

CPFV




CORSO di PERFEZIONAMENTO in FARMACOVIGILANZA

anno accademico 2015-2016

ECOFARMACOVIGILANZA: PROBLEMATICHE ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE

Ecopharmacovigilance: current issues and future perspectives

Cecilia Florean

Keywords

Ecopharmacovigilance
Drug
Environment
Human Health

Abstract

Ecopharmacovigilance is a new developing science concerning detection, evaluation, understanding and prevention of adverse effect on human and other animal species, related to the presence of pharmaceutical in the environment.

In the last decades, several studies showed the presence of many different classes of drugs in the environment: in effluent from medical care units, landfills, municipal sewage, sewage treatment plants, and also in surface water, seawater, groundwater, and drinking water. The possible consequences on human health is nowadays unknown, but some modification in wildlife, particularly regarding the behaviour and the reproduction, due to the presence of drugs in the environment have already been reported.

Thus, further investigations need to be conducted. Moreover, different approaches, like sewage treatment plants improvement, rational prescriptions, drug waste reductions, green drugs design, could contribute to limit the impact of drugs in the environment. This would improve both environmental and human health, which are strictly interconnected.

Introduzione

Il termine Ecopharmacovigilanza (EPV) fu coniato per la prima volta dal Prof. Velo [1] per indicare una disciplina emergente che può essere definita come “la scienza e le attività di rilevazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli effetti negativi legati alla presenza dei prodotti farmaceutici nell’ambiente” [2].

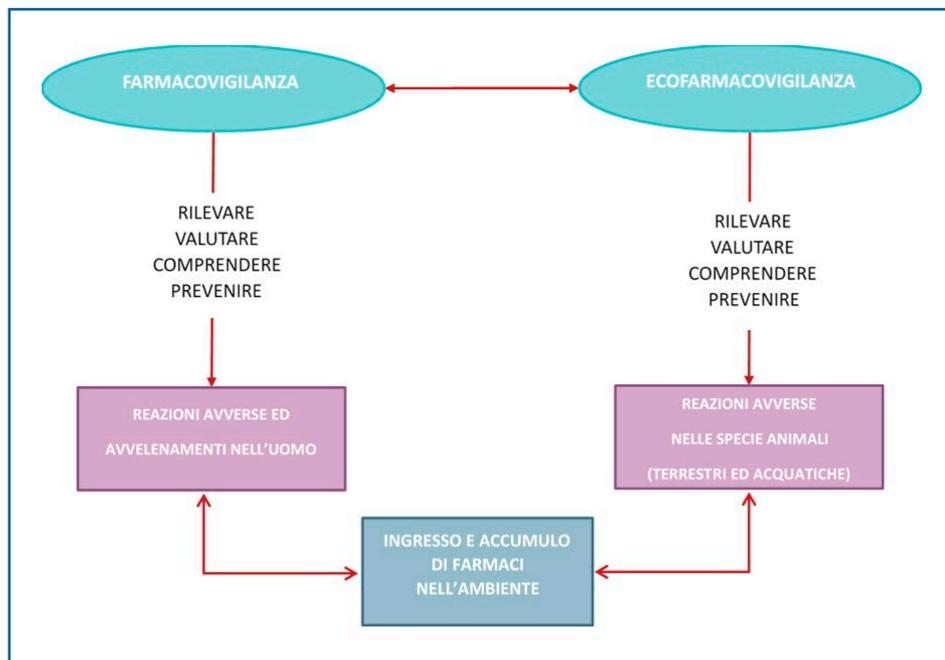
Questa definizione è tratta direttamente dalla definizione di Farmacovigilanza data dall’Organizzazione Mondiale della Sanità: “la disciplina e l’insieme di attività volte all’individuazione, valutazione e prevenzione di effetti avversi o altri problemi correlati all’utilizzo dei farmaci” [3].

L’EPV può essere considerata, infatti, come una suddivisione della Farmacovigilanza e con essa condivide molte similarità (**Figura 1**): lo scopo di entrambe è di rilevare gli effetti avversi da farmaci, la Farmacovigilanza nei pazienti, l’EPV nell’ambiente.

Tuttavia, mentre l’esposizione di un individuo ad un farmaco può essere stabilita, conoscendo la dose somministrata o attraverso un prelievo plasmatico, e di conseguenza essere correlata ad un potenziale effetto avverso, al contrario la quantità di un farmaco o dei suoi metaboliti nell’ambiente è difficile da prevedere o misurare. Inoltre, mentre la Farmacovigilanza è una disciplina altamente regolamentata in tutto il mondo, l’EPV è una scienza emergente non ancora regolamentata [4].

