

I farmaci: inquinanti ambientali ubiquitari

Ettore Zuccato, Sara Castiglioni, Renzo Bagnati, Roberto Fanelli
Dipartimento Ambiente e Salute, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

Abstract

Drugs: omnipresent pollutants in the environment

Pharmaceuticals are a new class of widespread environmental pollutants, contaminating the environment from a myriad of scattered entry points. Improper disposal and industrial emission contribute to the pollution but the major source of the contamination is the patient itself. Once administered pharmaceuticals are excreted unmetabolised with the urine or stools. With the wastewater they reach the treatment plants which are unable to remove complex molecules. Therefore several pharmaceuticals persist in the treated water and contaminate the environment. Several active substances can be commonly measured in surface water of rivers and lakes, at low but potentially toxic concentrations. Pharmaceuticals in the environment are becoming a subject of global concern, with potential environmental consequences. Regulatory guidelines have been proposed by the EMEA, while other proposals to reduce the environmental pollution by these substances are provided by the "green pharmacy". The sewage system is an important key point to control the environmental contamination, but treatment plants are unable to remove efficiently a substantial part of the pharmaceuticals. However the efficiency of drug removal could be improved but with long time and high costs. Meanwhile education and information of patients and doctors on proper disposal and use of medications could reduce the burden of pharmaceuticals contaminating the environment, mitigating their potential hazard.

Quaderni acp 2007; 14(5): 203-206

Keywords Pharmaceuticals. Environment. Wastewater. Ecotoxicology

I farmaci sono una nuova classe di inquinanti ambientali ubiquitari. Contaminano l'ambiente attraverso una serie di fonti diffuse. Lo smaltimento improprio e l'industria contribuiscono a questo fenomeno, ma la fonte principale dell'inquinamento è il paziente stesso. Una volta somministrati, molti farmaci non sono metabolizzati e vengono escreti come tali. Con le acque fognarie raggiungono i depuratori che non sono in grado di degradare molecole complesse. Molte di queste sostanze persistono quindi nelle acque di scarico "depurate" e contaminano l'ambiente. Numerose sostanze attive sono comunemente presenti nelle acque dei fiumi e dei laghi di aree densamente popolate, in concentrazioni relativamente basse ma ancora potenzialmente tossiche. L'EMA ha recentemente proposto una serie di linee-guida per regolare la materia, mentre altre proposte per ridurre l'impatto ambientale dei farmaci arrivano dalla "green pharmacy". I depuratori urbani rappresentano un punto importante per controllare l'inquinamento ambientale, ma gli impianti di trattamento attuali non sono in grado di rimuovere i farmaci in maniera efficace. L'efficienza della depurazione potrebbe comunque essere migliorata, ma questo richiede tempi e investimenti considerevoli. Nel frattempo, l'educazione di medici e pazienti, per lo smaltimento appropriato e per l'uso corretto dei farmaci, può contribuire a ridurre i quantitativi di sostanze attive che si riversano nell'ambiente, mitigandone i potenziali rischi.

Parole chiave Farmaci. Ambiente. Depuratori. Ecotossicologia

Introduzione

I farmaci, oltre a essere agenti per la terapia e la prevenzione delle malattie che conosciamo, sono anche degli inquinanti ambientali. Una buona parte delle decine di migliaia di tonnellate di farmaci vendute ogni anno nel mondo finisce infatti

nell'ambiente. Le fonti dell'inquinamento sono molteplici. Molti farmaci scaduti o inutilizzati non vengono smaltiti in maniera corretta ma finiscono nell'immondizia o nella rete fognaria, contribuendo così a contaminare il terreno e le acque. Lo smaltimento improprio contri-

