

COMPOSTI FARMACEUTICI NELLE ACQUE: GESTIONE E RISCHI

Giusy Lofrano¹, Giovanni Libralato², Maurizio Carotenuto³,
Roberta Pedrazzani⁴, Marco Guida², Vincenzo Romano Spica¹

¹ Department of Movement, Human and Health Sciences - University of Rome "Foro Italico" (giusy.lofrano@uniroma4.it)

² Department of Biology – University of Naples Federico II

³ Department of Chemistry and Biology – University of Salerno

⁴ Department of Industrial and Mechanical Engineering, University of Brescia

Abstract – Appartenenti ad un insieme di composti chimici solo in parte recentemente regolamentati e di cui poco si conosce relativamente agli impatti prodotti, denominati contaminanti emergenti, dall'acronimo inglese CEC (Contaminants of Emerging Concerns), i composti farmaceutici (PhAC) rilasciati nell'ambiente rappresentano nuovi elementi di rischio per i potenziali effetti sulla salute umana e quella degli ecosistemi. L'uso massivo e diffuso di farmaci in ambito domestico e zootecnico e la stessa produzione industriale sono all'origine della loro presenza ormai ubiquitaria nell'ambiente. I convenzionali impianti di depurazione, basati sul processo a fanghi attivi, non consentono di rimuovere, se non parzialmente, questa tipologia di inquinanti, divenendo a loro volta hot-spot di rilascio nei corpi idrici ricettori. La crisi idrica globale impone di promuovere il riutilizzo delle acque reflue, quali risorse alternative in una varietà di usi, adottando opportune precauzioni, strategie ecologicamente giustificate e scientificamente validate che preservino l'uomo e l'ambiente rispetto ai potenziali rischi per la salute in una prospettiva *one-health*.

Ad oggi la rilevazione analitica di questi composti risulta ancora particolarmente complessa in termini di identificazione e quantificazione. I processi metabolici di trasformazione sono fortemente correlati alle bio-attività dei corpi idrici e per questo relativamente prevedibili. I rischi associati all'esposizione sono ancora solo parzialmente noti. Nell'ambito della definizione di strategie di gestione di questi composti, restando ferma la necessità primaria dell'educazione e formazione degli utenti, in ordine al corretto utilizzo e smaltimento, oltre all'inclusione nel monitoraggio previsto per alcuni di essi dalla Comunità Europea, si appalesa la necessità di valutare trattamenti alternativi/integrativi dei convenzionali processi depurativi, che consentano di degradare contaminanti complessi trasformandoli in sostanze semplici e ridurre il potenziale di impatto sulla salute umana e l'ambiente.

Parole chiave: Contaminanti emergenti; Farmaci; Acque reflue; Rischi ambientali.

Composti farmaceutici nell'ambiente

Il rilascio di composti farmaceutici (PhAC) nell'ambiente riveste un'importanza primaria per l'ampia diffusione e le caratteristiche stesse della contaminazione (variabile da pochi nanogrammi fino a centinaia di microgrammi per unità di massa o volume), rilevata finanche nelle acque destinate al consumo umano.

Riconoscendo il contributo decisivo dei PhAC per la valutazione del rischio ambientale e la necessità di valutare l'opportunità di stabilire specifici standard di qualità ambientale, la Comunità Europea ha incluso nuovi composti, nell'ultimo aggiornamento della Watch List (Decisione 2020/1161), oltre a quelli già presenti nelle precedenti edizioni (Watch

List 2015, 2018). La necessità di conoscere e limitare l'impatto ambientale connesso all'utilizzo dei farmaci e al loro smaltimento è oggetto di riflessione e di azioni specifiche da parte della Commissione Europea (si veda, per esempio, la Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio e al Comitato Economico e Sociale Europeo "Approccio strategico dell'Unione europea riguardo all'impatto ambientale dei farmaci" del 2019). La Direttiva UE 2020/2184 sulle acque destinate al consumo umano contempla anche i farmaci tra i contaminanti da tenere sotto controllo nelle fonti di approvvigionamento idropotabile: entro il 12 gennaio 2029 la Commissione dovrà trasmettere, infatti, al

Parlamento e al Consiglio una relazione sulle potenziali minacce per le suddette fonti esercitate dai contaminanti emergenti, tra cui i farmaci. I PhAC presentano strutture molecolari molto diverse, anche in termini di gruppi funzionali basici o acidi che presenti sulla stessa molecola, determinano comportamenti diversi durante i processi di trattamento (capacità differenziale di essere rimossi). In generale i principi attivi sono formulati affinché non siano bioaccumulabili e possano attraversare le membrane biologiche. Essi seguono per lo più (salvo eccezioni, rappresentate da composti aventi particolari impieghi) la regola del 5 di Lipinski: hanno massa molare < 500 Da, sono tendenzialmente idrofili (valori del logaritmo del coefficiente di ripartizione n-ottanolo-acqua < 5), possiedono 5 accettori/donatori di protoni (ciò che li rende neutri, cationici, anionici o zwitterionici, a pH fisiologico e in condizioni ambientale prossime alla neutralità) (Lipinski et al., 1997). La maggior parte degli studi sulla presenza di farmaci nell'ambiente è stata inizialmente focalizzata sulla presenza di antibiotici e sui composti che alterano il sistema endocrino e solo più recentemente sono state considerate altre classi di prodotti farmaceutici, tra cui antistaminici, antimicotici, antidiabetici, immunosoppressori, stimolanti, e anestetici. Dalla Figura 1, in cui è riportato il numero di studi pubblicati negli ultimi dieci anni, derivati dal motore di ricerca *Science Direct*, usando come parole chiave "pharmaceuticals" and "environment", si evince il crescente interesse della comunità scientifica nella ricerca di questi composti nelle diverse matrici ambientali e dei relativi effetti. Le principali fonti di composti farmaceutici nell'ambiente sono mostrate in Figura 2. L'inquinamento da farmaci e droghe d'abuso è strettamente legato all'attività antropica e molte sono le fonti note: smaltimento scorretto di farmaci inutilizzati o scaduti, applicazione diretta di liquami zootecnici e di fanghi biologici in agricoltura (con la conseguente contaminazione delle falde acquifere), acquacoltura, pascolo del bestiame, smaltimento scorretto in discarica per i rifiuti urbani. Per quanto attiene alla fonte umana diretta, legata all'assunzione del farmaco, solo una percentuale del principio attivo viene assorbita, mentre la rimanente viene

escreta attraverso urine e feci come composto progenitore o sottoprodotto del metabolismo, raggiungendo direttamente o indirettamente i corpi idrici ricettori.