Corrispondenza: Cecilia Florean. E-mail: cecilia.florean@gmail.com

Figura 1
Relazione tra
Farmacovigilanza ed
Ecofarmacovigilanza



Come la Farmacovigilanza, la quale ha avuto un grande sviluppo in risposta al disastro talidomide [5], l'EPV ha suscitato interesse in seguito ad un evento catastrofico, ovvero la morte di milioni di avvoltoi intossicati da diclofenac in Pakistan [6]. Questo antiinfiammatorio veniva impiegato per trattare il bestiame, in particolare le mucche, per alleviare i dolori causati da zoccoli spaccati o le mammelle gonfie. Gli avvoltoi cibandosi delle carcasse del bestiame, che era stato trattato con diclofenac prima di morire, svilupparono la gotta viscerale, una malattia dovuta ad un aumento dell'acido urico nel sangue, che causa la cristallizzazione degli organi interni e morte per insufficienza renale acuta [7].

Questo episodio ha risvegliato l'attenzione sulle possibili conseguenze negative derivanti dalla, già nota, presenza di farmaci nell'ambiente. A partire dagli anni '70, infatti, sono stati pubblicati un numero sempre maggiore di studi, principalmente da parte di chimici analitici, che mostravano la presenza di principi attivi e dei loro metaboliti [8], nel suolo e nelle acque [9].

La distribuzione dei farmaci nell'ambiente

I farmaci sono spesso inseriti in una più grande categoria insieme ai prodotti di cura della persona (*pharmaceutical and personal care product*, PPPC) quali profumi, filtri solari, eccipienti, tensioattivi, etc. [10].

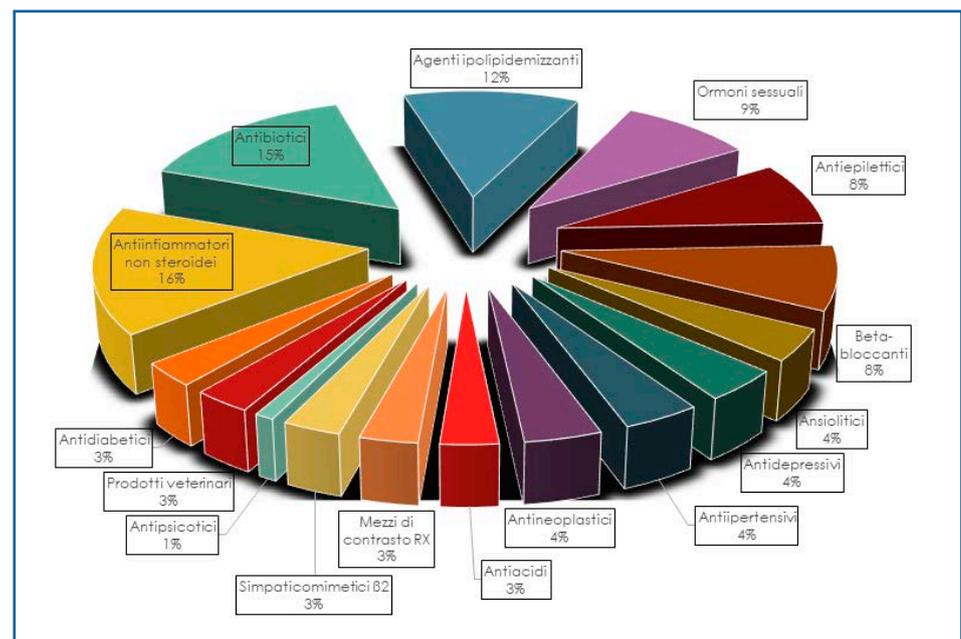
La loro presenza è stata riscontrata negli scarichi di ospedali e case di cura [11], nelle discariche, nelle acque di scarico municipali, negli impianti di depurazione delle acque, nelle acque di superficie, nel mare, nelle falde acquifere e persino nell'acqua potabile [12, 13]. Oltre 160 principi attivi, appartenenti a svariate classi di farmaci, si trovano nell'ambiente (**Tabella 1**).