buisce quindi all'inquinamento ambientale, come vi concorrono gli scarichi dell'industria. La fonte principale di inquinamento non è però questa, ma è l'ammalato [1-2]. Molti farmaci che assumiamo, dopo aver svolto la loro azione nel nostro corpo, vengono escreti assieme alle urine o alle feci come tali, senza essere metabolizzati, oppure come metaboliti attivi. Assieme alle acque fognarie raggiungono i grandi depuratori urbani (quando ci sono), che sono costruiti per degradare i carichi organici, non i farmaci [3]. I principi attivi non vengono quindi rimossi o distrutti dai depuratori e le acque depurate, ancora ricche di farmaci (figura 1), si riversano nei canali ricipienti, portando questo carico di inquinanti fino ai fiumi e ai laghi [1-3]. In questo modo, tonnellate di sostanze attive, come antibiotici, antineoplastici, estrogeni ecc. si riversano ogni anno nelle acque superficiali. Una volta nell'ambiente, il farmaco, a seconda delle sue caratteristiche, viene degradato, oppure può persistere a lungo, accumulandosi. Farmaci come eritromicina, ciclofosfamida, naproxene, sulfametossazolo, sulfasalazina, hanno una vita media nell'ambiente superiore a un anno [4-5]. L'acido clofibrato, il principale metabolita del clofibrato, un vecchio ipolipemizzante, ha una persistenza ambientale di circa ventuno anni [6].

Quali e quanti farmaci

Questa nuova problematica ambientale è stata riconosciuta in tempi relativamente recenti. Alcuni studi pionieristici sono apparsi in letteratura negli anni Ottanta, ma i primi studi specifici e sistematici sono della fine degli anni Novanta. Campagne analitiche sono state condotte prima nel Nord Europa [7-8], poi in vari Paesi del mondo [9], confermando che quello da farmaci è un inquinamento diffuso, di natura antropogenica, strettamente correlato alla presenza umana [1-2]. I farmaci che più comunemente vengono trovati sono, in genere, quelli

Per corrispondenza:

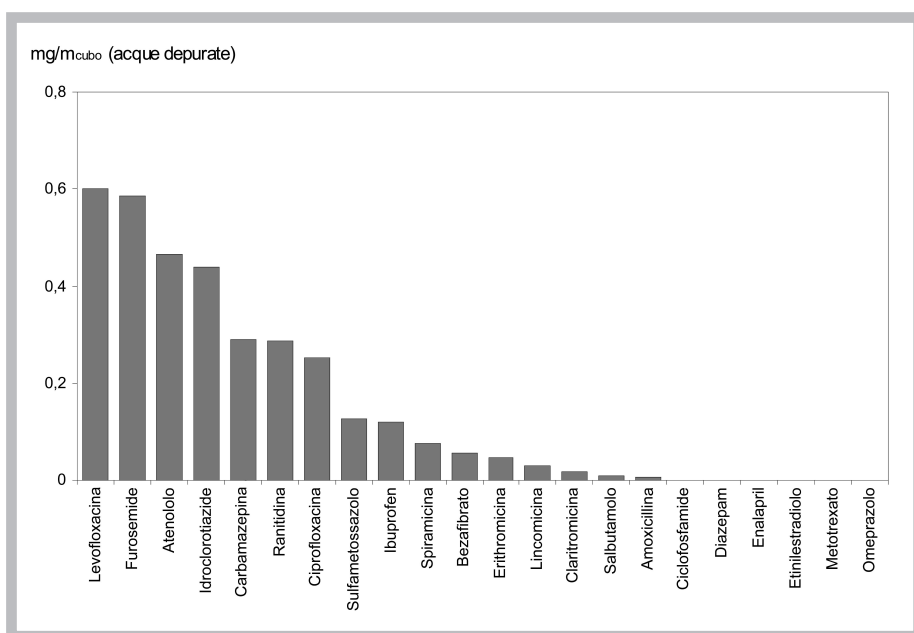
Ettore Zuccato

e-mail: zuccato@marionegri.it

maggiormente usati, in quantitativi elevati, ma con molte eccezioni. Vi sono farmaci utilizzati in notevoli quantitativi che non si ritrovano nell'ambiente per-

ché rapidamente degradati (per esempio, amoxicillina); ve ne sono altri, usati in quantitativi non così elevati, che si ritrovano in concentrazioni elevate perché

FIGURA 1: FARMACI ANCORA PRESENTI NELLE ACQUE DEPURATE DA ALCUNI IMPIANTI DI DEPURAZIONE IN ITALIA E CHE SI RIVERSANO NELL'AMBIENTE (MEDIA DI 9 DEPURATORI, CONCENTRAZIONI IN MG/M³) [22]



sono estremamente persistenti (per esempio, carbamazepina, acido clofibrato) (tabella 1).