Tra le varie categorie, i beta-bloccanti (BB) sono tra i farmaci più consumati al mondo (USA, 2005), ampiamente utilizzati non solo per il trattamento di vari disturbi cardiovascolari, ma anche in ambito veterinario e, illegalmente, come dopanti nello sport. Resistenti all'idrolisi, biodisponibili e mobili nell'ambiente, sono stati rilevati negli effluenti di impianti di depurazione con concentrazioni variabili da 25 ng/L a 2,8 µg/L (Caban et al., 2013) e nelle acque superficiali con concentrazioni variabili da 10 ng/L a 2,2 µg/L (Maszkowska et al., 2014). Secondo il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC, 2020), nei paesi dell'Unione Europea il consumo

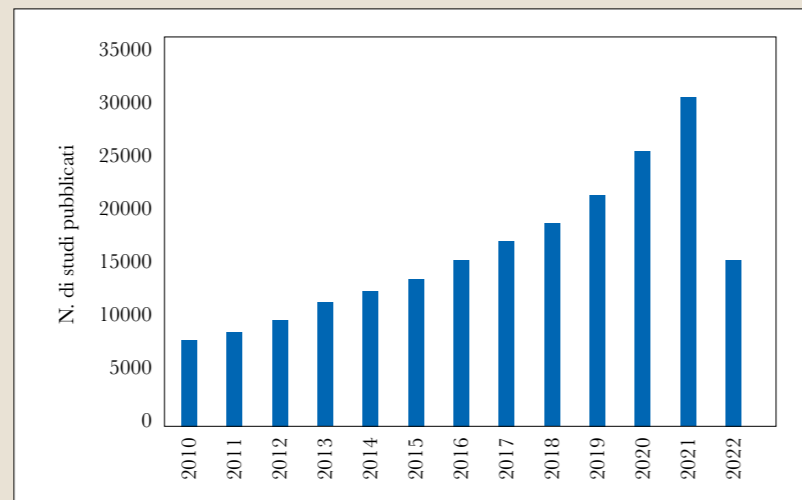


Figura 1. Studi pubblicati dal 2010 al 30.03.2022 indicizzati su sciencedirect.com

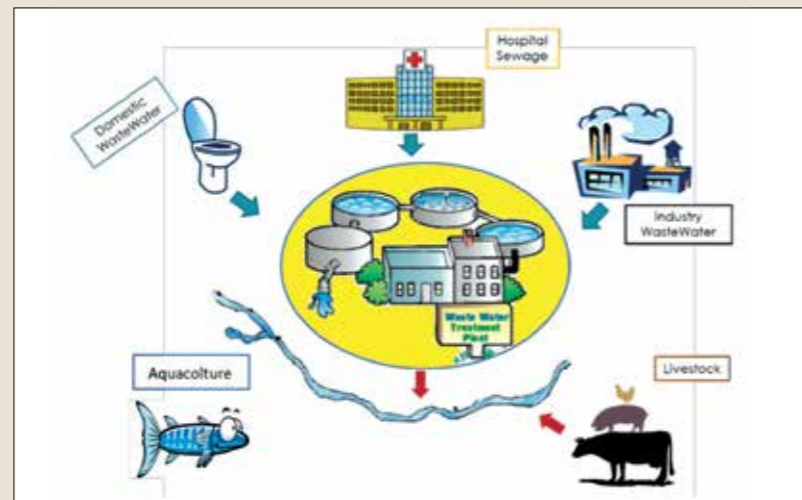


Figura 2. Sorgenti di composti farmaceutici nei corpi idrici ricettori.

ANTIBIOTICI	ACQUE REFLUE (ng/L)	EFFLUENTI (ng/L)	ACQUE SUPERFICIALI (ng/L)
Fluorochinoloni	3,7 - 3800	2,35 - 14000000	0,5 - 6500000
Beta-lattamici	3,05 - 4600	2,05 - 69,6	
Tetracicline	9 - 6750	42,12 - 1658	1,1 - 29
Macrolidi	2,2 - 603	2,4 - 1031	0,58 - 88,83
Glicopeptidici	41	40	2,6 - 4,8
Sulfamidici	8,58 - 544	6,99 - 373,84	2,1 - 112,27
Diaminopirimidine	54 - 340	7 - 4400	2 - 4000

Tabella 1- Presenza degli antibiotici nei reflui, negli effluenti degli impianti di depurazione, nelle acque superficiali. Dati da Lofrano et al. (2017).

medio di antibiotici, espresso come dose definita giornaliera (DDD, da Defined Daily Dose) per 1000 abitanti, è stato di 16,4 mg nel 2020, variando da 8,5 mg in Olanda a 28,9 mg a Cipro. Sarma et al. (2006) hanno evidenziato il ruolo di primo piano che gli antibiotici veterinari potrebbero avere nella contaminazione delle acque reflue contribuendo in gran parte al carico finale dei farmaci immessi nell'ambiente in una specifica area geografica (es. presenza di allevamenti intensivi). Wang e Tang (2010) hanno stimato che il totale mondiale di antibiotici utilizzati (medici e veterinari) è arrivato fino a 2105 tonnellate/anno. Si prevede che il consumo di antimicrobici da parte del bestiame possa aumentare da 63.151 ± 1.560 ton nel 2010 a 105.596 ± 3.605 ton nel 2030 (Van Boeckel et al., 2015). Poiché gli antibiotici sono scarsamente adsorbiti a livello intestinale, gran parte di essi viene escreta nelle feci e nelle urine e, frequentemente, in forma non metabolizzata. Qualora i reflui zootecnici siano scaricati nelle acque reflue (con o senza pretrattamento in situ) e convogliati in impianti a fanghi attivi, è atteso un aumento significativo del carico di antibiotici nell'influenza (Sarmah et al., 2006). L'importanza della sorveglianza riguardo al consumo di antibiotici, per identificare usi eccessivi e inappropriati, è evidenziata nel Piano d'azione globale dell'Organizzazione mondiale della sanità (WHO, 2015), nonché nel Piano d'azione strategico europeo dell'OMS sugli antibiotici (WHO, 2011) e nel Piano d'Azione Europeo per la salute contro la resistenza antimicrobica (Commissione Europea, 2017), anche in