La loro presenza varia sia in funzione dell'utilizzo, sia in funzione della struttura chimica e della conseguente biodegradabilità (**Figura 2**). Ad esempio, amoxicillina, uno degli antibiotici più utilizzati, è stata rilevata in concentrazioni molto basse perché altamente biodegradabile; al contrario, carbamazepina e fenofibrato sono stati riscontrati in concentrazioni maggiori, nonostante abbiano un impiego minore, proprio a causa della loro elevata persistenza.

Tabella 1 Classi di farmaci rilevati nei fiumi e nei laghi d'Europa (modificato da Heberer, 2002 [12]).

CLASSE DI FARMACO	MOLECOLE
Penicilline	Amoxicillina
Tetracicline	Tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina
Chinoloni	Ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, enofloxacina
Macrolidi-Lincosamidi	Clarithromicina, eritromicina, deidro-eritromicina, lincomicina, spiramicina
Sulfonamidi	Sulfametazolo, sulfametoxina, sulfametazione, sulfatiazolo
Antinfiammatori non Steroidei/Analgesici	Ibuprofene, paracetamolo, acido acetilsalicilico, diclofenac, 4-aminoantipirina, aminofenazone, codeina, fenopropene, idrocortone, indometacina, ketoprofene, acido mefenamico, naproxene, fenazone, propifenazone
Cardiovascolari	Atenololo, metoprololo, propanolo, betazolo, bisoprololo, nadololo, enalapril, enalaprilat, nifedipina, diltiazem
Diuretici	Furosemide, idroclortiazide
Antidiabetici	Glibencalmide, metformina, clorpropamide
Gastrointestinali	Omeprazolo, ranitidina, cimetidina
Farmaci per il sistema Nervoso centrale	Carbamazepina, primidone, diazepam, fluoxetina, pentobarbital, fensuximide
Broncodilatatori	Salbutamolo, terbutalina, clenbuterolo, fenoterolo
Ormoni	Etinilestradiolo, mestranol
Antitumorali	Ciclofosfamide, ifosfamide
Mezzi di contrasto	Diatrizoato, loexolo, lopamidolo, lomeprolo, acido iotalamico, acido ioxitalamico, acido amidotrizoico, complessi organici del gadolinio
Farmaci veterinari	Oleandomicina, oxitetraciclina, tilmicosina, tilosina, cloramfenicolo
Altri	Trimetoprim, feneturide, pentoxifillina

Figura 2
Classi di farmaci rilevati nell'ambiente espressi in percentuali (modificato da Santos et al., 2010 [14]).



Anche sostanze d'abuso e i loro metaboliti come l'anfetamina, la cocaina, la morfina, la 6-acetilmorfina, l'11-nor-9-carboxy- Δ -9-tetraidrocannabinolo, il metadone etc., sono stati rilevati nelle acque di scarico e in quelle di superficie in molte città europee [15, 16].

In Italia, uno studio condotto in Lombardia ha rilevato la presenza di molti principi attivi nelle acque di superficie, previa depurazione (**Figura 3**), nelle acque dei fiumi e anche nelle acque potabili (**Tabella 2**) [17].

Figura 3
Farmaci ancora presenti nelle acque depurate da alcuni impianti di depurazione in Italia e che si riversano nell'ambiente, concentrazioni in mg/m^3 (Modificato da Zuccato et al, 2005 [18]).