Una delle prime campagne di monitoraggio è stata condotta in Italia. I risultati di questa ricerca, sebbene recenti, sono diventati già un classico della letteratura di settore [2, 10]. Nelle acque lombarde e nei sedimenti dei fiumi Po, Lambro e Adda, nonché negli acquedotti di Varese e Lodi, sono stati trovati antibiotici (lincomicina ed eritromicina), antitumorali (ciclofosfamide), antinfiammatori (ibuprofene), diuretici (furosemide), antipertensivi (atenololo), e inoltre bezafibrato, ranitidina, spiramicina nelle acque di fiume; diazepam e clofibrato nelle acque potabili di Lodi; tracce di diazepam a Varese (tabella 2).

Le ricerche si sono allargate poi ad altre aree del territorio italiano e ovunque i risultati confermano la presenza di farmaci nell'ambiente acquatico [11-12]. Nel confronto su scala europea quello che cambia è solo il tipo di sostanza: nel Nord Europa, ad esempio, si riscontra una maggiore presenza di sedativi e antidepressivi, nel Sud di antibiotici [1]. Analoghi anche i risultati oltreoceano.

TABELLA 1: I PRINCIPALI FARMACI CHE SI RITROVANO NELLE ACQUE DI FIUMI E LAGHI IN EUROPA [1]

Penicilline	Amoxicillin
Tetracicline	Tetracycline, Chlortetracycline, Oxytetracycline
Chinoloni	Ciprofloxacina, Ofloxacina, Norfloxacina, Enrofloxacina
Macrolidi-lincosamidi	Clarithromycin, Erythromycin, Dehydro-erythromycin, Lincomycin, Spiramicin, Roxithromicin
Sulfonamidi	Sulphamethoxazole, Sulphadimethoxine, Sulphamethazine, Sulphathiazole
Anti-infiammatori, Analgesici	Ibuprofen, Paracetamol, ASA, Diclofenac, 4-Aminoantipyrine, Aminophenazone, Codeine, Fenoprofen, Hydrocortone, Indometacine, Ketoprofen, Mefenamic acid, Naproxen, Phenazone, Propyphenazone
Cardiovascolari	Atenolol, Metoprolol, Propanolol, Betaxolol, Bisoprolol, Nadolol, Sotalol, Enalapril, Enalaprilat, Nifedipine, Diltiazem
Ipolipemizzanti	Bezafibrate, Clofibrato, Gemfibrozil, Fenofibrato
Diuretici	Furosemide, Hydrochlorothiazide
Antidiabetici	Glibenclamide, Metformin, Chlorpropamide
Gastrointestinali	Omeprazole, Ranitidine, Cimetidine
Farmaci per il SNC	Carbamazepine, Primidone, Diazepam, Fluoxetine, Pentobarbital, Phensuximide
Broncodilatatori	Salbutamol, Terbutaline, Clenbuterol, Fenoterol
Estrogeni, Ormoni	Ethinylestradiol, Mestranol
Antitumorali	Cyclophosphamide, Ifosfamide
Farmaci veterinari	Oleandomycin, Oxytetracycline, Tilmicosin, Tylosin, Chloramphenicol
Vari	Trimethoprim, Pheneturide, Pentoxifylline
Mezzi di contrasto	Diatrizoate, Iohexol, Iopamidol, Iomeprol, Iothalamic acid, Ioxithalamic acid, Amidotrizoic acid, Gadolinium organic complexes

TABELLA 2: ALCUNI DATI QUANTITATIVI DI FARMACI NELLE ACQUE DI FIUME (PO, ADDA, LAMBRO) E POTABILI (VARESE, LODI, MILANO) IN ITALIA [2]

