

השריית עמידות לאלרגיה למזון – Food Oral Immunotherapy (OIT)

דף עדכון לרופאי ילדים. יולי 2012

בתוכנית להשריית עמידות לאלרגיה למזון משתתפים היום קרוב לארבע מאות מטופלים בגילאי 4-28 שנה. היות ומדובר בתוכנית ארוכה עם שלבים דינאמיים וסטטיים נוצרות הרבה אינטראקציות עם הרופאים המטפלים, ובעיקר רופאי הילדים, כולל שאלות, תהיות ואי הבנות. זאת למרות שכל משתתף מקבל מכתב לרופאו/תו, אולם היות וב"תוך עמי אני יושב" לא כולם (understatement) טורחים להעביר האינפורמציה אני מעביר דף זה שבא להסביר הנושא ולדווח על המצב העדכני.

רשימת התפוצה נוצרה מכל מיני מקורות שלוקטו על ידי ממיילים שהגיעו אלי ואני מתנצל בפני אלו שהיו אמורים לקבל החומר ולא קבלו ומבקש ממי שרוצה להמחק מרשימת התפוצה להודיע על כך ל allergysite@gmail.com

1. אלרגיה למזון- מספר הגדרות ועובדות [שלא תמיד ידועות].

- א. הכוונה כאן רק לאלרגיה מסוג מסכן חיים בפוטנציה ז"א אלרגיה המתווכת ע"י IgE, ומתבטאת בתגובה מיידית שסימניה לפי השכיחות, הם: פריחה, נזלת, קושי נשימה, הקאות, ירידה בלחץ דם ועד מוות.
- ב. מעט מזונות גורמים לתופעה. השכיחות המשוערת בישראל: חלב, ביצים, שומשום, בוטנים, אגוזים, דגים ופירות ים, קיווי כוסמת. גורמים אחרים אנקדוטליים.
- ג. שיעור ההחלמה הספונטנים מאלרגיה לחלב כ 65%, ביצים כנראה כ 80%, בוטנים כ 20%, שומשום 20-30% לגבי גורמים אחרים אין אינפורמציה – כנראה סיכויים נמוכים. סיכויי ההחלמה מעל גיל 4-5 שנים קיימים אך מאד נמוכים.
- ד. בישראל נרשמו 4 מקרי מוות בשנים האחרונות : 3 מחלב ואחד מאגוזים.
- ה. גורמי סיכון למוות – גיל מבוגר – (מעל 6 שנים) וקיום אסתמה.
- ו. בכל מקרי המוות לא היה שמוש מידי באדרנלין- מזרק אוטומאטי [Epipen].
- ז. בכל מקרי המוות לא היה אירוע מסכן חיים ממזון קודם לכן. יתכן ועובדות אלו קשורות – לכן לצערינו, לא ניתן לחזות בברור מי מהאלרגיים הם בסיכון.
- ח. בנוסף, מקרים רבים של אנאפילקסיס מטופלים בחדרי מיון/מוקד וכו'.
- ט. אני מעריך כי בישראל חיים היום כ 7,000 צעירים מעל גיל 5 שנים – עם אלרגיה מתווכת IgE שסיכויי ההחלמה הספונטנית שלהם קלושים [ראה ג].
- י. לא רבים יודעים – אך ילדים עם אלרגיה למזון ומשפחותיהם חיים בחרדה, התגוננות ובהתבדלות מפעילות חברתית. הגם שאיני בר-סמכא בנושא, אנו מתרשמים ויש ספרות עניפה בנושא, על הקשיים החברתיים והפסיכולוגיים של החולים ומשפחותיהם.

ii. טיפול במקום המנעות. - OIT

א. בינואר 2012 הופיע ב JAMA מאמר :

Treatment Rather than Avoidance May Be Within Reach For Children With Food Allergies
(JAMA 2012; 307:345-347).

