

# ECOFARMACOVIGILANZA: PERCHÉ?

## Ecopharmacovigilance: why?

Giampaolo Velo

Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

### Keywords

Ecopharmacovigilance  
Drugs  
Pharmaceuticals  
Environment  
Water

### Abstract

Ecopharmacovigilance concerns the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or other problems related to the presence of drugs in the environment, which may affect also men. During the Twentieth century, more than 100.000 new chemical substances have been introduced for everyday use in our homes, in the industry, and in agriculture. Among them, pharmaceuticals are widespread environmental pollutants. The largest flow of drugs into the environment comes from people who are under medical treatment. Drugs are eliminated from the body either in unchanged form or as metabolites in faeces and urine and find their way to sewage treatment plants, which do not remove pharmaceuticals completely. Significant amounts of pharmaceuticals are therefore released in rivers, lakes, sea, and ground water and have been found even in drinking water. They affect water, animals, soil, and plant life and may also affect man chronically, causing many unwanted interactions, compromising human responses to medicines and contributing to drug resistance. Although drug environmental concentrations are well below therapeutic levels, the effect on humans of chronic exposure to these low levels of pollutants remains unknown and arguments to apply the precautionary principle have been made as a reason for action into reducing the presence of pharmaceuticals in the environment.

## Introduzione

*Molti farmaci penetrano nell'ambiente e si ritrovano nelle acque superficiali ed anche nell'acqua potabile, che noi beviamo.*

*"Our home - Earth - is in danger. What is at risk of being destroyed is not the planet itself, but the conditions that have made it hospitable for human beings"* [1]. Così scriveva nel 2007 Al Gore, premio Nobel per la Pace per il suo impegno in difesa dell'ambiente. Nel corso del Novecento più di 100.000 nuove sostanze chimiche di uso quotidiano sono state introdotte nelle nostre case, nell'industria e nell'agricoltura, fra cui molti prodotti farmaceutici. Si stima che ogni anno nel mondo vengano consumate centinaia di migliaia di tonnellate di farmaci per uso umano. I Paesi che maggiormente ne consumano sono, in ordine decrescente, USA, Giappone, Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito. Dove finiscono queste sostanze una volta utilizzate dall'uomo? La risposta è: nell'ambiente (**Figura 1**).

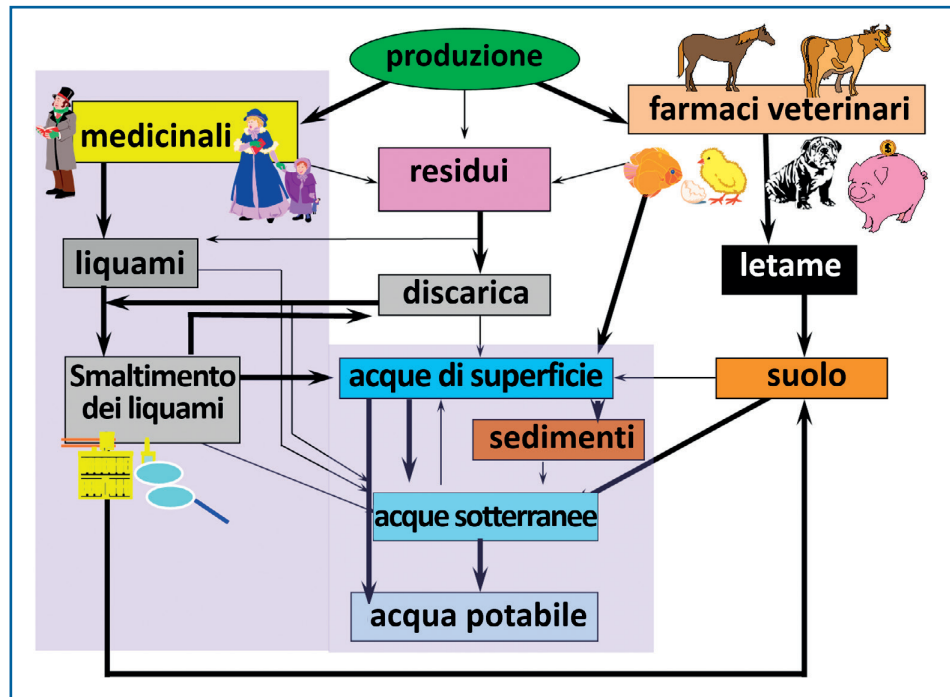
Le sostanze farmaceutiche vengono, infatti, eliminate dal corpo attraverso le urine e le feci, sia in forma immodificata che come metaboliti, anche attivi, e raggiungono gli impianti di trattamento tramite la rete fognaria. I sistemi di filtraggio e di purificazione sono tuttavia spesso insufficienti e non sono in grado di eliminarle totalmente, per cui ne sono state rilevate in fiumi, laghi, mari, nelle acque sotterranee e persino nell'acqua potabile (**Figura 2**).