Farmaci	Acque potabili	Acque di fiume
Atenololo	-	+++
Bezafibrato	-	+++
Ceftriaxone	-	-
Acido clofibrico	+	-
Ciclofosfamida	-	+
Diazepam	++	+
Eritromicina	-	++
Furosemide	-	++
Ibuprofene	-	+++
Lincomicina	-	++
Oleandomicina	-	+
Ranitidina	-	+
Salbutamolo	-	+
Spiramicina	-	++
Tilmicosina	-	-
Tilosina	+	+

+ inferiore a 0,01 microgrammi/litro; ++ tra 0,01 e 0,1 microgrammi/litro; +++ tra 0,1 e 1 microgrammi/litro; - assenza

Negli Stati Uniti, dove recentemente si è conclusa un'intensa campagna di monitoraggio condotta dall'US Geological Survey durata tre anni, l'80% dei corsi d'acqua analizzati ha rivelato la presenza di farmaci (soprattutto ormoni e antibiotici) ma anche saponi, profumi, nicotina, caffeina [13].

I rischi per l'ambiente e per l'uomo

I farmaci possono produrre effetti avversi sull'ambiente e sull'uomo. Le concentrazioni ambientali misurate (al massimo alcuni mg/metro cubo di acqua) sono molto inferiori a quelle in grado di esercitare effetti tossici "acuti" sull'uomo, ma non va sottovalutato il fatto che tramite l'acqua e la catena alimentare si può verificare un'esposizione continuata [5]. Rimangono quindi da accertare i possibili effetti avversi per la salute umana derivanti dall'esposizione cronica, ad esempio le allergie, oppure l'antibiotico-resistenza.

Lo sviluppo nell'ambiente di ceppi batterici patogeni resistenti ai più comuni antibiotici potrebbe infatti essere una via attraverso cui l'antibiotico-resistenza si diffonde [14].

Più provate le implicazioni ambientali, che riguardano in particolare i farmaci ad azione ormonale, i cosiddetti *endocrine disruptors*.

Diminuzione della qualità dello sperma, alterazione nel comportamento sessuale e ritardo nella maturazione di rane e pesci, sono alcuni degli esempi riportati in letteratura [15].

Altri farmaci con possibili effetti ambientali sono gli antibiotici, in grado di modificare i batteri del terreno, e i farmaci antitumorali, che sono spesso potenti agenti citostatici o citolitici. In particolare, occorre considerare che gli organismi acquatici vengono esposti, per tutta la loro esistenza, a complesse miscele di farmaci e di numerosi altri agenti chimici presenti nelle acque. Molte di queste sostanze hanno attività additiva o sinergica, e il loro effetto sui bersagli può venire quindi notevolmente potenziato.

Un recente studio in laboratorio ha mostrato che una miscela di farmaci, alle concentrazioni effettivamente ritrovate nell'ambiente acquatico di alcune zone dell'Italia, è in grado di esercitare, su cellule umane e di zebra fish in coltura, importanti effetti tossici sulla proliferazione cellulare [16].

Le regolamentazioni. L'ERA dei nuovi farmaci

Come parte della valutazione che tutti i nuovi farmaci devono avere prima di entrare in commercio all'interno dell'UE, la normativa prevede anche la valutazione del rischio ambientale (ERA). Le linee-guida per effettuare tale valutazione sono state messe a punto dall'EMEA (*European Medicinal Evaluation Agency*) e sono attualmente in discussione, con una finalizzazione a fini applicativi prevista per quest'anno [17-18]. Le linee-guida prevedono una valutazione multistep che si conclude quando viene dimostrata la non pericolosità ambientale del farmaco.