- ב. מתן במה לנושא של טיפול באלרגיה מסכנת חיים למזון, בעיתון כללי רב תפוצה מבטא את העניין הציבורי/רפואי בנושא בשנים האחרונות.
- ג. אכן, מאז 1999 הופיעו 39 פירסומים על טיפול "חדשני" של אימונוטרפיה פומית – OIT באלרגיה לחלב, ביצים ובוטנים. 26 מהם בשנים 2009-12, זאת עד למחצית 2012. (לא כולל אבסטרקטים, סקירות הבעות דיעה ועוד).
- ד. אימונוטרפיה פומית מתבססת על גילוי " סף הסיבולת" Threshold, אותו יכול המטופל לסבול לאחר תהליך השרייה מזורז ולהמשיך מידי יום את ההשריה ברמה זו. לא תהליך פשוט ולא תהליך של מה בכך...
- ה. באסף הרופא רכשנו ניסיון רב ומיומנות בביצוע תגרי מזון שבמהלכם מגלים את סף אי הסבילות – סף הסבילות מצוי מעט מתחתיו. כל זאת במחקרים רבי היקף שכבר זכו להד רב בעולם בנוגע לאלרגיה לבוטנים וחלב.
- ו. לא יפלא איפה, שמיד עם הפירסומים על OIT, "דיגדג" לנו באצבעות לפעול. גם מסקרנות מקצועית ובעיקר לנוכח הצורך בטיפול זה למניעת מוות, חרדה, סבל רפואי, נפשי וחברתי.
- ז. הסיכוי לקבל תמיכה כספית להפעלת צוות רופאים וצוות תומך היה אפסי לנוכח העדר תרופת פטנט. האפשרויות כללו פעילות "פרטיזנית" כחוליה של מפעיל בודד (**לא!!**) או להפעיל תוכנית טיפולית דרך קרן מחקרים.
- ח. ב 2010 הציג דר' ריצרד ווסרמן מדלאס בכנס של ה AAAAI את ניסיונו בטיפול ב OIT בבוטנים, ביצים וחלב – בתוכנית טיפולית ולא מחקרית. ההצגה זכתה להתענינות שיא.
- ט. מיד לאחר הכנס נועצתי בדר' רוברט ווד (John Hopkins, MD, USA) מחלוצי ה OIT בארה"ב ובדר' ווסרמן והרכבתי בשיתופם פרוטוקול לפרויקט טיפול, בתנאים אקדמיים מחקריים, ז"א נערך בבית חולים אוינברסיטאי עם תנאי הכללה מוגדרים, פיקוח יומי, תיעוד וכו' ויצאנו לדרך.
- י. הפרויקט באסה"ר החל בסוף אפריל 2010.
- יא. בכנס בנושא שארגנתי ב ינואר 2012 – הופיע אורחים מרחבי תבל, ארה"ב, יפאן ספרד.
- יב. בקשרים לקראת הכנס הסתבר כי במדינות רבות בעולם מופעלות תוכניות טיפוליות כולל: איטליה, ספרד, יון, פורטוגל, יפאן, ארגנטינה, ארה"ב ועוד.
- יג. להערכתי כ 95% מהמטופלים בעולם מטופלים בתוכניות טיפוליות. עם זאת באופן טבעי, מירב הפירסומים באים מתכניות מחקר.
- יד. קשה מאד לגייס מטופלים לתוכנית מחקר הכוללת חלוקה אקראית לטיפול ופלצבו (אנבו). הדבר מצליח בעיקר בארה"ב שם מושקעים סכומי עתק במחקרים אלו. בישראל אסור לשלם לחולים להשתתף במחקר וגם אין סיכוי למימון מחקר כזה.

iii. פרויקט אסה"ר.

