

Farmaci ed ecosistemi acquatici: un rapporto complesso

Gli uomini assumono sempre più farmaci e ne somministrano agli animali d'allevamento e d'affezione: il risultato è che interi ecosistemi, a livello mondiale, vengono contaminati dai principi attivi contenuti nei prodotti farmaceutici e dai loro metaboliti.

Queste molecole –singolarmente o come miscugli– possono alterare lo sviluppo, la fisiologia e perfino il comportamento della fauna selvatica.

IL PROBLEMA

Dopo l'assunzione, i farmaci (e i loro metaboliti) vengono rilasciati attraverso l'escrezione nelle urine e nelle feci finendo nel sistema fognario. Se smaltiti in modo improprio attraverso i servizi igienici, anche i farmaci scaduti o inutilizzati raggiungono i sistemi di collettamento.

I residui farmaceutici insistono quindi in particolare sugli ambienti acquatici poiché le acque di scarico civili e zootecniche rappresentano il principale mezzo del loro trasporto; ma essi possono contaminare le acque anche durante la produzione industriale, ad esempio attraverso i percolati, o a seguito del dilavamento dei suoli agricoli trattati con fanghi di depurazione.

Poiché gli animali acquatici esposti ai residui farmaceutici possono concentrare i principi attivi nei loro tessuti e poiché per molti principi attivi non sono disponibili analisi di rischio affidabili, diventa sempre più urgente approfondire gli aspetti gestionali relativi a questo tipo di inquinanti.

I dati ecotossicologici disponibili sono spesso relativi a *endpoints* standard come la mortalità, la crescita o il tasso riproduttivo mentre gli effetti dell'esposizione ai principi farmaceutici sugli animali acquatici sono più complessi rispetto a queste risposte standard: un sempre maggior numero di ricerche è quindi indirizzato a valutare i risultati negativi dell'esposizione ai principi farmaceutici considerando indicatori quali variazioni endocrine, sviluppo, bioenergetica e comportamento (Martin J.M., 2024).

La problematica della presenza di farmaci nelle matrici ambientali è particolarmente sfidante per una serie di ragioni, in particolare perché:

- i principi attivi sono progettati per interagire con un sistema vivente e per produrre una risposta a basse dosi, fatto che li rende un problema ambientale anche a basse concentrazioni. Essi sono spesso progettati per superare facilmente le membrane biologiche e possono interagire con le molecole bersaglio in molti organismi: per questo a livello ambientale possono verificarsi effetti negativi inintenzionali su organismi non-target;
- per essere attivi sul sito bersaglio, i principi attivi devono essere somministrati in dosi in eccesso, che tengano conto delle perdite dovute al basso assorbimento e a problemi di metabolizzazione;
- i principi attivi sono progettati per essere stabili, in modo da raggiungere e interagire con le

molecole target; ciò significa che essi degradano molto lentamente e che l'uso costante porta al loro continuo rilascio nell'ambiente a tassi che superano quelli di degradazione. La formulazione chimica per ottenere un farmaco efficace è quindi l'opposto di ciò che è auspicabile per l'ambiente;

- gli impianti di depurazione convenzionali non sono progettati per rimuovere i farmaci (anche se alcuni principi attivi vengono rimossi in piccole percentuali). I farmaci veterinari usati in zootecnia e in acquacoltura possono inoltre giungere nel corpo idrico per dilavamento o direttamente;
- per la maggior parte degli organismi in natura l'esposizione può essere a lungo termine, può potenzialmente derivare da vie differenti e può coinvolgere una miscela di sostanze (OCSE, 2019).

QUALCHE DATO

Nel 2018 circa 2000 principi attivi sono stati somministrati a livello mondiale attraverso prescrizioni mediche, farmaci da banco e farmaci veterinari, con produzione industriale realizzata sia nel mondo industrializzato sia in quello in via di sviluppo. Nello stesso anno, negli Stati Uniti sono stati approvati ben 59 nuovi principi attivi.

In linea generale, il consumo di farmaci è aumentato velocemente negli ultimi decenni a causa dell'invecchiamento della popolazione, della maggiore capacità di trattare malattie croniche nonché

di cambiamenti nel trattamento clinico (con cure precoci e/o trattamenti prolungati) (OCSE, 2019).

Un database bibliografico elaborato da ricercatori tedeschi con dati aggiornati al 2013 ha evidenziato che allora esistevano 71 Paesi nel mondo nei quali almeno una sostanza farmaceutica veniva segnalata in una matrice ambientale in concentrazione eccedente il limite di rilevabilità del metodo analitico utilizzato. I farmaci ricercati e analizzati con maggior frequenza appartenevano alle classi terapeutiche degli antibiotici, degli analgesici e degli estrogeni.