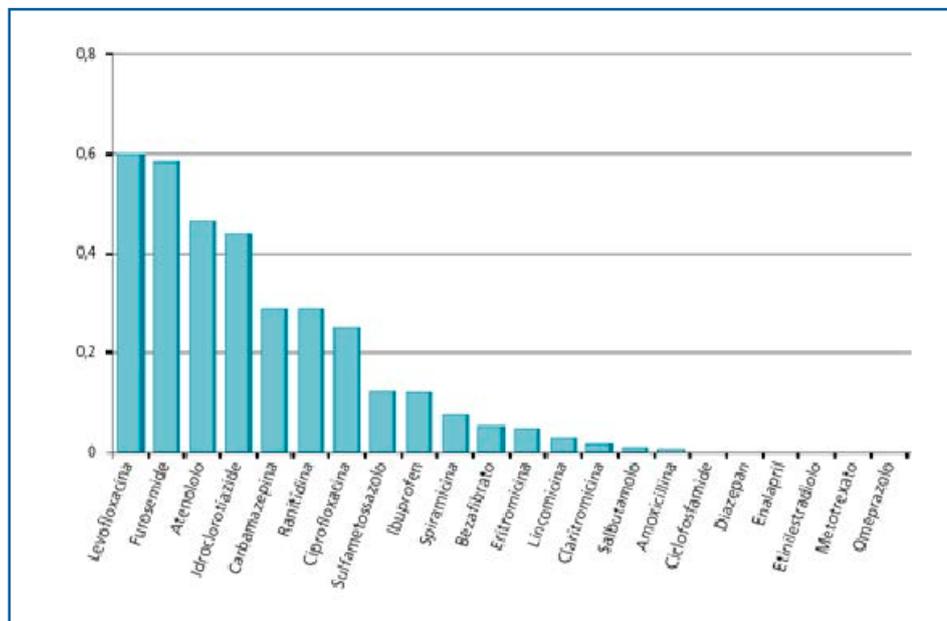


Tabella 2 Alcuni dati quantitativi di farmaci nelle acque di fiume (Po, Adda, Lambro) e potabili (Varese, Lodi, Milano) in Italia (Modificato da Zuccato et al., 2000 [17]).

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

• inferiore a 0,01 microgrammi/litro

•• tra 0,01 e 0,1 microgrammi/litro

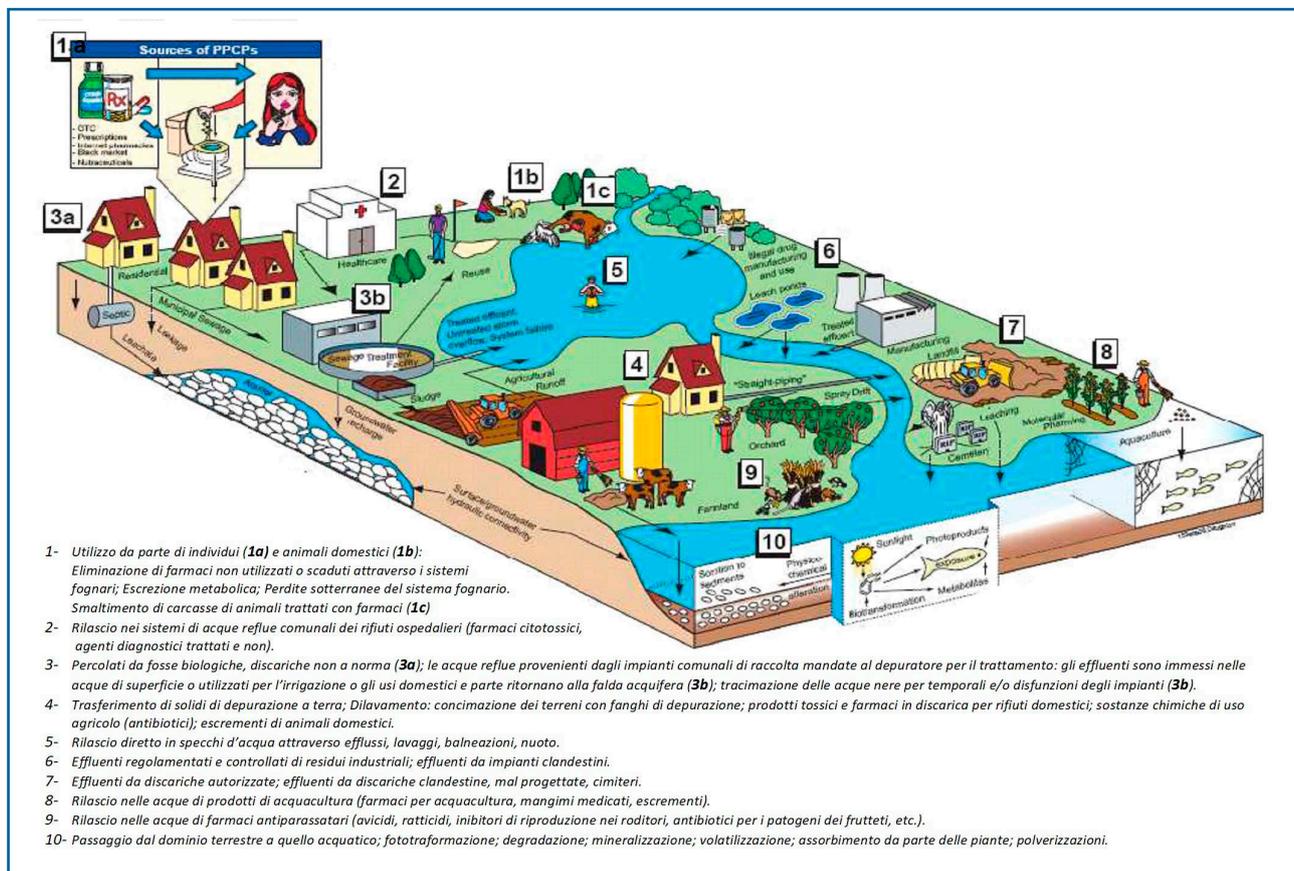
••• tra 0,1 e 1 microgrammi/litro

Le vie di ingresso dei farmaci nell'ambiente

Le vie attraverso le quali i farmaci vengono immessi nell'ambiente sono molteplici (Figura 4).