- א. הטיפול מתבסס על השריית עמידות עם העלאת סף התגובה, גילוי הסף הנסבל והמשך מתן מנות מזון של הסף הניסבל למשל כחודש.
- ב. השריית עמידות עם העלאת סף התגובה, גילוי הסף הנסבל ואימות של סף זה נמשך 4 ימים – בתנאי אשפוז יום.
- ג. החל מהיום החמישי ממשיך שלב הטיפול הביתי.
- ד. טיפולים אלו נערכים במחזורים של חודש כל אחד בד"כ 4-5 מחזורים ולעיתים יש תוכניות המשך למשך עוד 6-8 חודשים נוספים.
- ה. במהלך הטיפול הביתי המטופלים מדווחים מידי יום דרך מייל על הביצוע התקין של המטלה/טיפול או אם יש בעיה.
- ו. המטופלים עוברים הדרכה לפעולה במקרי תגובה ולומדים לצפות מצבים בהם עלולות להיות תגובות. מצבים אלו כוללים בין השאר – מחלות ויראליות, החמרת האסתמה, מחזור, מאמץ גופני ותשישות.
- ז. למטופלים הזקוקים לכך, ניתן טיפול אופטימלי ליצוב האסתמה. בצוות שלנו 6 רופאים לשלושה, מומחיות גם בריאות ילדים – כך שנחסכת התלבטות מי יטפל באסתמה, אלרגולוג או רופא ראות ילדים.. [התשובה – רופא הילדים].

iv. תוצאות

- א. הטיפול המשכי והתוצאות מתעדכנות – התוצאות נכונות ל 13 ביוני, 2012.
- ב. משתתפים 375 מטופלים – בגילאי 4-28. [עד גיל 4 שנים - יש סיכוי להחלמה עצמונית ויש חשש משיתוף פעולה נמוך].
- ג. חומרת המטופלים – לפי רמות הסף – אנו מסווגים את המטופלים ל:
 1. קשים מאד – אלו שלו מסוגלים לסבול אפילו 45 מ"ג חלבון חלב – 50% מהאוכלוסיה המטופלת.
 2. עוד 16% - קשים- סה"כ 66% מהמטופלים יכולים לסבול 90 מ"ג או פחות.
 3. כ 25% יכולים לסבול בסוף השבוע הראשון 91-180 מ"ג – בינוניים.
 4. כ 10% קלים יכולים לסבול מעל 180 מ"ג.לא מפתיע – חולים קלים לא באים לעבור את המאמץ הכרוך בטיפול.
- ד. הגדרות המצב הנוכחי- כלל המטופלים
המטופלים מסווגים ל 6 קבוצות.
 1. A1 – יכול לסבול כל כמות ממזון אליו היה אלרגי – 151 מטופלים
 2. A2- יכול לסבול כמות מוגבלת ממזון אליו היה אלרגי - 60 מטופלים
 3. B1 – כשלון – לא עברו את יום הסף – לא החלו בטיפול – 8 מטופלים
 4. B2 – כשלון משני – עברו את יום הסף ונשרו לאחר התחלת טיפול - 32
 5. C1 – מטופלים ב 3 החודשים הראשנים - 41 מטופלים
 6. C2 – מטופלים בתוכנית המשך - 83 מטופלים

ראה איורים בעמ' 7-8. איור 1 – מתאר את כלל המטופלים. איורים 2-5 מתארים המצב לגבי מטופלים לחלב, ללא חלב, לבוטנים ולביצים, בהתאמה.

מטופלים במצב A2 – יכולים לסבול רק כמות מוגבלת של המזון האלרגני. חלקם יכולים לקבל כמויות די גדולות ומכל מיני סיבות החליטו לא להגיע ליעד הסופי, מיעוטם יכולים לסבול רק כמות קטנה. אולם כמות זו מספקת הגנה כנגד חשיפה אקראית ולא מכוונת.

מסקנה זו מתבססת על ניתוח אירועי מקרי המוות בישראל והערכה איזו כמות חלבון חלב גרמה למוות. כנראה בכל המקרים פחות מ-180 מ"ג חלבון חלב.

סה"כ כ-85% מהמתחילים בטיפול מגיעים להגנה מאסון. אנו חושבים שזה לא רע!!!

חלק ממתופלי A2 ו B2 חוזרים לטיפול כך שאנו מצפים לשיפור נוסף.