considerazione del mercato on line che diventa difficile da intercettare nelle stime ufficiali. In Tabella 1, sono riportate, per classe di antibiotici, le concentrazioni rinvenute nelle acque reflue, negli effluenti di impianti di depurazione e nelle acque superficiali in diversi studi di letteratura. L'acido micofenolico (MPA), un immunosoppressore utilizzato per la prevenzione del rigetto d'organo, è un farmaco ancor poco ricercato, pur rilevato con una concentrazione media di 4,3 µg/L nell'effluente di un impianto di depurazione ospedaliero (Lofrano et al., 2021) e negli scarichi di impianti di depurazione delle acque reflue urbane 0,18 µg/L (Giebułtowicz et al., 2016). In accordo a studi condotti su reflui ospedalieri italiani, le concentrazioni dei regolatori lipidici variano in un intervallo da 0,01 a 1 µg/L (Verlicchi et al., 2012a; Lofrano et al., 2021). La presenza di analgesici/antiinfiammatori nelle acque reflue presenta concentrazioni variabili da 0,0016 a 373 µg/L (Verlicchi et al., 2021). La concentrazione di alcuni PhAC come gli antistaminici, il cui consumo è basato su allergie stagionali, risulta estremamente variabile nelle acque reflue e negli scarichi. Ciò nonostante, questi farmaci sono caratterizzati da un'attività biologica piuttosto elevata, la dose giornaliera definita (DDD) per cetirizina, loratadina e acrivastina è di soli 10-24 mg, mentre quella per l'ibuprofene è di 1.200 mg. Tra i farmaci da tenere in considerazione nei futuri piani di monitoraggio, si annoverano i principi attivi ad azione psicotropa e le droghe d'abuso, la cui ricerca nelle acque reflue è



fondamentale anche per ricavare informazioni circa l'entità e la diffusione delle dipendenze (secondo il criterio della "sewage epidemiology", proposta dai ricercatori dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (Zuccato et al., 2005)). Il massiccio consumo di sostanze ad azione psicotropa pone gravi questioni di ordine sanitario, sociale e ambientale, a causa dei volumi in gioco e della molteplicità di sostanze spesso ignote. Accanto ai farmaci utilizzati in modo legale e controllato vi è infatti un mercato sommerso per il tramite di siti web (si veda, a tal proposito, un'indagine svolta da Altroconsumo in collaborazione con gli Autori, in merito all'acquisto illegale di fluoxetina (Gelatti et al., 2013). Accanto all'abuso di tali principi attivi noti, vi è l'utilizzo di sostanze illegali, purtroppo continuamente modificate al fine di eludere i controlli e la sorveglianza. Il panorama amplissimo delle NPS (*New*

Psychoactive Substances) è oggetto di attenzione da parte di enti nazionali e internazionali, quali l'EMCDDA, che devono fronteggiare una problematica estremamente articolata, dal punto di vista della salute pubblica (i reali effetti delle sostanze e delle loro miscele sono di fatto ignoti ai consumatori), analitico (non esistono standard certificati di riferimento e la ricerca di specifici analiti porta per lo più a falsi negativi) e ambientale (i carichi immessi nell'ambiente e i loro effetti sono parimenti sconosciuti e imprevedibili) (Zapata et al., 2021).

La Tabella 2 raccoglie, per brevità, le molecole in ampie classi sulla base degli effetti esercitati; data l'importanza peculiare, oppioidi e cannabinoidi sono presentati a parte. Gli studi disponibili in letteratura sono centinaia: la tabella mostra, a titolo indicativo, le concentrazioni massime rilevate nei reflui e nelle acque dolci superficiali, riportate nei vari studi consultati.

COMPOSTI PSICOTROPI	ACQUE REFLUE (ng/L)	ACQUE SUPERFICIALI (ng/L)
Inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina	39732 [1]	426,6 [1]
Depressivi del sistema nervoso centrale	6300 [2]	1100 [2]
Stimolanti *	5326 [3]	243 [4]
Oppioidi ^	44700 [3]	5970 [3]
Cannabinoidi	1200 [5]	79,7 [6]

Tabella 2. Concentrazioni massime di sostanze psicotrope (legali e illegali) rilevate nelle acque reflue e nelle acque dolci superficiali.

^ Inclusi i metaboliti, tra cui la benzoilecgonina

* Esclusa la caffeina

[1] Mole, R. A., & Brooks, B. W. (2019). Global scanning of selective serotonin reuptake inhibitors: occurrence, wastewater treatment and hazards in aquatic systems. *Environmental Pollution*, 250, 1019-1031.

[2] Hai, F. I., Yang, S., Asif, M. B., Sencadas, V., Shawkat, S., Sanderson-Smith, M., ... & Yamamoto, K. (2018). Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in water: occurrences, toxicological effects, regulations and removal by wastewater treatment technologies. *Water*, 10(2), 107.

[3] Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R. M., & Guwy, A. J. (2008). Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 391(4), 1293-1308.

[4] Skees, A. J., Foppe, K. S., Loganathan, B., & Subedi, B. (2018). Contamination profiles, mass loadings, and sewage epidemiology of neuropsychiatric and illicit drugs in wastewater and river waters from a community in the Midwestern United States. *Science of the Total Environment*, 631, 1457-1464.

[5] Nefau, T., Karolak, S., Castillo, L., Boireau, V., & Levi, Y. (2013). Presence of illicit drugs and metabolites in influents and effluents of 25 sewage water treatment plants and map of drug consumption in France. *Science of the Total Environment*, 461, 712-722.

[6] A. Mendoza, J.L. Rodríguez-Gil, S. González-Alonso, N. Mastroianni, M. López de Alda, D. Barceló, Y. Valcárcel Drugs of abuse and benzodiazepines in the Madrid Region (Central Spain): seasonal variation in river waters, occurrence in tap water and potential environmental and human risk *Environ. Int.*, 70 (2014), pp. 76-87.

Si segnala che ogni classe comprende molteplici gruppi; le molecole che hanno un'azione depressiva sul sistema nervoso centrale includono per esempio ipnotici, sedativi, ansiolitici, etc. Tra gli ansiolitici, i più diffusamente ricercati nelle matrici ambientali sono le benzodiazepine (uso umano e in zootecnia, per anestesia e induzione dell'appetito), che presentano un anello benzenico con quattro sostituenti, legato a un anello eptatomico. Lo sviluppo di nuovi metodi analitici per la determinazione di questi composti nelle acque reflue e il miglioramento di quelli proposti rappresentano tutt'ora sfide da affrontare: le esigue concentrazioni e la complessità della matrice (con la presenza di un numero enorme di sostanze interferenti) rendono complessa la loro quantificazione. In particolare, la fase di pretrattamento del campione è ancora una questione aperta: tipicamente consiste in una fase di purificazione e pre-concentrazione mediante estrazione off-line/on-line in fase solida (SPE) (Fontanals et al., 2011; Lopez-Serna et al., 2011).