Le industrie farmaceutiche sono una fonte significativa di principi attivi: nonostante si presuma che le loro emissioni, almeno in Europa e Nord America, siano controllate e relativamente basse, è stata riscontrata una concentrazione maggiore di principi attivi negli effluenti degli stabilimenti produttivi di medicinali [19].

Ancor più critica è la situazione in alcuni Paesi asiatici, tra cui l'India, dove la concentrazione di alcuni principi attivi delle acque di scarico industriali raggiunge valori dell'ordine dei mg/L [20].



- Utilizzo da parte di individui (**1a**) e animali domestici (**1b**): Eliminazione di farmaci non utilizzati o scaduti attraverso i sistemi fognari; Escrezione metabolica; Perdite sotterranee del sistema fognario. Smaltimento di carcasse di animali trattati con farmaci (**1c**)
- Rilascio nei sistemi di acque reflue comunali dei rifiuti ospedalieri (farmaci citotossici, agenti diagnostici trattati e non).
- Percolati da fosse biologiche, discariche non a norma (**3a**); le acque reflue provenienti dagli impianti comunali di raccolta mandate al depuratore per il trattamento: gli effluenti sono immessi nelle acque di superficie o utilizzati per l'irrigazione o gli usi domestici e parte ritornano alla falda acquifera (**3b**); trascinamento delle acque nere per temporali e/o disfunzioni degli impianti (**3b**).
- Trasferimento di solidi di depurazione a terra; Dilavamento: concimazione dei terreni con fanghi di depurazione; prodotti tossici e farmaci in discarica per rifiuti domestici; sostanze chimiche di uso agricolo (antibiotici); escrementi di animali domestici.
- Rilascio diretto in specchi d'acqua attraverso effluenti, lavaggi, balneazioni, nuoto.
- Effluenti regolamentati e controllati di residui industriali; effluenti da impianti clandestini.
- Effluenti da discariche autorizzate; effluenti da discariche clandestine, mal progettate, cimiteri.
- Rilascio nelle acque di prodotti di acquacultura (farmaci per acquacultura, mangimi medicati, escrementi).
- Rilascio nelle acque di farmaci antiparassitari (avicidi, raticidi, inibitori di riproduzione nei roditori, antibiotici per i patogeni dei frutteti, etc.).
- Passaggio dal dominio terrestre a quello acquatico; fototrasformazione; degradazione; mineralizzazione; volatilizzazione; assorbimento da parte delle piante; polverizzazioni.

Figura 4 Origine e distribuzione dei farmaci nell'ambiente (da EPA [28]).

Gli ospedali e le case di cura, attraverso le loro acque di scarico, rappresentano una seconda via di ingresso [19]. Tuttavia la fonte principale sono i pazienti stessi. Infatti, una volta assunti, i farmaci vengono escreti, come tali o sotto forma di metaboliti, con le feci, le urine e il sudore raggiungendo in maniera diretta ed indiretta le acque fognarie [21].

Un'altra via di ingresso è rappresentata dai farmaci venduti/dispensati ed inutilizzati che, nella maggior parte dei casi, non vengono correttamente smaltiti ma direttamente gettati nella spazzatura o negli scarichi fognari [22, 23]. Vanno inoltre considerati i dispositivi transdermici, i quali, una volta rimossi, dopo l'utilizzo, contengono ancora elevate quantità di principio attivo, dal 28% all'84% della quantità iniziale, e anch'essi sono gettati nei rifiuti domestici [24].

Come noto, i rifiuti non sempre vengono inceneriti ma spesso sono stoccati nel sottosuolo, pertanto le sostanze chimiche in essi contenuti possono facilmente disciogliersi nel suolo e, successivamente, nelle acque [19].