Globalmente, la matrice acquosa risultava analizzata per 713 diversi principi attivi o loro derivati, 631 dei quali risultavano presenti; più di 100 differenti sostanze farmaceutiche risultavano rinvenute in matrici acquose (acque di superficie, acque sotterranee, acqua di rubinetto e/o potabile) di numerosi Paesi europei e negli Stati Uniti, come evidenziato dalla Fig. 1.

Gli Autori hanno segnalato aspetti preoccupanti: non solo la concentrazione di alcune sostanze farmaceutiche presenti negli ambienti acquatici ricadeva nell'in-

tervallo noto per causare tossicità acuta o cronica ma anche numerosi principi risultavano in molti casi presenti contemporaneamente (T. aus der Beek *et al.*, 2016).

Uno studio del 2022 condotto da un consorzio di 127 autori a rappresentanza di 86 istituzioni sparse nel mondo presenta i dati relativi a 61 principi attivi farmaceutici rilevati nelle acque superficiali. Il monitoraggio si è basato su 1052 punti di campionamento posizionati su 258 corsi d'acqua in 104 Paesi di ogni continente: 24 punti in Africa, 24 in Asia, 37 in Europa, 6 in America settentrionale, 9 in America meridionale, 3 in Oceania e 1 in Antartide. Lo studio ha considerato siti di campionamento caratterizzati da influenze antropiche molto differenti: da un villaggio in Venezuela ove le medicine moderne non vengono utilizzate ad alcune delle città più popolate del pianeta come Delhi o New York. Dei 61 principi attivi farmaceutici ricercati dallo studio, 53 sono stati rinvenuti in almeno un sito di campionamento e 4 sono stati rilevati in tutti i continenti. I siti più contaminati sono risultati quelli posizionati in Paesi a reddito medio-basso e associati ad

aree con scarse infrastrutture per la gestione delle acque reflue e dei rifiuti, e alla produzione farmaceutica. Le concentrazioni cumulative maggiori sono state osservate nell'Africa sub-Sahariana, nell'Asia meridionale e in Sud America indicando che il problema dei residui di farmaci nei corsi d'acqua potrebbe essere molto maggiore nelle regioni fino ad oggi poco studiate (Wilkinson J.L. *et al.*, 2022).

Un rapporto del 2023 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) propone una valutazione dell'impatto ambientale dei farmaci ad uso umano: ha preso come riferimento 109 principi attivi selezionati sulla base di criteri di tossicità ambientale, di maggior consumo a livello italiano e di inclusione nella Watch List europea (ISPRA, 2017).

Il rischio ambientale per l'ambiente acquatico è stato valutato attraverso il rapporto PEC/PNEC (*Predicted Environmental Concentration/Predicted No Effect Concentration*); il rischio ambientale è classificato come alto quando il rapporto PEC/PNEC è maggiore di 10, moderato quando il rapporto è compreso tra 1 e 10, basso quando compreso tra 0,1 e 1 e insignificante se inferiore a 0,1.