Una parte non indifferente dell'inquinamento da farmaci è inoltre determinata dal loro scorretto smaltimento. Nel 2012 la Farmacologia Medica dell'AOU Verona con la collaborazione di Federfarma Verona ha realizzato il Progetto Ecofarmaco, coinvolgendo il 24% delle 220 farmacie della provincia [3]. Lo studio ha rilevato che il 22% degli 8414 cittadini coinvolti smaltivano i farmaci scaduti o inutilizzati attraverso la spazzatura, il WC o il lavandino, contribuendo in tal modo alla contaminazione del nostro ecosistema (**Figura 3**). Considerando i quantitativi di farmaci distribuiti nella provincia di Verona (circa 30 milioni di pezzi all'anno), questo risultato dovrebbe far pensare e non è da sottovalutare.

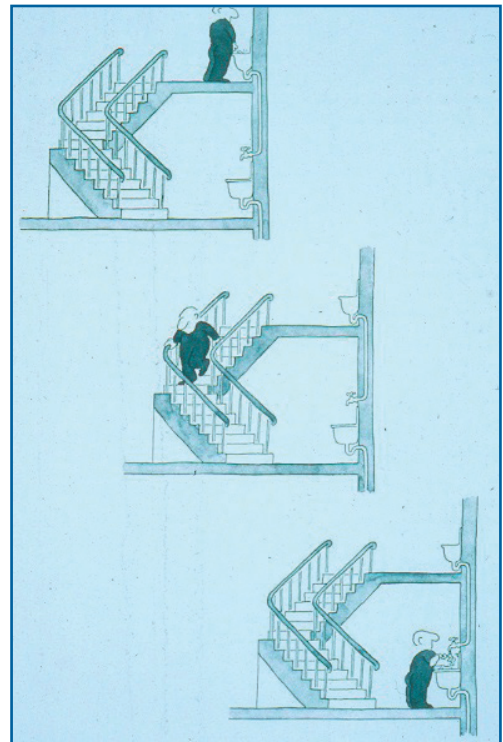
---

Corrispondenza: Giampaolo Velo. Università degli Studi di Verona  
Sezione di Farmacologia. P.le L. Scuro, 10 - 37134 Verona. E-mail: giampaolo.velo@univr.it