Effetti ambientali

Sebbene i farmaci e i relativi metaboliti osservati nelle acque reflue e nell'ambiente siano presenti a concentrazioni di diversi ordini di grandezza inferiori alle concentrazioni richieste per esercitare i loro effetti sugli organismi target, il loro impatto a lungo termine sull'ambiente è ancora largamente sconosciuto.

I principi attivi, tali e quali o modificati potrebbero esercitare effetti diversi sulla fauna e sugli ecosistemi: l'esposizione cronica e gli effetti additivi/sinergici/ di potenziamento possono aumentarne la tossicità compromettendo in tal modo le attività metaboliche, fisiologiche e, talvolta, l'etologia degli organismi. L'elevato numero di composti riportato nella letteratura scientifica rende tuttavia difficile valutare l'affidabilità e il significato dell'impatto che tali contaminanti hanno sul ciclo dell'acqua (de Voogt et al., 2009). Anche quando i PhAC sono escreti dopo essere stati metabolizzati, i loro metaboliti possono continuare ad essere biologicamente attivi e subire trasformazioni per effetto dell'azione batterica.

Un caso emblematico di danno alla fauna selvatica è rappresentato dalla moria di 10-40 milioni di avvoltoi asiatici del genere *Gyps*, del quale tre specie sono ad ora a rischio di estinzione, causata dall'ingestione di carcasse di bestiame cui era stato somministrato l'antinfiammatorio diclofenac (la dose letale per l'insufficienza renale è di circa 0,1-0,2 mg/kg) (Oaks et al., 2004; Green et al., 2004; Green et al., 2007).

In merito all'ecosistema acquatico, storicamente i farmaci più studiati sono gli estrogeni, i cui effetti sullo sviluppo sessuale



sono stati ampiamente dimostrati (molluschi, pesci, anfibi). Numerose pubblicazioni affrontano la valutazione dei potenziali effetti tossici di una molteplicità di farmaci più o meno utilizzati: tra gli altri si cita il caso del risperidone, ad azione antipsicotica, impiegato nella cura della schizofrenia e del disturbo bipolare: esso è in grado di alterare il comportamento del pesce *Danio rerio* nei confronti dei predatori, in concentrazioni simili a quelle rilevate nell'ambiente (attorno alle unità di ng/L).

FUNZIONI	IMPATTI SULL'AMBIENTE	REF
β-bloccanti	Responsabili di disfunzioni cardiovascolare nei pesci e dell'inibizione della fotosintesi nelle alghe - Tossicità rilevata per <i>Raphidocelis subcapitata</i>	[1-3]
Antistaminici	Possono indurre stress ossidativo in <i>Mytilus galloprovincialis</i> a concentrazioni relativamente basse (6 µg/L).	[5]
Antibiotici	Contribuiscono allo sviluppo e alla diffusione della resistenza agli antibiotici. Influenzano lo sviluppo di <i>Daphnia</i> e <i>Ceriodaphnia</i> Tossicità rilevata per <i>Raphidocelis subcapitata</i>	[6] [7]
Antimicotici	Tossicità rilevata per <i>R. subcapitata</i>	[3]
Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)	Tossicità rilevata per <i>R. subcapitata</i>	[3]
Antipertensivi	Tossicità rilevata per <i>R. subcapitata</i>	[3]
Farmaci psichiatrici	Effetti significativamente acuti e cronici su diversi end-point, comprese le alghe <i>Scenedesmus obliquus</i> e <i>Chlorella pyrenoidosa</i> , molluschi e pesci. Tossicità rilevata per <i>R. subcapitata</i>	[3; 8-11]
Immunosoppressori	Mutageni e teratogeni nei mammiferi; Biaccumulabili ed ecotossici	[12]
Antidiabetici	Disturatori endocrini non convenzionali	[13-14]
Antidislipidemic	Influenzano la riproduzione e lo sviluppo dei crostacei	[15]
Antiarritmici	Effetti ambientali ancora poco noti	-
Stimolanti	Quoziente di rischio notevolmente elevati per le alghe	16
Anestetici	Effetti ambientali ancora poco noti	-

Tabella 3. Effetti sull'ambiente associati al rilascio di composti farmaceutici.

- [1] S.F. Owen, E. Giltrow, D.B. Huggett, T.H. Hutchinson, J. Saye, M.J. Winter, J.P. Sumpter, Comparative physiology, pharmacology and toxicology of β-blockers: Mammals versus fish, *Aquatic Toxicology*, 82 (2007) 145-162. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2007.02.007>
- [2] B.I. Escher, N. Bramaz, M. Richter, J. Lienert, Comparative Ecotoxicological Hazard Assessment of Beta-Blockers and Their Human Metabolites Using a Mode-of-Action-Based Test Battery and a QSAR Approach, *Environ. Sci. Technol.*, 40 (2006) 7402-7408. [10.1021/es052572v](https://doi.org/10.1021/es052572v)
- [3] Villain, J., Minguez, L., Halm-Lemeille, M. P., Durrieu, G., & Bureau, R. (2016). Acute toxicities of pharmaceuticals toward green algae. mode of action, biopharmaceutical drug disposition classification system and quantitative regression models. *Ecotoxicology and environmental safety*, 124, 337- 343.
- [4] Shi, Z. Q., Liu, Y. S., Xiong, Q., Cai, W. W., & Ying, G. G. (2019). Occurrence, toxicity and transformation of six typical benzotriazoles in the environment: A review. *Science of the Total Environment*, 661, 407-421.
- [5] M. Teixeira, Á. Almeida, V. Calisto, V.I. Esteves, R.J. Schneider, F.J. Wrona, A.M. Soares, E. Figueira, R. Freitas, Toxic effects of the antihistamine cetirizine in mussel *Mytilus galloprovincialis*, *Water Res.*, 114 (2017) 316-326. [10.1016/j.watres.2017.02.032](https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.02.032)
- [6] D. Cacace, D. Fatta-Kassinos, C.M. Manaia, E. Cytryn, N. Kreuzinger, L. Rizzo, P. Karaolia, T. Schwartz, J. Alexander, C. Merlin, H. Garelick, H. Schmitt, D. de Vries, C.U. Schwermer, S. Meric, C.B. Ozkal, M.-N. Pons, D. Kneis, T.U. Berendonk, Antibiotic resistance genes in treated wastewater and in the receiving water bodies: A pan-European survey of urban settings, *Water Res.*, 162 (2019) 320-330. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.06.039>
- [7] S.V. Kergaravat, N. Romero, L. Regalado, G.R. Castro, S.R. Hernández, A. María Gagneten, Simultaneous electrochemical detection of ciprofloxacin and Ag(I) in a silver nanoparticle dissolution: Application to ecotoxicological acute studies, *Microchemical Journal*, 162 (2021) 105832. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105832>
- [8] V. Calisto, V.I. Esteves, Psychiatric pharmaceuticals in the environment, *Chemosphere*, 77 (2009) 1257-1274. [10.1016/j.chemosphere.2009.09.021](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.09.021)
- [9] W. Zhang, M. Zhang, K. Lin, W. Sun, B. Xiong, M. Guo, X. Cui, R. Fu, Eco-toxicological effect of Carbamazepine on *Scenedesmus obliquus* and *Chlorella pyrenoidosa*, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 33 (2012) 344-352. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2011.12.024>