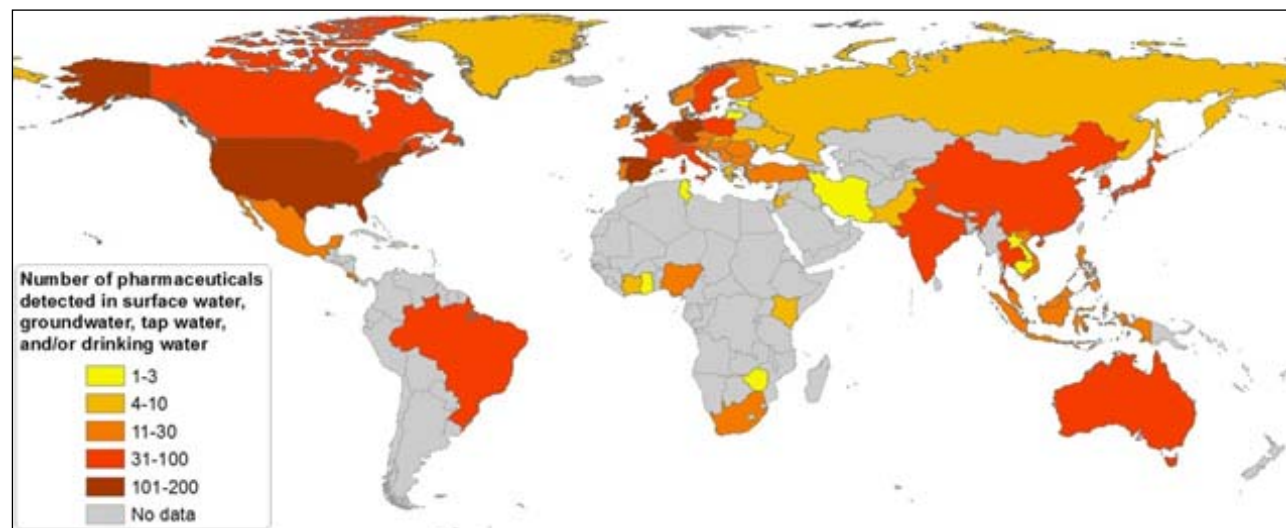


Fig. 1. Principi farmaceutici rinvenuti nella matrice acquosa (acque di superficie, acque sotterranee, acqua di rubinetto e/o potabile). Da *Pharmaceuticals in the environment--Global occurrences and perspectives*.

L'analisi ha rivelato rischio alto o moderato per la maggior parte delle classi terapeutiche considerate. In particolare due farmaci antiinfiammatori non steroidei (diclofenac e ibuprofene), due antiipertensivi (olmesartan e lacipidina), due antidepressivi (sertralina e venlafaxina), due antibiotici (amoxicillina e azitromicina) e due farmaci antiparassitari (atovaguo- ne e permetrina) sono stati classificati ad alto rischio ambientale; i contraccettivi sono stati classificati a rischio moderato così come alcuni farmaci oncologici e un inibitore della pompa protonica.

Il rapporto afferma che la combinazione dei dati di utilizzo con i risultati dei principali studi ecotossicologici suggerisce che gli effetti ambientali di molti farmaci non possono essere ignorati: il diclofenac, ad esempio, in ambiente acquatico può provocare alterazioni fisiologiche delle branchie dei pesci mentre l'ibuprofene può determinare effetti citotossici e genotossici ed effetti sulla crescita, sulla riproduzione e sul comportamento di specie animali (AIFA, 2023).

FARMACI E BIOTA ACQUATICO

Un interessante studio australiano del 2018 tratta il tema della biomagnificazione dei farmaci. Come noto, nelle acque superficiali molte specie di insetti presentano un ciclo vitale tale per cui le larve acquatiche emergono come adulti volanti divenendo fonte di cibo per i predatori che vivono nei pressi delle rive, facilitando quindi il trasferimento dei contaminanti presenti nell'acqua verso le catene alimentari terrestri e coinvolgendo quegli animali che si nutrono prevalentemente di insetti come ragni, rane, pipistrelli e uccelli. Nello studio sono stati campionati macroinvertebrati acquatici facenti capo a 18 gruppi tassonomici

(con i Tricotteri spesso dominanti la comunità) nonché i ragni viventi nei pressi di 6 ruscelli nei dintorni di Melbourne. Nei tessuti dell'insieme dei macroinvertebrati sono stati rinvenuti 69 principi farmaceutici e in ogni taxon è stato rinvenuto almeno un principio attivo. Le concentrazioni più elevate sono state misurate nei macroinvertebrati raccolti nel corso d'acqua in cui recapita un impianto di depurazione provvisto di trattamento terziario e di disinfezione. Nei ragni di ripa sono stati identificati 66 dei 69 principi attivi, fatto che indica che i farmaci contenuti nei tessuti delle larve acquatiche si conservano durante la metamorfosi e che gli adulti alati fungono da vettore biologico per trasportare i farmaci verso i predatori di ripa. Poiché i macroinvertebrati acquatici –come consumatori– occupano diversi livelli, ciò può spiegare come ogni taxon accumuli in modo differenziato i farmaci nei propri tessuti; ad esempio, i tricoteri come gli *Hydropsychidae* sono detritivori e risultavano contenere la maggior diversità (63 principi attivi) e le maggiori concentrazioni di farmaci nel sito a valle del depuratore; viceversa nello stesso sito i molluschi, che sono erbivori, presentavano concentrazioni più basse anche se la diversità in principi attivi risultava simile (Richmond E.K. et al., 2018).

