

Ipersensibilità potenziale a causa del contenuto di additivi alimentari all'interno dei medicinali in Spagna

Drug Allergy Committee of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology
(Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, SEAIC)

“Per additivo alimentare s’intende qualsiasi sostanza, normalmente non consumata come alimento in quanto tale e non utilizzata come ingrediente tipico degli alimenti, indipendentemente dal fatto di avere un valore nutritivo, aggiunta intenzionalmente ai prodotti alimentari per un fine tecnologico nelle fasi di produzione, di trasformazione, di preparazione, di trattamento, d’imballaggio, di trasporto o immagazzinamento degli alimenti, che si possa ragionevolmente presumere diventi essa stessa o i suoi derivati, un componente di tali alimenti direttamente o indirettamente” (D.M. 27 febbraio 1996, n. 209). Tale decreto ministeriale (soggetto alle direttive CEE), riconosce 24 categorie di additivi alimentari. Secondo quanto stabilito dalla Comunità Europea, la presenza di additivi in un alimento deve essere dichiarata in etichetta.

La **direttiva 2007/68/CE (allegato III bis)** definisce le sostanze potenzialmente allergizzanti che devono essere riportate in etichetta.

1. Cereali contenenti glutine (grano, segale, orzo, avena, farro, Kamut o loro ceppi ibridati) e prodotti derivati;
2. Crostacei e prodotti a base di crostacei;
3. Uova e prodotti a base di uova;
4. Pesce e prodotti a base di pesce;
5. Arachidi e prodotti a base di arachidi;
6. Soia e prodotti a base di soia;
7. Latte e prodotti a base di latte (incluso lattosio);
8. Frutta a guscio: mandorle, nocciole, noci comuni, noci di anacardi, noci di pecan, noci del Brasile, pistacchi, noci del Queensland e prodotti derivati;
9. Sedano e prodotti a base di sedano;
10. Senape e prodotti a base di senape;
11. Semi di sesamo e prodotti a base di semi di sesamo;
12. Anidride solforosa e solfiti in concentrazioni superiori a 10mg/Kg o 10mg/l espressi come SO₂;
13. Lupini e prodotti a base di lupini;

14. Molluschi e prodotti a base di molluschi.

I paesi facenti parte della CEE, hanno un comune ordinamento, in materia di additivi alimentari, ma restano comunque liberi di bandire un additivo o di fissare le dosi d'impiego. Il Comitato "Allergia ai farmaci" della Società Spagnola di Allergologia e Immunologia Clinica (SEAIC), ha rivisto il potenziale allergenico di alcune sostanze di origine alimentare che si trovano nella composizione di alcuni farmaci. Nonostante la recente legislazione in materia di etichettatura, molte etichette non indicano chiaramente se il farmaco contiene materie prime (principi attivi, eccipienti o altri intermedi di produzione), che hanno origine da sostanze appartenenti alla lista dei quattordici gruppi di allergeni alimentari, che sono soggetti alla dichiarazione obbligatoria. L'obiettivo della normativa è fare in modo che l'etichetta del farmaco, il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglietto illustrativo, indichino chiaramente il contenuto alimentare, al fine di migliorare la sicurezza dei pazienti allergici. Pertanto, qualsiasi derivato alimentare o allergene deve essere chiaramente indicato sull'etichetta del farmaco. Di tutti i prodotti valutati, uova e derivati del latte sono i più frequentemente discussi dalla letteratura. L'origine naturale o sintetica di sostanze potenzialmente allergizzanti come lisozima, caseina, lattosio, albumina, fosfatide ed essenze aromatiche, deve essere chiaramente indicata in etichetta.

Fornire queste informazioni ha due vantaggi evidenti:

- In primo luogo, le reazioni allergiche ai farmaci nei pazienti con allergia alimentare potrebbero essere evitate (se le sostanze sono di origine naturale).
- In secondo luogo, migliorerebbero le prescrizioni poiché non sarebbero più limitate ai farmaci contenenti sostanze sintetiche (che di solito non inducono reazioni allergiche).