Se i risultati della valutazione non possono invece escludere la possibilità di un rischio per l'ambiente, l'autorizzazione è condizionata all'adozione di una serie di misure di precauzione e sicurezza, mirate a mitigare, nei limiti del possibile, l'esposizione dell'ambiente al nuovo farmaco. In particolare sono richieste etichettature speciali, con l'indicazione dei potenziali rischi ambientali che dovranno essere descritti in etichetta e nel foglietto illustrativo del prodotto medicinale, con l'indicazione delle precauzioni a cui attenersi per lo stoccaggio e la somministrazione ai pazienti.

Le linee-guida dell'EMEA regoleranno il rischio ambientale relativamente ai nuovi farmaci. In nessun caso un farmaco riconosciuto pericoloso per l'ambiente sarà eliminato. Verranno solo attivate procedure indirette per mitigare il rischio ambientale. Inoltre, per ora, nulla è previsto per i farmaci attualmente già in commercio.

I possibili interventi

La consapevolezza dei rischi correlati all'immissione nell'ambiente di migliaia di differenti sostanze chimiche, tra cui i farmaci, ha stimolato la nascita di "movimenti" di ecologismo scientifico denominati "*green chemistry*" e "*green pharmacy*". La "*green pharmacy*" è il tentativo condotto da alcuni ricercatori di coagulare un "movimento" per cercare di stimolare la nascita di una farmaceutica più ecocompatibile, che tenga conto anche dei risvolti ambientali di ciò che produce [19].

Sembrirebbe un'iniziativa classicamente destinata a rimanere teorica se recente-

mente dalla Svezia non fossero arrivate le prime proposte concrete. Lo *Stockholm County Council and Apoteket* e lo *Swedish Chemicals Inspectorate* hanno messo a punto un modello per la classificazione dei farmaci in base alle loro caratteristiche ecotossicologiche. Ne è derivato un opuscolo in cui tutti i principali farmaci utilizzati in Svezia sono stati classificati in base alla loro azione e, secondariamente, in base ai rischi ambientali correlati al loro utilizzo [20]. L'opuscolo è stato distribuito a tutti i medici prescrittori svedesi, con il suggerimento di tener conto, per farmaci di pari attività e costo, anche delle caratteristiche ambientali, prescrivendo ai propri pazienti il farmaco più ecocompatibile. Il significato di questa iniziativa pilota, oltre a quello di sensibilizzare i medici prescrittori sui rischi ambientali dei farmaci, è anche quello di allertare l'industria farmaceutica, perché inizi a considerare queste tematiche.

Altre possibilità di intervento sono legate alla possibilità di poter disporre di depuratori più efficienti.

Pochi farmaci sono rimossi in maniera efficace [3-21] dai depuratori attuali e le acque depurate sono quindi ancora ricche di farmaci che si riversano nelle acque superficiali (figura 1) di fiumi e laghi [22].

Un depuratore "classico" è un impianto dotato di due sistemi di depurazione, primario e secondario. La possibile risoluzione del problema è l'introduzione di un ulteriore step di depurazione, detto "terziario", diretto alla rimozione di inquinanti recalcitranti come i farmaci. In alcuni impianti pilota si stanno provando, con ottimi risultati, processi innovativi di tipo chimico, come l'ozonazione, o di tipo fisico, come le membrane microfiltranti [23]. Alcune amministrazioni particolarmente lungimiranti stanno già provvedendo a dotarsi di tali sistemi innovativi, ma i tempi sono lunghi e gli investimenti richiesti notevoli.

Alla radice dell'inquinamento ambientale da farmaci è poi possibile riconoscere un problema di educazione. Molto potrebbe fare una corretta educazione dei consumatori all'acquisto, all'uso e allo smaltimento appropriato dei farmaci, soprattutto di quelli scaduti, che andrebbero sempre consegnati in farmacia per essere smaltiti in maniera appropriata. In

una recente indagine USA è stato visto che ben pochi consumatori smaltiscono in maniera appropriata i farmaci scaduti o inutilizzati. La maggior parte preferisce sbarazzarsene gettandoli nella spazzatura o nelle fognature [24]. Molto potrebbe quindi fare l'educazione dei consumatori a un corretto smaltimento dei farmaci scaduti o inutilizzati, e molto potrebbe fare l'informazione di medici e pazienti per promuovere un uso appropriato dei farmaci, fornendo, con i rischi ambientali, un ulteriore motivo per evitare l'abuso di medicinali superflui o inutili. ♦

• **Nessun conflitto di interessi.** Per la preparazione e stesura di questo articolo sono state utilizzate solo risorse interne all'Istituto Mario Negri.