Il grifone eurasiatico (*Gyps fulvus*).



Anche l'entomofauna può essere bersaglio della contaminazione di PhAC: l'ingestione di ivermectin, antiparassitario utilizzato contro pulci e zecche nella zootecnia, ha determinato la decimazione di popolazioni dello stercorario *Scarabeus cicatricosus*, avendone indotto disturbi al sistema nervoso e all'apparato locomotore (Verdù et al., 2015). In Tabella 3, sono riportati alcuni degli impatti ambientali noti associati al rilascio di composti farmaceutici. Particolare attenzione merita, il rilascio degli antibiotici che costituisce una

preoccupazione globale crescente perché associato al fenomeno dell'antibiotico resistenza (AR) nei batteri ed allo sviluppo di geni antibiotico resistenti che possono essere trasferiti orizzontalmente tra i batteri e passare dall'ambiente all'uomo, modificando le conoscenze di eziologia clinica (Lofrano et al., 2017). La diffusione del fenomeno dell'antibiotico resistenza rappresenta una delle principali minacce alla salute pubblica. Ogni anno circa 33.000 morti sono attribuibili ad infezioni antibiotico resistenti

- [10] L. Martin-Diaz, S. Franzellitti, S. Buratti, P. Valbonesi, A. Capuzzo, E. Fabbri, Effects of environmental concentrations of the antiepileptic drug carbamazepine on biomarkers and cAMP-mediated cell signaling in the mussel *Mytilus galloprovincialis*, *Aquat. Toxicol.*, 94 (2009) 177-185. [10.1016/j.aquatox.2009.06.015](https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2009.06.015)
- [11] M. Nkoom, G. Lu, J. Liu, H. Dong, Biological uptake, depuration and biochemical effects of diclofenac and carbamazepine in *Carassius carassius*, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 205 (2020) 111106. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111106>
- [12] J. Giebułtowicz, G. Nałęcz-Jawecki, Occurrence of immunosuppressive drugs and their metabolites in the sewage-impacted Vistula and Utrata Rivers and in tap water from the Warsaw region (Poland), *Chemosphere*, 148 (2016) 137-147. [10.1016/j.chemosphere.2015.12.135](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.12.135)
- [13] T. Tang, J.M. Lord, R.J. Norman, E. Yasmin, A.H. Balen, Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility, *Cochrane Database Syst Rev*, (2012) Cd003053. [10.1002/14651858.CD003053.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub5)
- [14] N.J. Niemuth, R.D. Klaper, Emerging wastewater contaminant metformin causes intersex and reduced fecundity in fish, *Chemosphere*, 135 (2015) 38-45. [10.1016/j.chemosphere.2015.03.060](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.03.060)
- [15] *Aquat Toxicol.* 2016 May;174:1-9. doi: [10.1016/j.aquatox.2016.02.001](https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2016.02.001). Epub 2016 Feb 6.
- [16] Singh, V., & Suthar, S. (2021). Occurrence, seasonal variations, and ecological risk of pharmaceuticals and personal care products in River Ganges at two holy cities of India. *Chemosphere*, 268, 129331.

nell'Unione Europea (Cassini et al., 2019) e 700.000 a livello globale (O'Neill, 2016). Le stime indicano che, se non verranno intraprese ulteriori azioni, entro il 2050, dieci milioni di persone potrebbero morire ogni anno in tutto il mondo a causa di malattie infettive causate da batteri multi-resistenti. L'organizzazione per lo sviluppo e la cooperazione economica (OECD) indica che i costi associati all'AR potrebbero raggiungere 3,5 miliardi di dollari se il fenomeno non sarà opportunamente tenuto sotto controllo (Hofer, 2019). Ad oggi, pochi studi hanno valutato gli effetti dei PhAC sul ciclo di vita multigenerazionale o in varie fasi della vita degli organismi bersaglio (Kergaravat et al., 2021). La valutazione dell'esposizione a lungo termine per valutare le modalità d'azione specifiche dei prodotti farmaceutici è fortemente necessaria per comprendere appieno le implicazioni dei residui farmaceutici nei sistemi acquatici. Inoltre, la selezione dei farmaci da monitorare si basa spesso su selezioni di composti precedentemente studiati o elencati nella Watch List (2015, 2018, 2020). Di conseguenza, negli studi di monitoraggio ambientale sono spesso omessi alcuni composti che potrebbero essere rilevanti in base al loro consumo, all'escrezione umana e alla presenza negli effluenti degli impianti di depurazione (Oosterhuis et al., 2013). È il caso, ad esempio, dell'antidiabetico metformina (MTF), uno dei farmaci più diffusi in termini quantitativi e che si trovano in studi recenti sugli effluenti e sulle acque superficiali (Oosterhuis et al., 2013). Grazie alla sua efficacia come sensibilizzante dell'insulina e alla sua recente raccomandazione come terapia per la prevenzione del diabete di tipo 2 (American Diabetes Association, 2013), l'MTF è ampiamente utilizzato in tutto il mondo. Il suo utilizzo nel trattamento della sindrome del disturbo endocrino dell'ovaio policistico (PCOS) (Tang et al., 2012) dimostra l'impatto della metformina sulla steroidogenesi e suggerisce il suo potenziale come interferente endocrino (EDC) non tradizionale nell'ambiente. Niemuth et al. (2015) hanno riportato che MTF induce la trascrizione dell'mRNA per la vitellogenina nel maschio adulto di una specie di pesci (*Pimephales promelas*), una proteina che è normalmente espressa solo nelle femmine.