**Figura 1**  
Distribuzione dei farmaci  
nell'ambiente [2]



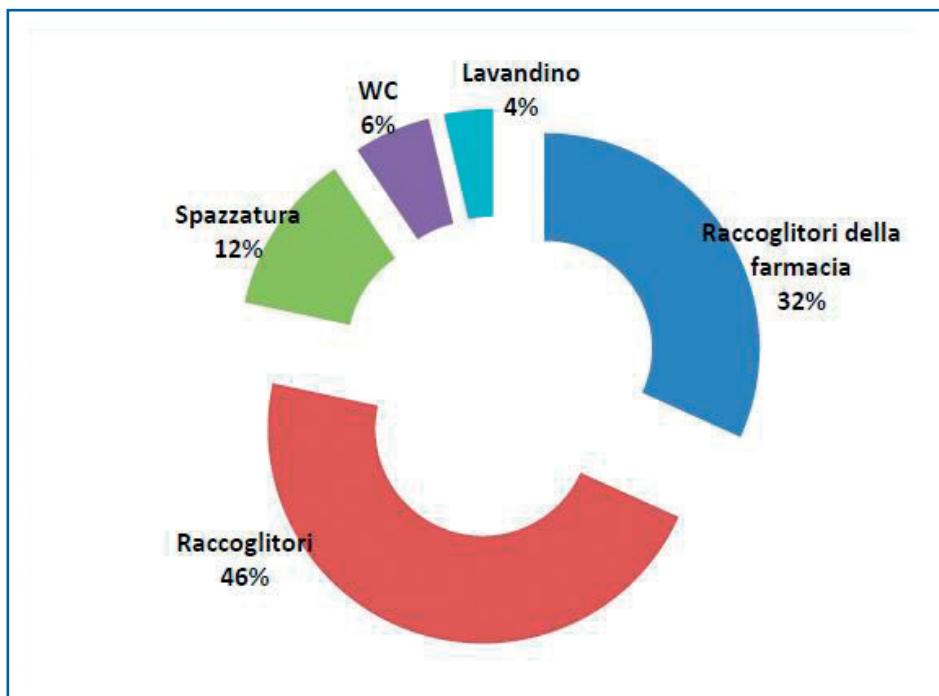
**Figura 2**  
Il ciclo breve dell'acqua [2]



A livello mondiale, è stato stimato che lo smaltimento improprio ad es. dei farmaci inutilizzati potrebbe contribuire fino ad un terzo della quantità di farmaci dispersi nell'ambiente [4]. Non dobbiamo infine dimenticare l'industria farmaceutica che, soprattutto nei Paesi emergenti come l'India, purtroppo immette grossi quantitativi di prodotti farmaceutici direttamente nell'ambiente come rilevato da alcune pubblicazioni [5, 6]. Sono diversi i farmaci che sono stati rintracciati nell'ambiente: fluoxetina nel Tamigi, cocaina nel Po, antidepressivi, antiepilettici e statine nel fiume Niagara e nei laghi Ontario ed Erie. In fiumi e laghi sono stati anche ritrovati composti appar-

**Figura 3**

Progetto Ecofarmaco 2012 –  
Come 8414 cittadini veronesi  
smaltiscono i medicinali  
scaduti o inutilizzati [3]



tenenti alle seguenti classi di farmaci: penicilline, tetracicline, chinoloni, macrolidi, sulfonamidi, antinfiammatori-analgesici, cardiovascolari, regolatori lipidici, diuretici, antidiabetici, gastrointestinali, farmaci per il sistema nervoso centrale, broncodilatatori, estrogeni, antitumorali e mezzi di contrasto [2]. È da sottolineare che i farmaci possono raggiungere anche le falde acquifere e inquinare l'acqua potabile (**Tabella 1**). Nel febbraio 2011 l'Agenzia Nazionale di Sicurezza Sanitaria Francese riferiva che un quarto dei campioni di acqua potabile analizzati conteneva tracce di farmaci, in particolare antiepilettici ed ansiolitici, e il 30 maggio dello stesso anno veniva annunciato il *Plan National sur les Résidus de Médicaments dans l'Eau* (PNRM) [8]. Curiosa la forma di pubblicità che è stata fatta a riguardo nel *Magazine d'Information dell'Université Paris-Sud 11*: "Vous prendrez bien un petit comprimé dans votre verre d'eau!" L'obiettivo dello studio era capire le relative conseguenze ambientali e sanitarie, in