גם לגבי מטפלי B1 יש תוכניות.

עם זאת, לא, אנו כנראה לא נגיע ל-100% הצלחה... חבל.

.V תגובות וטיפול

- א. במסגרת ההשריות הנערכות בתנאי אשפוז יום שכיחות תגובות. דבר זה צפוי ולא יתכן שלא תהיינה תגובות – ראה הערכת חומרת מטופלים לעיל.
- ב. תגובות במהלך טיפול ביתי – זה הנושא המטריד המאתגר ונושא בו אתם רופאים המטפלים נחשפים למטופלים.
- ב.1. – תגובות מיידיות (אנאפילקטיות בפוטנציה) – אלו התגובות הקשות והמדאיגות. תגובות אלו מתרחשות בכ%5 מהחולים, רק בחלקם הקטן תגובות קשות. אנו מעודדים את המטפלים להשתמש במזרק האפיפן בחופשיות "100 שימושים מיותרים עדיפים על המנעות לא מוצדקת אחת..." . למרות זאת רק מספר קטן מאד מהחולים עשו שימוש כזה. רוב המטופלים בהם היה שימוש מוצדק באפיפן – בלא שזהינו בעית רקע פתירה – ז"א מאמץ גופני או החמרת אסתמה שלא טופלה, עליה מהירה מידי במינון וכו' – ובמיוחד בבעיה חוזרת – מפסיקים הטיפול והמטופל עובר לקטוגריה B2 או A2 הכל לפי המקרה. ההנחיה שלנו לשימוש באפיפן פשוטה ומקורית. "בכל מקרה בו הנכם חושבים לפנות לרופא/מוקד/מיון – להזריק קודם הפניה" ההזרקה עצמה אינה מחייבת פניה למיון, אלא החשש שמא ההתקף לא יגמר אחרי זריקה אחת – כ 10% מהמקרים – הוא המחייב פניה לרופא/מוקד/או מיון.
- לא רבים יודעים, אבל בתגובה אלרגית למזון אין תגובה מאוחרת – Late phase reaction – תגובה המוכרת לנו מאסתמה. לכן לאחר שהתגובה חלפה נתן בהחלט להירגע.
- במקרים קלים יותר ניתן להשתמש באנטיהיסטמין או אינהלציה. היות ויש מקרים רבים של תגובה לרינגיאלית – אנו מציידים המטופלים באמפולות אדרנלין להוספה לאינהלציה. אמפולות אלו לא קלות להשגה. רב בתי המרקחת אינם מחזיקים במלאי בגלל חיי מדף קצרים. סופארם מזרח ראשון לציון מחזיק מלאי לטובת מטופלינו. כאן המקום להודות לחברת "סופרפארם" על תמיכתה. "סופרפארם" מעניקה דרך סניף זה שי מכשיר אינהלציה לכל מטופל בסיום השבוע הראשון לטיפול.
- אדרנלין באינהלציה מאד יעיל וחסר תופעות לוואי לפי הדיווחים וזה גם נסיוננו. רופאי הילדים ודאי זוכרים טיפול זה מחדר המיון כטיפול בסטרידור.
- ב. 2. תגובות איזונופיליות.
- תגובות לא מיידיות המתבטאות בעיקר בהקאות ללא קשר מידי עם הטיפול. נצפה בכל העולם בכ 10-15% מהמטופלים. מלווה בעליה ברמת האיזונופילים בדם פריפרי. למדנו כי ניתן להתגבר על תגובות אלו ע"י מניפולציה של מינונים והפסקות לפרקי זמן. לא מעט מטופלים שחוו תופעה זו החלימו – הגיעו ל A1.
- ב. 3. תגובות פסיכולוגיות.
- לצערינו אין לנו תשובה טובה לבעיות אלו של חרדה, food aversion ועוד. אנו עובדים על כך בשיתוף עם פסיכולוגים.
- לעיתים התגובות מתערבבות. יש הורים המפריזים בטיפול מחרדה. זה לא נורא אנו מתקנים. אנו דווקא חוששים מהשאננים.