Un recente studio cinese ha invece valutato la presenza di residui farmaceutici nelle ostriche commestibili. Esse, così come altri bivalvi, vengono utilizzate spesso come organismi di saggio per il biomonitoraggio grazie ad alcune caratteristiche: l'essere dei filtratori, l'essere sessili e tolleranti allo stress e l'essere dei bioaccumulatori. La Cina è il leader mondiale dell'acquacoltura con il 62% della produzione globale e l'85% della produzione di molluschi bivalvi,

comprese le ostriche: la ricerca ha dunque studiato la contaminazione da farmaci nelle acque costiere del Mar Cinese Orientale e Meridionale, ove l'acquacoltura è attiva, raccogliendo le ostriche da 13 siti costieri (compresi gli allevamenti) e analizzando i residui di 51 principi attivi nei tessuti dei bivalvi. Solo 9 dei 51 farmaci ricercati sono stati rilevati almeno una volta in tutti i campioni di ostriche raccolte: si tratta di quattro antibiotici (classe farmacologica peraltro utilizzata negli allevamenti per sostenere la produttività), un antidepressivo e quattro antistaminici, classe farmacologica che risulta essere prevalente nei campioni analizzati. Gli Autori segnalano di non aver individuato rischio significativo per l'uomo a seguito dell'uso alimentare delle ostriche mentre hanno calcolato un rischio da 100 a 1000 volte più grande per la fauna –ad esempio per gli uccelli acquatici, i gasteropodi e le stelle marine– probabilmente dovuto alla dieta monotona di questi organismi. Gli Autori, infine, sottolineano l'importanza di studiare gli enantiomeri dei principi attivi nella valutazione di rischio sanitario (Wu R. et al., 2024).

LE RISPOSTE

Risale al 2006 la prima *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use* che prevede di correlare le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci con una valutazione del rischio ambientale. Essa è stata emessa dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA - *European Medicines Agency*) ed è stata aggiornata nel 2024. La Linea Guida spiega come effettuare una ERA (*Environmental Risk Assessment*) e come valutare i rischi potenziali per gli ecosistemi acquatici e terrestri derivanti dall'uso dei farma-

ci; l'ERA si basa sul consumo del prodotto, sulla caratterizzazione chimico-fisica, ecotossicologica e di destino ambientale (degradazione, persistenza) del principio attivo. La Linea Guida illustra inoltre come stimare l'esposizione dei predatori ai prodotti farmaceutici attraverso la catena alimentare (EMA).

Nel novembre 2024 il Consiglio dell'Unione Europea ha invece adottato formalmente la revisione della direttiva sul trattamento delle acque reflue urbane (Direttiva 91/271/CEE); essa comprende, fra le altre modifiche, l'obbligo del trattamento quaternario per la rimozione dei microinquinanti per gli impianti con carico di 150000 a.e. o più entro il 2045. Secondo il principio "chi inquina paga", i produttori di prodotti farmaceutici e cosmetici dovranno contribuire almeno all'80% dei costi aggiuntivi del trattamento quaternario: si tratta della cosiddetta "responsabilità estesa del produttore", derivata dal fatto che secondo i dati di Bruxelles le due industrie congiuntamente determinano il 92% del carico tossico presente nelle acque reflue. Durante la trattativa non sono ovviamente mancate le rimozioni dell'industria farmaceutica rispetto a un potenziale effetto dei nuovi oneri sul prezzo dei medicinali e quindi sulla loro accessibilità (Aboutpharma, 2024; Consilium, 2024)

Questo nuovo obbligo è importante in quanto il grado di rimozione dei diversi farmaci negli impianti di trattamento delle acque di scarico è molto variabile: passa dallo 0% per i mezzi di contrasto al 97% per gli psicostimolanti; gli analgesici, gli antiinfiammatori e i beta-bloccanti sono fra i più resistenti al trattamento (30-40% di rimozione) mentre gli antibiotici hanno un tasso di rimozione intorno al 50%. Gli antibiotici rappre-

sentano una classe farmacologica con ricadute potenziali importanti sulla salute umana e sull'ambiente per tre motivi: i principali cicli dei nutrienti dipendono dall'attività batterica; gli antibiotici possono danneggiare la comunità batterica che costituisce il fango attivo facendo diminuire l'efficienza di rimozione degli altri inquinanti; l'abuso nelle prescrizioni di questi farmaci contribuisce a generare l'antibiotico-resistenza (OCSE, 2019).

Nel 2013, con la Direttiva 2013/39/UE, l'Unione Europea ha inserito un certo numero di farmaci nella cosiddetta *Watch List* cioè nell'elenco di sostanze da monitorare nei corpi idrici in quanto potrebbero rappresentare un pericolo significativo per l'ecosistema acquatico, e per le quali non sono disponibili informazioni che consentano di effettuare valutazioni di rischio. Nel 2022 la lista è arrivata al terzo aggiornamento, processo necessario a causa dell'immissione continua nel mercato di nuove molecole di sintesi (Watch List, 2015; Eur-lex).