**Tabella 1** Farmaci rilevati nell'acqua potabile in vari Paesi [7]

COMPOSTO	GRUPPO TERAPEUTICO	CONCENTRAZIONE MASSIMA (ng*L <sup>-1</sup> )	PAESE	RIFERIMENTO
Bezafibrato	Regolatore lipidico	27	Germania	Stumpf, 1996
Bleomicina	Antitumorale	13	Regno Unito	Aherne, 1990
Acido clofibrico	Regolatore lipidico	+	Regno Unito	Fielding, 1981
		70	Germania	Stumpf, 1996
		165	Germania	Stan, 1994
		270	Germania	Heberer, 1997
		5	Italia	Zuccato, 2000
Carbamazepina	Antiepilettico	24	Canada	Tauber, 2003
		258	USA	Stachelberg, 2004
Diazepam	Ansiolitico	10	Regno Unito	Waggot, 1981
		23	Italia	Zuccato, 2000
Diclofenac	FANS	6	Germania	Stumpf, 1996
Gemfibrozil	Regolatore lipidico	70	Canada	Tauber, 2003
Ibuprofene	FANS	3	Germania	Stumpf, 1994
Fenazone	FANS	250	Germania	Zuhlke, 2004
		400	Germania	Reddersen, 2002
Propifenazone	FANS	80	Germania	Zuhlke, 2004
		120	Germania	Reddersen, 2002
Tilosina	Antibiotico	1,7	Italia	Zuccato, 2000

modo da intervenire in un'ottica di precauzione. Il principio di precauzione viene suggerito a livello europeo, "qualora vi siano ragionevoli motivi di temere che i potenziali pericoli potrebbero avere effetti negativi sull'ambiente o sulla salute degli esseri umani, degli animali e delle piante, ma i dati disponibili non consentono una valutazione particolareggiata del rischio" [9].

E in Italia? Recentemente uno studio europeo del 2013 relativo a farmaci antitumorali ed antibiotici ha rivelato un nuovo primato italiano: Milano risulta infatti fra le città maggiormente colpite dall'inquinamento delle acque di superficie [10].

## Finalmente se ne parla!

**La promozione di un uso razionale dei farmaci dovrebbe ridurre il volume dei medicinali che finiscono nell'ambiente. Perciò gli insegnamenti universitari di farmacologia clinica e terapia dovrebbero essere potenziati.**

L'ecofarmacovigilanza (termine coniato dal sottoscritto nel 2007) è definita come la scienza e le attività relative alla rilevazione, valutazione, comprensione e prevenzione delle reazioni avverse o di altri problemi legati alla presenza di farmaci nell'ambiente, che hanno effetto sia sull'uomo che su altre specie animali. Si è cominciato a discutere del problema della presenza di farmaci nell'ambiente solo da alcuni anni, ma ormai tutti i maggiori Paesi se ne stanno occupando: dalle società scientifiche internazionali come l'*International Society of Doctors for the Environment* (ISDE) all'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), la quale ha organizzato nel 2009 a Singapore un meeting su "*Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in Drinking Water*". Sempre nel 2009 la "Dichiarazione di Erice su Comunicazione, Medicinali e Sicurezza del Paziente" affermava che "La presenza ampiamente diffusa di farmaci e di suoi metaboliti nell'ambiente crea un potenziale rischio per l'uomo, diretto ed indiretto:

- la natura e la portata dei potenziali rischi devono essere approfondite e valutate;
- va promosso lo smaltimento sicuro dei medicinali; a tal fine devono essere installate ed utilizzate strutture adeguate;
- andrebbero prese ulteriori misure, anche educative, per ridurre l'introduzione dei farmaci nell'ambiente;
- la promozione di un uso razionale dei farmaci dovrebbe ridurre il volume dei medicinali che finiscono nell'ambiente" [11].

Presso l'*Académie Nationale de Pharmacie* di Francia a settembre 2010 è stato organizzato il workshop "*Ecopharmacovigilance: Which Future?*"; a novembre 2010 l'*International Society of Pharmacovigilance* (ISoP) ha organizzato in Ghana il workshop "*Ecopharmacovigilance for a Healthy Future*"; presso la *Royal Society of Medicine* di Londra (RSM) a ottobre 2011 si è tenuto il workshop "*Drugs in the Environment: Ecopharmacovigilance for Better Health*"; a settembre 2014, organizzato dalla Commissione Europea (Direttorati SANCO ed Environment) si è tenuto a Bruxelles l'"*EU Workshop on the Development of a Strategic Approach to Pollution of Water by Pharmaceutical Substances*". Tutto ciò per citare alcuni dei numerosi eventi mondiali in cui sono state trattate e discusse le varie problematiche attinenti l'ecofarmacovigilanza. Allo scopo di valutare i rischi da prodotti farmaceutici nell'ambiente per gli esseri umani e gli animali è stato lanciato un progetto europeo denominato *Pharmas*, con la costituzione di un consorzio di enti appartenenti al mondo accademico e della ricerca e all'industria. Il progetto si concentra in particolare su due classi di farmaci, antibiotici e antitumorali, utilizzate largamente al giorno d'oggi. Per maggiori informazioni è possibile consultare il relativo sito presente in bibliografia [12].

