: 370-374.
- (28) Golden DBK, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM (1989) Discontinuing venom immunotherapy (VIT): determinants of clinical reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 83: 273.
- (29) Müller U, Helbling A, Berthold E (1992) Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 89: 529-535.
- (30) Przybilla B, Ring J, Griesshammer B, Braun-Falco O (1987) Schnellhyposensibilisierung mit Hymenopterengiften. *Verträglichkeit und Therapieerfolg*. *Dtsch Med Wochenschr* 112: 416-424.
- (31) Lerch E, Müller UR (1998) Long-term protection after stopping venom immuno-therapy: Results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 101: 606-612.
- (32) Ruëff F, Reißig J, Przybilla B (1997) Nebenwirkungen der Schnellhyposensibilisierung mit Hymenopterengift. *Allergo J* 6(Suppl 1): S59-S64.
- (33) Przybilla B, Ring J (1991) Hymenoptera venom allergy. In: Ring J, Przybilla B (eds) *New Trends in Allergy III*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, p 335-349.
- (34) Rzany B, Przybilla B, Jarisch R, Aberer W, Dietschi R Wüthrich B, Bühler B, Frosch P, Rakoski J, Kiehn H, Kuhn W, Urbanek R, Ring J (1991) Clinical characteristics of patients with repeated systemic reactions during specific immunotherapy with Hymenoptera venoms. A retrospective study. *Allergy* 46: 251-254.
- (35) Berchtold E, Maibach R, Müller U (1992) Reduction of side effects from rush immunotherapy with honey-bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy* 22: 59-65.
- (36) Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J (1997) Efficacy of antihistamine treatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 100: 458-463.
- (37) Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ (1993) Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: Lack of correlation with protection from stings. *Clin Exp Allergy* 23: 647-660.
- (38) Keating MU, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yunginger JW (1991) Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 88: 339-348.
- (39) Müller UR, Helbling A, Bischof M (1989) Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy* 44: 412-418.
- (40) Hoffman DR, Gillman SA, Cummins LH, Kozak PP, Oswald A (1981) Correlation of IgG and IgE antibody levels to honeybee venom allergens with protection to sting challenge. *Ann Allergy* 46: 17-23.

(41) Committee on Insects (1998) Position statement. The discontinuation of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 101: 573-575.