Bibliografia

- [1] Heberer T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceuticals residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol Lett* 2002;131:5-17.
- [2] Zuccato E, Calamari D, Natangelo M, Fanelli R. Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet* 2000;355:1789-90.
- [3] Castiglioni S, Bagnati R, Fanelli R, et al. Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. *Environ Sci Technol* 2006;40:357-63.
- [4] Halling-Sorensen B, Nielsen SN, Lanzky PF, et al. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment. *Chemosphere* 1998;36:357-93.
- [5] Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R, et al. Risk related to the discharge of pharmaceuticals in the environment: further research is needed. In: *Pharmaceuticals in the environment*. Second edition. K Kummer Ed. Berlin, Springer-Verlag, 2004.
- [6] Buser HR, Muller MD. Occurrence of the pharmaceutical drug clofibrate and the herbicide mecoprop in various Swiss lakes and in the North Sea. *Environ Sci Technol* 1998;32:188-92.
- [7] Ternes TA. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Wat Res* 1998;32:3245-60.

[8] Hirsch R, Ternes T, Haberer K, Kratz K-L. Occurrence of antibiotics in the aquatic environments. *Sci Total Environ* 1999;225:109-18.

[9] Erickson BE. Analyzing the ignored environmental contaminants. *Environ Sci Technol* 2002;36:140A-5A.

[10] Castiglioni S, Fanelli R, Calamari D, et al. Methodological approaches for studying pharmaceuticals in the environment by comparing predicted and measured concentrations in River Po, Italy. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004;39:25-32.

[11] Calamari D, Zuccato E, Castiglioni S, et al. Strategic survey of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in northern Italy. *Environ Sci Technol* 2003;37:1241-48.

[12] Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R, et al. Pharmaceuticals in the environment in Italy: causes, occurrence, effects and control. A Review. *ESPR* 2006;13:15-21.

[13] Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, et al. Pharmaceuticals, hormones and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environ Sci Technol* 2002;36:1202-11.

[14] Kummerer K. Resistance in the environment. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:311-20.

[15] Jobling S, Williams R, Johnson A, et al. Predicted exposures to steroid estrogens in UK rivers correlate with widespread sexual disruption in wild fish populations. *Environ Health Perspect* 2006;114 Suppl 1:32-9.

[16] Pomati F, Castiglioni S, Zuccato E, et al. Effects of Environmental Contamination by Therapeutic Drugs on Human Embryonic Cells. *Environ Sci Technol* 2006;40:2442-7.

[17] European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA CPMP. 2001. Discussion paper on environmental risk assessment of non-genetically modified organism (non-GMO) containing medicinal products for human use. CPMP/SWP/4447/00 draft.

[18] European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA CHMP. 2005. Guideline on the environmental risk assessments of medicinal products for human use. CHMP/SWP/4447/00 draft.

[19] Daughton CG. Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing their environmental disposition while promoting human health. I. Rationale for and avenues toward a green pharmacy. *Environ Health Perspect* 2003;111:757-74.

[20] Stockholm County Council. Environmentally classified pharmaceuticals, 2006.

[21] Golet EM, Alder AC, Hartmann A, et al. Trace determination of fluoroquinolone antibacterial agents in urban wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography with fluorescence detection. *Anal Chem* 2001;73:3632-8.

[22] Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R. Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment. *J Hazard Mater* 2005;122:205-9.

[23] Huber M, Canonica S, Park G, von Gunten U. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes. *Environ Sci Technol* 2002;37:1016-24.

[24] Kuspis DA, Krenzelok EP. What happens to expired medication? A survey of community medication disposal. *Vet Human Toxicol* 1996;38:48-9.