## I rischi nelle specie animali

**La presenza di farmaci nell'ambiente è causa di danni a diverse specie animali.**

Numerosi dati dimostrano gli effetti dannosi della presenza di farmaci nell'ambiente su alcune specie animali, in particolare i pesci. Ci sono prove dell'effetto degli estrogeni, provenienti da terapia ormonale sostitutiva, contraccettivi orali e produzione umana endogena, sul loro sistema endocrino. Sebbene a concentrazioni minime (pochi nanogrammi/L), la loro presenza nell'ambiente acquatico contribuirebbe alla "femminizzazione" di pesci quali il maschio della trota arcobaleno, che esposto nei fiumi a sostanze chimiche ad azione estrogenica, produce proteine tipiche della femmina [13]. Pur se riscontrate in acqua dolce a livello di una parte per miliardo, tali sostanze causerebbero nei pesci Rutilo di sesso maschile (*Rutilus Rutilus*) lo sviluppo di specie intersessuali e di uova nei testicoli [14]. Simili modificazioni sono state riscontrate anche in dentici, carpe e barbi, con conseguente variazione del rapporto femmine-

maschi. È interessante l'esperimento di Kidd et al. (2007) che introdussero per 7 anni in un lago dell'*Experimental Lake Area* canadese l'estrogeno 17 $\alpha$ -etinilestradiolo fino ad ottenere concentrazioni di 5–6 ng/L<sup>-1</sup>, col risultato di far quasi estinguere il ciprinide (*Pimephales Promelas*) che ne abitava le acque [15].

Alcuni studi hanno comparato alligatori abitanti nei laghi Apopka (fortemente inquinato da sostanze ad azione simil-estrogenica) e Woodruff, in Florida. Gli alligatori del Lago Apopka mostravano una riduzione del pene del 24% e dei livelli di testosterone del 70% rispetto a quelli abitanti il lago Woodruff, non contaminato [16].

È nota la strage di avvoltoi (*Gyps bengalensis*) da diclofenac in Pakistan (oltre il 95% della popolazione), dovuta ad insufficienza renale acuta. Questi volatili si erano nutriti delle carcasse di mucche trattate con tale farmaco, altamente tossico per la specie, dal momento che le mucche, essendo animali sacri, venivano lasciate sul terreno [17]. Alle concentrazioni riscontrabili in acqua dolce, diclofenac causa inoltre lesioni nei reni e nelle branchie delle trote, e di esempi ve ne sarebbero ancora...

## Quali rischi corriamo?

**Popolazioni particolari possono potenzialmente correre rischi anche a concentrazioni di farmaci molto basse nell'ambiente. Le resistenze batteriche potrebbero portare a situazioni a rischio. Gli estrogeni nell'ambiente sono fra le sostanze da controllare con maggiore attenzione.**