Ovviamente, gli ospedali rappresentano la fonte maggiore di rilascio di principi attivi farmaceutici; fra questi rivestono una particolare importanza i mezzi di contrasto iodati in quanto essi non vengono metabolizzati per più del 95%, entrando quindi nel sistema fognario. Sono stati rinvenuti –spesso in concentrazioni elevate– in fiumi, laghi, acque sotterranee e perfino acque potabili. Sono stati rinvenuti anche nel suolo, determinando un rischio potenziale per la fauna e anche per gli uomini quando il suolo contaminato è destinato a uso agricolo.

Il progetto H2020 REMEDI, che si concluderà nel 2025, si pone l'obiettivo non solo di intrappolare e rimuovere i mezzi di contrasto per i raggi X dalle acque e dal suolo ma anche di recuperare iodio e

bario per un riutilizzo industriale. Per la fase di intrappolamento i ricercatori stanno prendendo in considerazione gli ossidi di ferro –che risultano in grado di legarsi agli agenti di contrasto– e pensano di utilizzarli prima che questi ultimi raggiungano i corpi idrici naturali in quanto gli ossidi di ferro non possono essere utilizzati direttamente in laghi e fiumi perché farebbero aumentare l'acidità dell'acqua. L'idea di fondo è quella di intrappolare i mezzi di contrasto in un materiale poroso ingegnerizzato che imiti il sedimento di fondo (Horizon, 2021; REMEDI).

Un altro progetto di ricerca in dirittura d'arrivo è SERPIC (*Sustainable Electrochemical Reduction of contaminants of emerging concern and Pathogens in wastewater treatment plants effluent for Irrigation of Crops*) che si pone l'obiettivo di realizzare una tecnologia –basata su processi elettrofotocchimici– in grado di eliminare dall'effluente dei depuratori anche i cosiddetti contaminanti emergenti quali farmaci, prodotti per la cura personale e della casa e microrganismi.

In tale modo, l'acqua depurata sarà più sicura quando utilizzata per l'irrigazione dei campi (SERPIC).

La risposta vincente al problema dell'inquinamento da farmaci dovrebbe però basarsi sulla strategia preventiva in fase di progettazione, cioè sulla creazione di principi attivi *greener*; l'uso del comparativo del termine "verde" indica che si tratta di trovare un modo per ottenere un significativo miglioramento nel profilo del farmaco quando confrontato con farmaci analoghi. Nel progettare un principio attivo *greener* occorre considerare quattro aspetti ambientali: la persistenza, il bioaccumulo, la mobilità e l'ecotossicità. L'impatto potenziale sulla

fauna è infatti il risultato cumulato di quanto il composto è resistente alla degradazione ambientale e/o capace di accumularsi negli organismi e/o muoversi fra comparti ambientali e/o capace di determinare effetti tossici su flora e fauna. Per progettare farmaci benefici sia per i pazienti che per l'ambiente è però necessario che si instauri un proficuo dialogo fra il settore Ricerca e Sviluppo delle industrie farmaceutiche e gli esperti ambientali. Mancano comunque gli incentivi per sostituire i farmaci esistenti con alternative meno impattanti sull'ambiente (Vidaurre R. *et al.*, 2024).

CONCLUSIONI

Per contrastare l'impatto ambientale delle sostanze farmaceutiche –tenendo conto delle esigenze

di salute– occorre un approccio strategico molto articolato che richiede investimenti e lunghi tempi di realizzazione.

Ma già da ora potrebbero essere messe in atto semplici azioni finalizzate allo scopo.

Le industrie farmaceutiche, ad esempio, potrebbero commercializzare confezioni di dimensioni ridotte per diminuire la produzione di rifiuti mentre i cittadini dovrebbero evitare di fare scorte di farmaci, che rischiano di scadere.

Per quanto riguarda i farmaci scaduti, inoltre, i cittadini dovrebbero sempre rispettare le regole della raccolta differenziata. Mentre la scatola esterna di cartone e il foglietto illustrativo vanno buttati nel contenitore della carta, il farmaco (nel suo blister, o nella fiala

o nel flacone) va portato nei contenitori dedicati allo smaltimento presenti nelle farmacie: i medicinali sono infatti considerati rifiuti urbani pericolosi e solo attraverso la raccolta differenziata possono entrare nel percorso di un trattamento specifico.

Ringraziamenti

Ringrazio il professor Guido Badino per i preziosi suggerimenti.

Rossella Azzoni

Informazioni sull'Autrice

Socio fondatore ed ex Presidente CI-SBA, dirigente biologo in quiescenza di ARPA Lombardia.

e-mail: ross.azzoni@yahoo.com