.VI תוכניות

רק על קצה המזלג.

- א. חלב אפוי – חלבון חלב המחומם לזמן קצוב וטמפרטורה גבוהה. ב Mt. Sinai בניו-יורק פרופ' סמפסון (HA Sampson) וקבוצתו הראו שבחולים **קלים** אשר לא סבלו חלב רגיל יכלו לסבול חלב אפוי. לאחר 3 שנים של צריכת חלב אפוי – באופן מבוקר, חלקם יכלו לסבול גם חלב רגיל. בישראל אין מוצר מדף המכיל "חלב אפוי". אנו הצלחנו להשיג אבקת חלב – לא קיים כמוצר מדף - ולהכין תכשירים המתאימים להגדרות של "חלב אפוי". בשיתוף פעולה עם הקבוצה מניו-יורק אנו מתכוונים להתחיל טיפול ב"חלב אפוי" **בחולים קשים**, אשר לא מתאימים לתוכנית הרגילה. אין להיות שאננים עם "חלב אפוי" או "ביצה אפוייה" למרות שאלו פחות אלרגניים – יש לדבוק בקריטריונים קפדניים של מידת האפיה – משך, טמפרטורה וצורה. כאמור בישראל אין מוצר מדף כזה. שימוש לא מושכל יכול לגרום לבעיה, כולל בעיה קשה. וכבר ידוע לי על 4 מקרים (כ"א רופא אחר) ש"נכוו" באפיה...
- ב. אנו מתכוונים להתחיל תוכנית – מחקר (בהעדר נתונים עולמיים) – לטיפול באלרגיה לשומשום. מותנה בקבלת מענק מחקר.

באתר www.allergysite.co.il יש רשימת של רוב המטופלים עם פרטי זיהוי מוגבלים – שם פרטי, דוא"ל, טלפון תמונה (הכל לפי הרשאת זיהוי חתומה) – אשר מוכנים לשתף בנסיונם האישי.

בסיום אני חייב להודות לצוות הגדול: 6 רופאים, 3 אחיות, 2 דיאטניות וצוות אדמינסטרטיבי השותף ונושא בעול המאמץ הזה.

מצטער על האורך מקווה שלא היה מטריח.

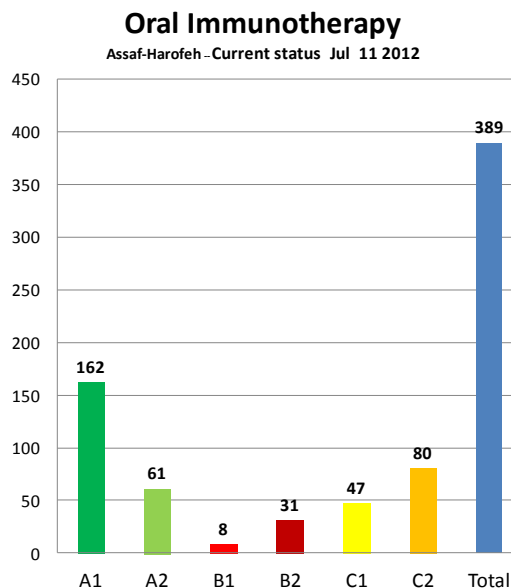
נשמח לענות ל שאלות ספציפיות foodallergyait@gmail.com

פרופ' יצחק כץ
מנהל המכון לאלרגיה, אסתמה ואימונולוגיה
המרכז לאלרגיה למזון
אסף הרופא, צריפין
089779820
פקס 089247124