Quali possono essere gli effetti dannosi della presenza di farmaci nell'ambiente per l'uomo? Come già detto, si tratta di concentrazioni minime (si parla di nanogrammi per litro: acque di scarico e acque reflue, 100-1000 ng/L; fiumi e laghi, 10-100 ng/L; acqua potabile, 1-10 ng/L; mari, 0,1-1 ng/L) e per l'uomo si può perciò parlare di rischi potenziali. Tuttavia, sappiamo che gli ormoni sessuali sono farmacologicamente attivi a concentrazioni molto basse e l'esposizione ad antibiotici può contribuire alla resistenza batterica. Non dobbiamo dimenticare che gli effetti derivanti da un'esposizione cronica a farmaci a livelli molto bassi sull'uomo sono sconosciuti, e lo stesso vale nel caso di interazioni tra più farmaci a così bassa concentrazione, ma ingeriti nell'arco di una vita. Popolazioni particolari, come neonati e bambini, donne in gravidanza, anziani e pazienti con particolari patologie, potrebbero avere variazioni nella cinetica e nel metabolismo dei farmaci, e pertanto possono essere particolarmente vulnerabili. Va ricordato infine che l'ecosistema non è costituito da scomparti isolati e i farmaci possono entrare nella catena alimentare. Il principio di precauzione dev'essere sempre tenuto in considerazione: non dobbiamo negare i rischi, semplicemente perché sono meno che certi. Si dovrebbero piuttosto sapere in anticipo i possibili danni per la salute umana e per l'ambiente in modo da essere in grado di prevenirli.

Nel 2011 sul *British Medical Journal* è comparso un articolo dal titolo "*Oral contraceptive use is associated with prostate cancer: an ecological study*", secondo il quale vi è una correlazione fra contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva e carcinoma della prostata. L'ipotesi è che tale effetto sia mediato dagli estrogeni ambientali [18]. Come si può capire il messaggio è molto forte e, per la gravità della patologia implicata, va ulteriormente approfondito. Si tratta di uno studio ecologico, come indicato dagli stessi autori dell'Università di Toronto, quindi con alcune limitazioni. L'introduzione di queste sostanze avverrebbe con l'acqua potabile e ciò fa comprendere bene come nell'ambiente i farmaci che noi eliminiamo dal nostro organismo si muovano e possano raggiungere anche le falde acquifere.

La comparsa di resistenze batteriche da antibiotici è un altro punto importante da considerare. Un esempio interessante è quello dell'avoparcin, utilizzato in molti Paesi europei negli anni '70 come promotore di crescita negli allevamenti (in particolare di polli) e chimicamente simile alla vancomicina. Negli anni '80 vennero riscontrati in tutta Europa numerosi casi di enterococchi resistenti alla vancomicina, ma solo negli anni '90 tale resistenza batterica venne associata all'uso massiccio di avoparcin negli allevamenti. Nel 1997 avoparcin venne perciò bandito come promotore di crescita dagli allevamenti di tutti i Paesi membri della Comunità Europea [19]. Tuttavia, anche otto anni dopo il bando, la resistenza batterica persisteva ancora negli allevamenti, non solo negli animali, ma anche nel personale agricolo [20].

Gli antibiotici sono anche usati per controllare le infezioni batteriche nei pesci e sono regolarmente aggiunti all'acqua degli acquari. Il loro impiego massiccio può portare alla comparsa di ceppi di batteri resistenti. Per avere un'idea della dimensione del fenomeno, solo nel Regno Unito vengono importati ogni anno più di 45 milioni di pesci e si stima che circa il 14% delle famiglie inglesi abbia un acquario [21]. Un interessante



studio australiano mostra una possibile correlazione tra pesci ornamentali e casi di Salmonella Java multi resistente nei bambini in questo continente [22].

## Quadro normativo

*Le varie Direttive mostrano la particolare attenzione prestata anche a livello di Commissione Europea.*

La Direttiva 2004/27/EC del Parlamento e del Consiglio Europeo, che impone alle aziende farmaceutiche di presentare una valutazione del rischio ambientale come parte della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, è indicativa dell'importanza che viene annessa all'inquinamento da farmaci nell'ambiente. L'articolo 8 della stessa stabilisce la necessità di valutazione dell'impatto ambientale, caso per caso, per intraprendere eventuali specifiche azioni che possano limitarlo [23]. Diversamente, per i medicinali veterinari (Direttiva 2004/28/CE) quando il rischio ambientale è inaccettabile e la gestione del rischio non è possibile, l'autorizzazione all'immissione in commercio non viene concessa [24].