Lo sviluppo di gonadi intersessuali nei maschi e la riduzione della fecondità per le coppie trattate sono stati osservati dopo aver esposto gli organismi a concentrazioni reali di MTF rilevate negli effluenti delle acque reflue, dimostrando che MTF agisce come un EDC a concentrazioni rilevanti per l'ambiente. L'acido micofenolico, anch'esso fino ad ora poco monitorato, si è rivelato mutageno e teratogeno nei mammiferi. Secondo il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) esistono fondate preoccupazioni sulla sua persistenza ed ecotossicità nell'ambiente (Straub et al., 2019). Notevoli preoccupazioni destano le sostanze psicotrope, sia legali, sia illegali, le cui concentrazioni nell'ambiente sono purtroppo solo parzialmente acquisibili, data la continua produzione sommersa di molecole, come dettagliato precedentemente. Tra gli effetti esercitati sul biota si annoverano per esempio alterazioni comportamentali (per lo più nel comportamento alimentare o predatorio):



esemplificativo è il caso della benzodiazepina, oxazepam, nei confronti del triotto *Rutilus rutilus* (Brodin et al., 2017). Oppioidi e loro metaboliti, nonché cannabinoidi causano tossicità a livello cardiaco e neuromotorio nei confronti di *Danio rerio* (Malev et al., 2020). Ai fini della valutazione degli effetti ambientali, è necessario che i test siano estesi a organismi non target e siano condotti con riferimento a organismi appartenenti a diversi livelli della catena trofica, in modo da evidenziare tutte le possibili implicazioni a livello dell'ecosistema.



	Influente	A valle del biologico	Effluente	Riduzione
Inverno	35±7	34±7	32±7	9
Estate	5±2	<0.1	<0.1	99.9
Riduzione inverno/estate	86	>99.9	99.9	

Tabella 4. Concentrazioni di spiramicina in un impianto biologico a fanghi attivi (Lofrano et al., 2018).

Strategie di gestione

Gli effetti ambientali descritti rendono evidente la necessità di rimuovere i PhAC dalle acque reflue prima dello scarico nei corpi idrici ricettori. I convenzionali trattamenti depurativi, basati sul processo a fanghi attivi, sono in grado di degradare solo parzialmente questi composti e i loro metaboliti, divenendo essi stessi hot spot di contaminazione. Le acque reflue influenti in questi impianti sono tipicamente soggette a trattamenti preliminari di grigliatura e dissabbiatura, trattamenti di sedimentazione primaria, trattamenti secondari, realizzati mediante processi biologici in vasche di aerazione seguite da sedimentatori secondari e disinfezione. Attraverso la rete fognaria, i PhAC giungono agli impianti di depurazione delle acque reflue che non sempre sono in grado di rimuoverli, in quanto progettati e previsti per la rimozione dei composti biodegradabili di carbonio, azoto e fosforo presenti nell'affluente in concentrazioni molto più elevate rispetto

agli inquinanti in tracce, peraltro spesso biorefrattari (adsorbimento sui fanghi e volatilità sono, in molti casi, trascurabili). Di conseguenza, una frazione apprezzabile raggiunge pressoché inalterata il corpo idrico recettore. La resistenza al trattamento biologico varia in funzione delle caratteristiche delle specifiche molecole. Ad esempio, tra gli antibiotici, i macrolidi sono più resistenti al trattamento biologico dei chinoloni e dei sulfamidici. Studi condotti sul monitoraggio dei PhAC negli impianti di depurazione ne hanno rilevato sistematicamente la presenza negli effluenti (Verlicchi et al., 2012b, Lofrano et al., 2018), evidenziando rese di rimozione migliori in estate che in inverno, riconducibili sia all'effetto dell'incremento dei processi biodegradativi sia alle concentrazioni in ingresso mediamente più basse, ma anche alla fotosensibilità di alcune sostanze (Tabella 4). Lo sviluppo di processi integrativi di quelli convenzionali costituisce una frontiera di ricerca estremamente attuale.

Tra tutti, i processi di ossidazione avanzata (AOPs) costituiscono un'opzione promettente, sebbene ancora limitatamente applicata a piena scala. Accomunati dalla produzione di radicali ossidrilici, potenti agenti ossidanti capaci di degradare un ampio range di composti organici, gli AOPs sono classificabili come in Figura 3, seppure la combinazione di ossidanti, catalizzatori e radiazione possa declinata in svariati modi.

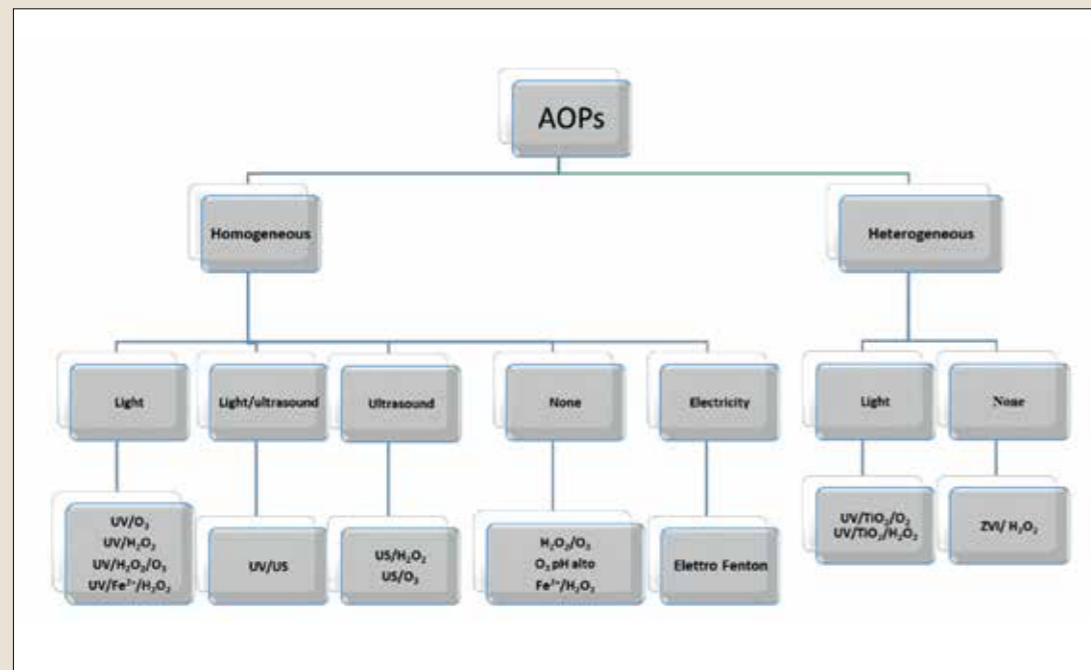


Figura 3. Classificazione dei processi di ossidazione avanzata.