איור מס 1 – תוצאות כלליות – נכון לתאריך



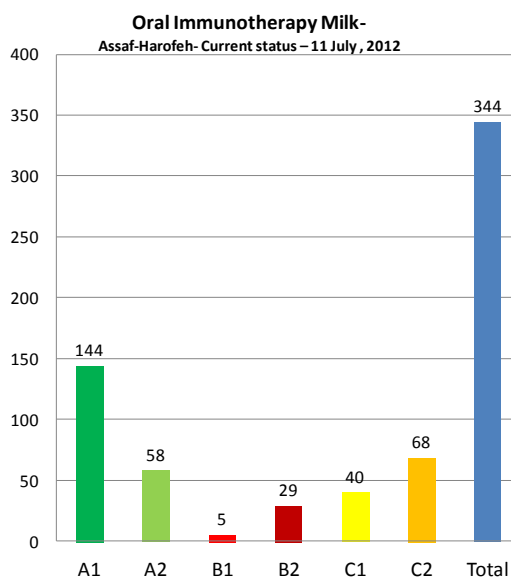
- A1 – Tolerate any amount
- A2 – Tolerate limited amount
- B1 – Primary Failure
- B2 – Secondary Failure
- C1 - On going – first three months
- C2 – On going - >4 months



איור מס 2 – כנל לגבי מטופלים לחלב



- A1 – Tolerate any amount
- A2 – Tolerate limited amount
- B1 – Primary Failure
- B2 – Secondary Failure
- C1 - On going – first three months
- C2 – On going - >4 months



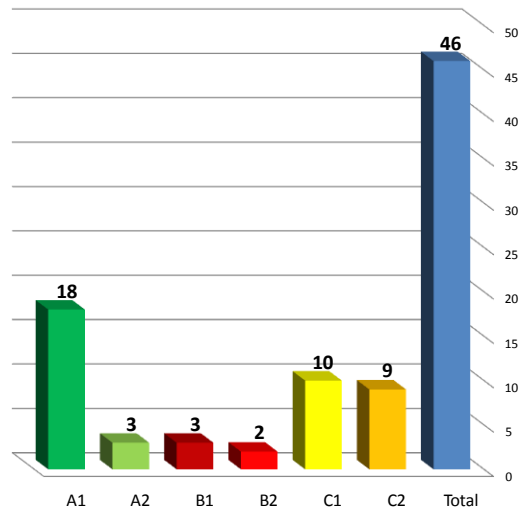
בעמודים הבאים איורים 3-5. –תוצאות לגבי מטופלים לביצים ובוטנים יחד ובפירוט



- A1 – Tolerate any amount
- A2 – Tolerate limited amount
- B1 – Primary Failure
- B2 – Secondary Failure
- C1 - On going – first three months
- C2 – On going - >4 months

Oral Immunotherapy - Non Milk

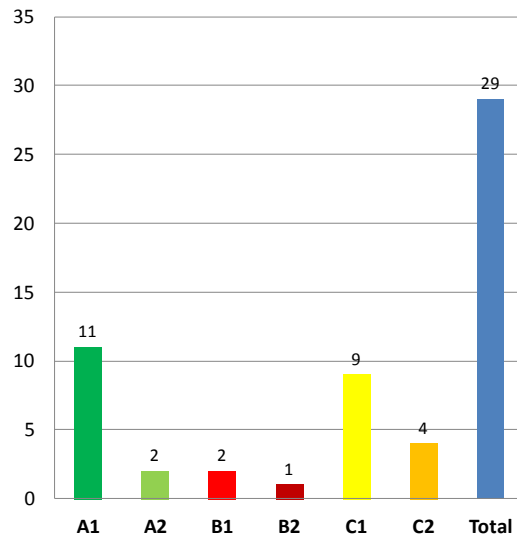
26 peanut, 15 Egg
11 July, 2012



- A1 – Tolerate any amount
- A2 – Tolerate limited amount
- B1 – Primary Failure
- B2 – Secondary Failure
- C1 - On going – first three months
- C2 – On going - >4 months