Una direttiva del 2010, la 84/EU del Parlamento Europeo e del Consiglio stabilisce che "L'inquinamento delle acque e dei suoli determinato da residui farmaceutici rappresenta un problema ambientale emergente. Gli Stati membri dovrebbero prospettare misure per monitorare e valutare il rischio di effetti ambientali prodotti da detti medicinali, compresi quelli che possono avere un impatto sulla salute pubblica" [25]. Ad agosto 2013 è stato approvato il nuovo testo della normativa inerente le "Sostanze prioritarie nel settore della politica delle acque". Tre farmaci (diclofenac, 17- $\beta$ estradiolo e 17- $\alpha$ etinilestradiolo) sono stati inseriti nel primo elenco di controllo di sostanze che potrebbero presentare un rischio significativo per l'ambiente acquatico o tramite esso, per le quali i dati di monitoraggio sono insufficienti. Ciò al fine di raccogliere dati che permettano di determinare delle misure appropriate per affrontare i rischi presentati da tali sostanze [26].

## Conclusioni

Quali interventi?

- un uso più corretto/razionale dei farmaci, con il coinvolgimento di operatori sanitari (medici, farmacisti) e dei cittadini;
- una migliore educazione allo smaltimento dei farmaci da parte dei cittadini;
- sistemi tecnologicamente più avanzati per la depurazione dei reflui, anche a livello ospedaliero dove l'uso dei farmaci è particolarmente elevato e vengono somministrate classi particolarmente tossiche, con l'utilizzo di ultravioletti e di processi di ossidazione per diminuire i residui farmaceutici;
- una ricerca maggiormente indirizzata verso i cosiddetti "farmaci verdi" (*benign by design*), facilmente biodegradabili nell'ambiente; la biodegradabilità di un farmaco dovrebbe essere considerata dai medici come un valore aggiunto nel momento della prescrizione ai pazienti.

C'è molto da pensare e molto da fare. Questo è un mondo in cui nuotiamo, ma del quale conosciamo molto poco!

## Bibliografia

- [1] Gore A. Moving beyond Kyoto. The New York Times 2007; Jul 1:413. Disponibile al sito: <http://www.nytimes.com/2007/07/01/opinion/01gore.html> Ultimo accesso 08 luglio 2015.
- [2] Kummerer K e Velo GP Workshop "Ecopharmacology" Verona, 2006.
- [3] Risultati del Progetto Ecofarmaco Verona 2012 Disponibile al sito: [http://www.farmacieverona.it/dettaglio\\_info.asp?Tipo=1&VoceT=58&VoceD=301&PercorsoBack=Tipo%3D1%26Voce%3D58](http://www.farmacieverona.it/dettaglio_info.asp?Tipo=1&VoceT=58&VoceD=301&PercorsoBack=Tipo%3D1%26Voce%3D58) Ultimo accesso 08 luglio 2015.
- [4] Executive Agency for Health and Consumers "Study on the environmental risks of medicinal products - Final Report" Dec. 2013 Disponibile al sito: [http://ec.europa.eu/health/human-use/environment-medicines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/environment-medicines/index_en.htm) Ultimo accesso 08 luglio 2015.
- [5] Carlsson G, Örn S, Larsson DGJ. Effluent from bulk drug production is toxic to aquatic vertebrates. Environ Toxicol Chem 2009; 28:2656-2662.
- [6] Gunnarsson L, Kristiansson E, Rutgersson C et al. Pharmaceutical industry effluent diluted 1:500 affects global gene expression, cytochrome P450 1A activity, and plasma phosphate in fish. Environ Toxicol Chem 2009; 28: 2639-2647.
- [7] Modificato da Jones OA, Lester JN, Voulvoulis N. Pharmaceuticals: a threat to drinking water? Trends Biotechnol. 2005; 23(4):163-7.
- [8] Direction Générale de la Santé (France) Plan National sur les Résidus de Médicaments dans l'Eau (PNRM), 2011 May 30. Disponibile al sito: <http://www.sante.gouv.fr/plan-national-sur-les-residus-de-medicaments-dans-les-eaux-pnrm-2010-2015.html> Ultimo accesso 08 luglio 2015.
- [9] Comunicazione della Commissione Europea sul ricorso al principio di precauzione, punto 3; 2 febbraio 2000 Disponibile al sito: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=celex:52000DC0001> Ultimo accesso 08 luglio 2015.
- [10] Oldenkamp R, Huijbregts MAJ, Hollander A et al. Spatially explicit prioritization of human antibiotics and antineoplastics in Europe. Environ Intl 2013; 51:13-26.