Secondo la legislazione spagnola ^[1,2] sulle garanzie e l'uso razionale dei medicinali e dei dispositivi, che disciplina le aree come l'etichettatura dei farmaci, tutti gli eccipienti che dovrebbero essere dichiarati per legge devono essere chiaramente indicati sull'etichetta. Questi eccipienti sono regolarmente aggiornati da parte dell'Unione europea ^[1-3]. Sia l'etichettatura sia il foglietto illustrativo devono essere coerenti con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e devono contenere le informazioni necessarie per far sì che il medicinale sia somministrato correttamente. Attualmente per i preparati iniettabili o oculari, l'etichettatura deve specificare tutti gli eccipienti, non solo quelli che devono essere dichiarati per legge ^[1]. Un eccipiente è qualsiasi componente del medicinale diverso dalla sostanza attiva ^[4]. Tuttavia, questa definizione non comprende impurità o residui di sostanze usate nel processo di fabbricazione. La mancata precisazione dell'eventuale presenza di residui e d'impurità e l'elenco pubblicato dalla Comunità

Europea, contraddicono chiaramente le vigenti normative spagnole sulle allergie alimentari (regio decreto 1245/2008), secondo cui una serie di 14 allergeni devono essere dichiarati obbligatoriamente se presenti nella composizione degli alimenti o quando tracce di tali allergeni sono presenti nei prodotti alimentari. L'elenco è stato redatto in risposta a un rapporto da parte dell'Autorità Europea sulla Sicurezza Alimentare in base alla direttiva europea che disciplina l'etichettatura, presentazione e pubblicità dei prodotti alimentari. Inoltre, dovrebbero essere segnalati per intero tutti gli eccipienti dotati di un'azione o effetto, contenuti nei medicinali ^[1]. Pertanto, dato il potenziale allergenico riconosciuto, di piccole quantità di proteine alimentari, nei pazienti che possono sviluppare gravi reazioni a queste, sembrerebbe logico prendere in considerazione i prodotti alimentari contenuti in alcuni medicinali sia come principio attivo sia come eccipienti o come allergeni nascosti. Quest'articolo è il risultato di una revisione che è stata condotta dal Comitato Drug Allergy della Società Spagnola di Allergologia e Immunologia Clinica (SEAIC) per confermare o escludere la significatività degli additivi alimentari contenuti nei prodotti medicinali. L'obiettivo è di identificare i prodotti medicinali potenzialmente pericolosi per gli individui allergici, così come prodotti che non rappresentano alcun rischio, per i quali la prescrizione non deve essere limitata. Nella seguente tabella sono elencati gli additivi alimentari rivisti dal SEAIC (ad ogni additivo alimentare corrisponde un link).