Le strategie di gestione di questi contaminanti non possono prescindere dalla misura dei livelli di contaminazione nelle diverse matrici ambientali e dalla ricerca di molecole non ancora adeguatamente monitorate per la determinazione di un data base utile alla valutazione del rischio. È importante identificare e determinare concentrazioni di PhAC e loro metaboliti; comprendere il loro metabolismo e i modelli di escrezione; valutare la dispersione, la mobilità e la persistenza in condizioni ambientali (biotiche e abiotiche) l'assorbimento e gli effetti su organismi non target mediante modelli adeguati e valutare infine, l'applicabilità di trattamenti non convenzionali delle acque reflue nella rimozione di questi inquinanti, soprattutto nell'ottica del riutilizzo degli effluenti

promosso nel Nuovo Regolamento Europeo sul riutilizzo dell'acqua per l'irrigazione agricola (Regolamento UE .2020/741), in coerenza con i principi dell'economia circolare. La prescrizione e l'utilizzo di farmaci hanno implicazioni che si estendono ben oltre gli obiettivi delle cure mediche convenzionali: l'intero settore sanitario ha un'impronta ambientale articolata e spesso significativa, ragion per cui, nel corso dell'ultimo decennio

si è progressivamente affermata la cosiddetta ecofarmacovigilanza, che studia le vie attraverso le quali i principi attivi farmaceutici raggiungono l'ambiente, il rischio connesso ai carichi ambientali, ivi compresa la contaminazione delle acque destinate al consumo umano, la persistenza in specifiche matrici, la necessità della minimizzazione del loro utilizzo. L'ecofarmacovigilanza si applica anche ai farmaci prima della loro immissione nel mercato, attraverso lo studio del ciclo di vita e il calcolo della sua impronta ambientale (Snyder, 2008, Holm et al., 2013). Appare evidente come l'ecofarmacovigilanza debba fondarsi su una stretta collaborazione tra produttori, prescrittori e utenti (pazienti), nell'ottica della protezione della salute umana e degli ecosistemi.

Riferimenti bibliografici

American Diabetes Association. (2013). Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes care*, 36(Supplement_1), S11-S66.

Benotti, M. J., Trenholm, R. A., Vanderford, B. J., Holady, J. C., Stanford, B. D., & Snyder, S. A. (2009). Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in US drinking water. *Environmental science & technology*, 43(3), 597-603.

Brodin, T., Nordling, J., Lagesson, A., Kläminder, J., Hellström, G., Christensen, B., & Fick, J. (2017). Environmental relevant levels of a benzodiazepine (oxazepam) alters important behavioral traits in a common planktivorous fish, (*Rutilus rutilus*). *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 80(16-18), 963-970.

Caban M, Mioduszewska K, Stepnowski P, Kwiatkowski M, Kumirska J. Dimethyl(3,3,3-trifluoropropyl)silyldiethylamine-a new silylating agent for the derivatization of β -blockers and β -agonists in environmental samples. *Anal Chim Acta* 2013;782:78-88.

Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., et al. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* 19, 56-66. doi:10.1016/s1473-3099(19)30004-0.

Commissione Europea, Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio e al Comitato Economico e Sociale Europeo "Approccio strategico dell'Unione europea riguardo all'impatto ambientale dei farmaci", Bruxelles, 11.3.2019 COM(2019) 128.

Direttiva (UE) 2020/2184 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2020, concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano (rifusione). *GUCE* 23 dicembre 2020, 435.

Daughton, C. G., & Ruhoy, I. S. (2008). The afterlife of drugs and the role of pharmEcovigilance. *Drug safety*, 31(12), 1069-1082.

De Voogt P, Janex-Habibi ML, Sacher F, Puijker L, Mons M. Development of a common priority list of pharmaceuticals relevant for the water cycle. *Environ Sci Technol* 2009;59(1):39-46.

European Centre for Disease Prevention and Control (2020) Summary of the latest data on antibiotic consumption in the EU Antibiotic consumption in Europe Stockholm: ECDC.

Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R. H., Phan, C., Tysklind, M., & Larsson, D. J. (2009). Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2522-2527.

Fontanals N, Marcé RM, Borrul F. On-line solid-phase extraction coupled to hydrophilic interaction chromatography-mass spectrometry for the determination of polar drugs. *J Chromatogr A* 2011;1218:5975-80.

Gelatti, U., Pedrazzani, R., Marcantoni, C., Mascaretti, S., Repice, C., Filippucci, L., ... & Ferretti, D. (2013). 'You've got m@il: Fluoxetine coming soon!': Accessibility and quality of a prescription drug sold on the web. *International Journal of Drug Policy*, 24(5), 392-401.

Giebułtowicz, J., & Nałęcz-Jawecki, G. (2016). Occurrence of immunosuppressive drugs and their metabolites in the sewage-impacted Vistula and Utrata Rivers and in tap water from the Warsaw region (Poland). *Chemosphere*, 148, 137-147.

Green, R. E., Newton, I. A. N., Shultz, S., Cunningham, A. A., Gilbert, M., Pain, D. J., & Prakash, V. (2004). Diclofenac poisoning as a cause of vulture population declines across the Indian subcontinent. *Journal of Applied Ecology*, 41(5), 793-800.

Green, R. E., Taggart, M. A., Senacha, K. R., Raghavan, B., Pain, D. J., Jhala, Y., & Cuthbert, R. (2007). Rate of decline of the oriental white-backed vulture population in India estimated from a survey of diclofenac residues in carcasses of ungulates. *PLoS One*, 2(8), e686.