- [11] Edwards IR, Hugman B, Lindquist M, Velo GP et al. Erice Statement 2009: communication, medicines and patient safety. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69(2): 207-8.
- [12] Progetto Pharms – valutazione del rischio ecologico e sulla salute umana della presenza di antibiotici e antitumorali nell'ambiente. Disponibile al sito: <http://www.pharmas-eu.net/> Ultimo accesso 12 luglio 2015.
- [13] Hazardous substances in Europe's fresh and marine waters - An overview. European Environment Agency Technical report 2011; 8.
- [14] Richman C, Castensson S. Impact of waste pharmaceuticals: an environmental hazard or "greenwash"? *The Pharmaceutical Journal* 2008; Vol. 280, 335-342.
- [15] Kidd KA, Blanchfield PJ, Mills KH et al. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *PNAS* 2007; 104(21):8897-8901.
- [16] Guillette LJ Jr, Pickford DB, Crain DA et al. Reduction in penis size and plasma testosterone concentrations in juvenile alligators living in a contaminated environment. *General and Comparative Endocrinology* 1996; 101, 32-42.
- [17] Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 2004; 427: 630-633.
- [18] Margel D, Fleshner NE. Oral contraceptive use is associated with prostate cancer: an ecological study. *BMJ Open* 2011; Disponibile al sito: <http://bmjopen.bmj.com/content/1/2/e000311.full> Ultimo accesso 12 luglio 2015.
- [19] Direttiva 97/6/CE della Commissione del 30 gennaio 1997 che modifica la direttiva 70/524/CEE del Consiglio relativa agli additivi nell'alimentazione degli animali. *Gazzetta ufficiale* 05/02/1997; n. L 35 :11-13. Disponibile al sito: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31997L0006> Ultimo accesso 13 luglio 2015.
- [20] Sørum M, Johnsen PJ, Aasnes B et al. Prevalence, persistence, and molecular characterization of glycopeptide-resistant enterococci in Norwegian poultry and poultry farmers 3 to 8 years after the ban on avoparcin. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006; 72(1):516-521.
- [21] Verner-Jeffreys DW, Welch TJ, Schwarz T et al. High prevalence of multidrug-tolerant bacteria and associated antimicrobial resistance genes isolated from ornamental fish and their carriage water. *PLoS ONE* 2009;4(12):e8388. Disponibile al sito: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008388> Ultimo accesso 12 luglio 2015.
- [22] Musto J, Kirk M, Lightfoot D et al. Multi-drug resistant *Salmonella* Java infections acquired from tropical fish aquariums. *Commun Dis Intell* 2006; 30(2)222-227.
- [23] Direttiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che modifica la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta ufficiale* 30/04/2004; n. L 136:34-57. Disponibile al sito: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32004L0027> Ultimo accesso 12 luglio 2015.
- [24] Direttiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che modifica la direttiva 2001/82/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari. *Gazzetta ufficiale* 30/04/2004; n. L 136:58 -84. Disponibile al sito: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/it/TXT/?uri=CELEX:32004L0028> Ultimo accesso 12 luglio 2015.
- [25] Direttiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010 che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/ce recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale* 31/12/2010; L 348:74-99 Disponibile al sito: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1436776435438&uri=CELEX:32010L0084> Ultimo accesso 12 luglio 2015.
- [26] Direttiva 2013/39/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 agosto 2013 che modifica le direttive 2000/60/CE e 2008/105/CE per quanto riguarda le sostanze prioritarie nel settore della politica delle acque *Gazzetta Ufficiale* 24/08/2013; L 226: 1-17. Disponibile al sito: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=celex:32013L0039> Ultimo accesso 12 luglio 2015.