| Additivi alimentari | Provenienza | Funzione | Fenomeni Allergici | Raccomandazioni da parte del SEAIC |
|-----------------------------|---|--|---|---|
| Glucosamina | Derivato della chitina. | Si trova nel corpo ed è coinvolta nella sintesi dei proteoglicani. | Non sono noti fenomeni allergici da parte dei derivati della chitina di origine industriale, essendo quest'ultima purificata. | Il SEAIC ritiene che i pazienti con allergia verso i molluschi non siano attualmente a rischio di subire reazioni allergiche ai derivati della chitina. Pertanto, non è necessario aggiungere avvertenze specifiche per le persone con queste allergie. |
| Lisozima | Si ottiene dal bianco d'uovo o attraverso biofermentazione. | Il lisozima è un enzima con attività battericida. | Il lisozima ha causato: <ul style="list-style-type: none"> - Angioedema; - Orticaria; - Anafilassi. - Necrosi epidermica tossica; - Asma. occupazionale. | Secondo il SEAIC è opportuno formulare raccomandazioni per gli individui con allergia all'uovo al fine di evitare l'utilizzo di medicinali contenenti lisozima e ovalbumina. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ferro Proteinsuccinilato con proteine del latte vaccino | Complesso ferro-proteico, ottenuto da proteine del latte succinilate. | I preparati contenenti ferro proteinsuccinilato, sono utilizzati per il trattamento degli stati carenziali di ferro. | Reazioni allergiche in individui con allergia alla caseina. | Bisogna indicare, nelle informazioni del prodotto, che questo contiene caseina derivata dal latte vaccino, come sostanza attiva. |
| Ovalbumina | L'ovalbumina è la proteina principale del bianco d'uovo. | Proteina di stoccaggio per la riproduzione, nelle galline; gioca un ruolo protettivo contro i batteri esogeni che attaccano l'uovo. | In letteratura medica non sono state riportate reazioni allergiche al ferrimannitol-ovalbumina. | Devono essere presenti raccomandazioni per gli individui che soffrono di allergie verso le uova. |
| Lattosio | Si trova solo nel latte. | Viene utilizzato come eccipiente per migliorare: <ul style="list-style-type: none"> - Stabilità; - Efficacia; - Efficienza; - Sicurezza | Alcuni autori hanno riportato reazioni allergiche ai farmaci contenenti lattosio in pazienti con allergia verso le proteine del latte vaccino (CMP). | Le industrie farmaceutiche devono indicare in etichetta se il lattosio è di origine naturale o sintetica. |
| Probiotici | Microorganismi vivi. | I probiotici aiutano a bilanciare i batteri intestinali e a rafforzare il sistema immunitario. | Non ci sono segnalazioni di reazioni allergiche a probiotici utilizzati come componenti o eccipienti in qualsiasi medicinale. | Il SEAIC ritiene che non vi sia alcun rischio di reazioni allergiche ai farmaci contenenti probiotici. |
| Lecitina di soia | Origine vegetale. | Gli isoflavoni sono inclusi come eccipienti in alcuni medicinali e/o in emulsioni lipidiche utilizzate per la nutrizione parenterale. | Anche se il rapporto causale è dubbio, si sono verificati casi di: <ul style="list-style-type: none"> - riacutizzazione di asma e orticaria generalizzata; - broncospasmo paradossale con laringospasmo; - reazioni allergiche; - asma professionale. | I medicinali contenenti lecitina come eccipiente non devono essere somministrati a pazienti con allergia verso la soia, in caso di dubbio, la tolleranza deve essere determinata per mezzo di test di provocazione. |
| Olio di pesce | Origine animale. | Può essere usato per la nutrizione parenterale. | Non è stata dimostrata nessuna reazione allergica dopo la somministrazione di queste formulazioni. | Il SEAIC ritiene che non vi sia alcun rischio per i pazienti con allergia al pesce. |
| Essenze/Aromi di frutta | Possono essere di origine naturale (frutta) o sintetica. | Sono aggiunti ai medicinali per mascherarne o migliorarne il gusto e l'olfatto. | Le reazioni allergiche sono rare e causate dal prodotto di origine animale. Si manifestano con dermatite da contatto. | I produttori devono indicare sul foglietto illustrativo e in etichetta se le essenze e gli aromi sono di origine naturale o sintetica. |
| Acido lattico | Viene prodotto durante i processi di fermentazione e può essere | Ricopre un ruolo importante in vari processi biochimici. L'acido lattico è usato come medicinale, conservante | Sono stati riportati due tipi di reazioni da ipersensibilità: <ul style="list-style-type: none"> - reazioni granulomatoze; - reazioni d'ipersensibilità da contatto. | Tali prodotti non sono controindicati in pazienti con allergia a CMP. |

| | | | | |
|---|---------------------------|---|---|---|
| | preparato sinteticamente. | alimentare e come un ingrediente in alcuni prodotti cosmetici. | | |
| Fosfatidi dell'uovo e lecitina d'uovo | Derivano dall'uovo. | Vengono inclusi come eccipienti in alcuni farmaci per le loro proprietà emulsionanti e utilizzati nelle preparazioni parenterali. | Il coinvolgimento del fosfatide d'uovo/lecitina d'uovo, in reazioni d'ipersensibilità da farmaco, è scarsamente documentata in letteratura. | Tali agenti devono essere controindicati in pazienti con allergia all'uovo grave. |

Bibliografía

1. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, transposition of European Directives 2001/83/CE and 2004/27/CE, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE 267 de 7/11/2007, sección 1 pag 145652-98.
2. Ley 29 de 26 de julio de 2006 de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios.
3. Directive 2004/27/CE of the European Parliament and Council, 31st of March.
4. Circular 2/2008. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad y Consumo. 5 de Marzo de 2008.