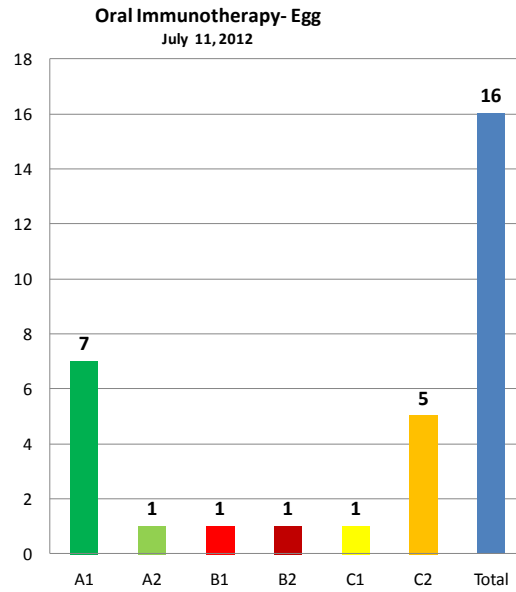
ORAL IMMUNOTHERAPY- PEANUT

11 July, 2012





- A1 – Tolerate any amount
- A2 – Tolerate limited amount
- B1 – Primary Failure
- B2 – Secondary Failure
- C1 - On going – first three months
- C2 – On going - >4 months



ותוצאות באחוזים לגבי אלו שלא מטופלים באופן פעיל (non Active).

A1 הצלחה מירבית יכולים לסבול כמות – מעל 60%

A1+A2 – כמות מוגבלת אבל מעבר לכמויות בהן התרחשו אסונות בחשיפה בטעות – מעל 85%

OIT- Assaf Harofeh



Results– Non active, Jul 11, 2012

	Non Active		A1		A1+A2	
	#	%	#	%	#	%
All	262		162	62%	223	85%
Milk	236		144	61%	202	86%
Non Milk	26		18	69%	21	81%
Peanut	16		11	69%	13	81%
Egg	10		7	70%	8	81%

References – OIT

1. Bauer A, Mudiyansele SE, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999; 54:894-5.
2. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, Buonomo A, Gasbarrini G, Di Campli C, Schaivino D. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:459-465.
3. Meglio P, Batone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59:980-987.
4. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C, Buonomo A, Roncallo C, Pecora V, Musumeci S, Altomonte G, Alonzi C, Schaivino D, Gasbarrini G. Oral rush desensitization in peanut allergy: A case report. *Dig Dis Sci* 2006; 51:471-73.
5. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, De Pasquale T, Lombardo C, Pedone C, Gasbarrini G, Buonomo A, Schaivino D. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci* 2007; 52:1662-7.
6. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Whan U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007; 62:1261-1269.
7. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, Scurlock AM, Christie L, Althage KA, Steele PH, Pons L, Helm RM, Lee LA, Bruks WA. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:199-205.
8. Aragonés AM, Toledo RF, Mir JCC, Calatayud AM. Oral rush desensitization to cow milk. Following of desensitized patients during three years. *Allergol et Immunopathol.* 2007; 35:174-6.
9. Meglio P, Giampietro, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy- follow-up at 4 year and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:412-419.
10. Zapatero L, Alonso E, Fuentes V, Martínez MI. Oral desensitization with cow's milk allergy. *J Investig Allergol Clinical Immunology* 2008; 18:389-396.
11. Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:343-7.
12. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW, Wood RA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:1154-60.
13. Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy* 2009; 64:1218-1220.
14. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele P, Kamilaris J, Bruks AW. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 286-91.

15. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, Shreffler WG, Steele P, Henry KA, Adir M, Francis JM, Durham S, Vickery BP, Zhong X, Bruks AW. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:292-300.
16. Narisety SD, Skripak JM, Steele P, Hamilton RG, Matsui EC, Burks AW, Wood RA. Open-label maintenance after milk immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:610-612.
17. Varshney P, Steele PM, Vickery BP, Bird JA, Thyagarajan A, Scurlock AM, Perry TT, Jones SM, Burks AW. Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:1351-2.
18. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschorner J, de Oliveira LCL, Shreffler WG, Sampson HA, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Oral peanut immunotherapy in children with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunology* 2010; 126:83-91.
19. Itoh N, Itagaki Y and Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: One year follow up. *Allergology international*. 2010; 59:43-51.
20. Kaneko H, Teramoto T, Kondo M, Morita H, Ohnishi H, Orii K, Matsui E, Kondo N. Efficacy of the slow dose-up method for specific oral tolerance induction in children with cow's milk allergy: Comparison with reported protocols. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:533-41.
21. Fujino A, Kuniyama K. Two cases of rush specific oral tolerance induction for wheat allergy. *Alerugi* 2010;59(11):1580-4.
22. Ojeda P, Ojeda I, Pineda F, Ojeda JA. Induction of oral tolerance to peanut: A successful home-based protocol. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(6) 524-8.
23. Vickery P, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM and Bruks AW. Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunology* 2011;105:444-450.
24. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, Hiegel A, Kamilaris J, Carlisle S, Xiaohong Y, Kulis M, Pons L, Burks AW. A Randomised controlled study of peanut oral immunotherapy: Clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:654-60.
25. Clark A, Islam S, King Y, Deighton J, Szun S, Anagnostou K and Ewan P. A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked egg. *Clin & Experimental Allergy* 2011; 41:706-12.
26. Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, and Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin & Experimental Allergy* 2011; 41:1273-1281.
27. Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, De Luca R, Vita D, La Rosa M, Passalacqua G. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunology* 2011;105:376-381.
28. Kim JS, Nowak-Wegrzyn N, Sicherer, Noone S, Moshier EL and Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:125-31.
29. Reche M, Valbuena T, Fiandor A, Padial A, Quirce S, and Pascual C. Induction of tolerance in children with food allergy. *Current Nutrition & Food Science*. 2011; 7:33-39.

30. Martorell A, De la Hoz B, Ibanez MD, Bone J, Terrados MS, Michavila A, Plaza AM, Alonso E, Garde J, Nevot S, Echeverria L, Santana C, Cerda JC, Escudero C, Guallar I, Piquer M, Zapatero L, Ferre L, Bracamonte, Muriel A, Martinez MI and Felix R. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow`s milk allergy. *Clin & Experimental Allergy* 2011; 41:1297-1304.
31. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Barras I, Umetso DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow`s milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1622-4.
32. Barbi E, Longo G, Berti I, Matarazzo L, Rubert L, Saccari A, Lenisa I, Rofani L, Radillo O and Ventura A. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in home phase. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012; 40:41-51.
33. Barbi E, Longo G, Berti I, Neri E, Saccari A, Rubert L, Matarazzo L, Lenisa I, Montico M, and Ventura A. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in-hospital "rush" phase. *Eur Ann allergy Clin Immunol* 2012; 44:18-25.
34. Ojeda P, Ojeda J, Rubio G and Pineda. Home based oral immunotherapy protocol with pasteurized egg for children allergic to hen`s egg. *Isr Med Assoc J* 2012; 14:34-9.
35. Sanchez-Garcia S, Rodriguez del Rio R, Escudero C, Garcia-Fernandez C, Ramirez A and Ibanez MD. Efficacy of oral immunotherapy protocol for specific oral tolerance induction in children with cow`s milk allergy. *Isr Med Assoc J* 2012; 14:43-7.
36. Crisafulli G, Caminiti L and Pjno GB. Oral desensitization for immunoglobulin E-Mediated milk and egg allergies. *Isr Med Assoc J* 2012; 14:53-6.
37. Keet CA, Frischmeyer-Guerreiro PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, Steele P, Driggers S, Burks AW and Wood RA. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:448-55.
38. Leonard SA, Martos G, Wang W, Nowak-Wegrzyn A and Berlin C. Oral immunotherapy induces local protective mechanism in the gastrointestinal mucosa. *J allergy Clin Immunol* 2102;129:1579-87.
39. Yu GP, Weldon B, Neale-May S and Nadeau KC. The safety of peanut oral immunotherapy in peanut-allergic subjects in a single center trial. *Inter Arch Allergy Immunol* 2012; 159:179-182.