Holm, G., Snape, J. R., Murray-Smith, R., Talbot, J., Taylor, D., & Sörme, P. (2013). Implementing ecofarmacovigilance in practice: challenges and potential opportunities. *Drug safety*, 36(7), 533-546.

Kergaravat, S. V., Hernandez, S. R., & Gagneten, A. M. (2021). Second-, third- and fourth-generation quinolones: Ecotoxicity effects on *Daphnia* and *Ceriodaphnia* species. *Chemosphere*, 262, 127823.

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and de-

velopment settings. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1-3), 3-25.

Lofrano G., Pedrazzani R. Libralato G., Carotenuto M. (2017) Advanced oxidation processes for antibiotic removal: a review. *Current Organic Chemistry*, 21, 1-14 DOI 10.2174/1385272821666170103162.

Lofrano G., Libralato G., Casaburi A., Siciliano A., Iannece P, Guida M., Pucci L, Dentice E.F., Carotenuto M. (2018) Municipal wastewater spiramycin removal by conventional treatments and heterogeneous photocatalysis. *Science of The Total Environment* 624, 461-469. DOI 2017.12.145.

Lofrano G., Faiella M., Carotenuto M., Murgolo, S., Mascolo G., Pucci L., Rizzo L. (2021) Thirty contaminants of emerging concern identified in secondary treated hospital wastewater and their removal by solar Fenton (like) and sulphate radicals-based advanced oxidation processes. *Journal of Environmental Chemical Engineering*.

Lopez-Serna R, Petrovic M, Barceló D. Development of a fast instrumental method for the analysis of pharmaceuticals in environment and wastewaters based on ultra high performance liquid chromatography (UHPLC)-tandem mass spectrometry (MS/MS). *Chemosphere* 2011;85:1390-9.

Malev, O., Lovrić, M., Stipaničev, D., Repić, S., Martinović-Weigelt, D., Zanella, D., ... & Klobučar, G. (2020). Toxicity prediction and effect characterization of 90 pharmaceuticals and illicit drugs measured in plasma of fish from a major European river (Sava, Croatia). *Environmental pollution*, 266, 115162.

Maszkowska, J., Stolte, S., Kumirska, J., Łukaszewicz, P., Mioduszewska, K., Puckowski, A., ... & Białk-Bielińska, A. (2014). Beta-blockers in the environment: Part I. Mobility and hydrolysis study. *Science of the Total Environment*, 493, 1112-1121.

Niemuth, N. J., & Klaper, R. D. (2015). Emerging wastewater contaminant metformin causes intersex and reduced fecundity in fish. *Chemosphere*, 135, 38-45.

O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistance infections globally: final report and recommendations of the review on antimicrobial resistance. Available at: <https://amr-review.org/>

Oaks, J. L., Gilbert, M., Virani, M. Z., Watson, R. T., Meteyer, C. U., Rideout, B. A., ... & Ahmed Khan, A. (2004). Diclofenac

residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 427(6975), 630-633.

Oosterhuis, M., Sacher, F., & Ter Laak, T. L. (2013). Prediction of concentration levels of metformin and other high consumption pharmaceuticals in wastewater and regional surface water based on sales data. *Science of the Total Environment*, 442, 380-388.

Regolamento (UE) 2020/741 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 maggio 2020 recante prescrizioni minime per il riutilizzo dell'acqua.

Sarmah, A.K., Meyer, M.T., Boxall, A.B., 2006. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere* 65 (5), 725-759.

Snyder, S. A. (2008). Occurrence, treatment, and toxicological relevance of EDCs and pharmaceuticals in water. *Ozone: Science and Engineering*, 30(1), 65-69.

Straub, J. O., Oldenkamp, R., Pfister, T., & Häner, A. (2019). Environmental risk assessment for the active pharmaceutical ingredient mycophenolic acid in European surface waters. *Environmental toxicology and chemistry*, 38(10), 2259-2278.

Tang, T., Lord, J. M., Norman, R. J., Yasmin, E., & Balen, A. H. (2012). Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).

USA 2005- The United States Pharmacopoeial Convention, USP28-N-NF23 (2005) 1281.

Van Boeckel, T.P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Robinson, T.P., Laxminarayan, R., 2015. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112 (18), 5649-5654.

Verdú, J. R., Cortez, V., Ortiz, A. J., González-Rodríguez, E., Martínez-Pinna, J., Lumarret, J. P., ... & Sánchez-Piñero, F. (2015). Low doses of ivermectin cause sensory and locomotor disorders in dung beetles. *Scientific reports*, 5(1), 1-10.

Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Galletti, A., Petrovic, M., & Barceló, D. (2012a). Hospital effluent: investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and

environmental risk assessment. *Science of the total environment*, 430, 109-118.

Verlicchi, P., Al Aukidy, M., & Zambello, E. (2012). Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment-a review. *Science of the total environment*, 429, 123-155.

Zuccato E, Chiarabrandò C, Castiglioni S, Calamari D, Bagnati R, Schiarea S, Fanelli R. Cocaine in surface waters: a new evidence-based tool to monitor community drug abuse. *Environ Health-Glob* 2005; 4-14.

Wang, M., Tang, J.C., 2010. Research of antibiotics pollution in soil environments and its ecological toxicity. *J. Agro-Environ. Sci.* 29, 261-266.

Watch List, 2015. Decision, E. U. 495/2015, Commission Implementing Decision (EU) 2015/495 of 20 March 2015 Establishing a Watch List of Substances for Union-wide Monitoring in the Field of Water Policy Pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council. 78. *Off. J. Eur. Union L*, pp. 40-42.

Watch List, 2018. Commission Implementing Decision (EU) 2018/840 of 5 June 2018 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council and repealing Commission Implementing Decision (EU) 2015/495 (notified under document C(2018) 3362).

Watch List, 2020. Commission Implementing Decision (EU) 2020/1161 of 4 August 2020 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document number C(2020) 5205).

World Health Organization Regional Office for Europe (2011). EUR/RC61/14 European strategic action plan on antibiotic resistance. Available at: <https://www.euro.who.int/en/about-us/governance/regional-committee-for-europe/past-sessions/sixty-first-session/documentation/working-documents/wd14-european-strategic-action-plan-on-antibiotic-resistance>.

World Health Organization (2015). Global action plan on antimicrobial resistance.

Available at: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>

Zapata, F., Matey, J. M., Montalvo, G., & García-Ruiz, C. (2021). Chemical classification of new psychoactive substances (NPS). *Microchemical Journal*, 163, 105877.