Nonostante le acque fognarie siano sottoposte a trattamenti, la maggior parte dei farmaci non viene rimossa dai depuratori [25] poiché questi non sono stati progettati per rimuovere xenobiotici, principi attivi e centinaia di altri microcontaminanti presenti attualmente nelle acque di scarico domestiche [26].

Nei grandi agglomerati urbani la capacità degli impianti di depurazione delle acque di scarico è decisamente inferiore alla quantità di scarichi prodotti e nei Paesi in via di sviluppo capita spesso che le acque di scarico vengano direttamente riversate nell'ambiente senza essere prima sottoposte a un processo di depurazione.

Nei Paesi con scarse risorse idriche, inoltre, le acque reflue vengono utilizzate in agricoltura per l'irrigazione di coltivazioni, sia previa depurazione che non, e, di conseguenza, tutte le sostanze in esse disciolte, compresi i principi attivi, trovano la loro via di ingresso nel cibo e nella catena alimentare [27].

Infine, i farmaci veterinari dopo il loro utilizzo vengono direttamente rilasciati nell'am-

biente, tramite le feci e le urine animali, ma anche attraverso le carcasse di animali trattati prima della morte non correttamente smaltiti.

Considerando che l'utilizzo di farmaci cresce annualmente in tutto il mondo, il problema di accumulo di principi attivi nell'ambiente è destinato ad aumentare. Ogni anno vengono utilizzati più di centomila tonnellate di antibiotici [28] e, solo negli Stati Uniti, vengono assunte più di trenta miliardi di dosi di antinfiammatori non steroidei ogni anno [29].

Effetti sulle specie animali

Oltre all'evento verificatosi in Pakistan in seguito al quale alcune specie di avvoltoi, attualmente rischiano l'estinzione [6], non sono stati documentati altri episodi con effetti devastanti dovuti alla presenza di un farmaco nell'ambiente. Le concentrazioni di principi attivi rilevati sono infinitesimali, (nell'ordine dei $\mu\text{g/L}$ o dei ng/L nelle acque di superficie), ed è difficile poter prevedere gli effetti di un'esposizione cronica a basse dosi, poiché i dati tossicologici in letteratura si riferiscono, nella maggior parte dei casi, ad esposizioni acute ad alte dosi. Generalmente l'esposizione cronica a basse dosi non provoca un'aumentata mortalità ma piuttosto degli effetti più sottili, e pertanto più difficili da osservare e da misurare, quali alterazioni a livello comportamentale e riproduttivo. Queste modificazioni possono manifestarsi anche dopo un lungo intervallo di tempo. Anche le vie di esposizione, la biodisponibilità e il bioaccumulo sono molto più difficili da rilevare e quantificare, pertanto, una delle maggiori sfide dell'EPV è appunto quella di trovare una correlazione tra l'esposizione ambientale cronica a bassissime dosi di farmaco ed effetti avversi da essa derivanti [4].

Etinilestradiolo (EE2) è il farmaco con una più vasta letteratura riguardo agli effetti avversi in ambiente acquatico dovuti alla sua presenza nell'ambiente. Questo farmaco di origine sintetica ha una struttura chimica simile a quella dell'estradiolo (E2) e da studi in laboratorio si è dimostrato capace di interferire con il normale sviluppo sessuale di pesci maschi già a concentrazioni molto basse [29]. A basse dosi, infatti, è in grado di stimolare la sintesi di vitellogenina, una proteina normalmente assente nei pesci maschi e prodotta da pesci femmina durante il periodo riproduttivo e fondamentale per la formazione delle uova [30]. La produzione di vitellogenina da parte di pesci maschi è stata riscontrata in natura in numerose specie di pesci, tra cui trote, carpe, spinarelli, etc. nei fiumi e nei laghi di Europa e Nord America [31] e anche nel pesce spada nel Mar Mediterraneo [32]. La produzione di vitellogenina da parte di esemplari di pesci maschi comporta la "femminizzazione" di questi ultimi e la conseguente diminuzione del tasso di riproduzione [30]. Non solo, sembra che l'esposizione ad estrogeni possa compromettere anche la loro capacità di rispondere ai predatori [33]. Un effetto simile è attribuibile anche agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, in particolare alla fluoxetina [34].

Le possibili conseguenze derivanti dagli avvenimenti appena descritti sono il rischio di sopravvivenza di intere specie ittiche e, conseguentemente, gravi squilibri ecologici delle specie acquatiche e marine.

Effetti sulla salute dell'uomo

Allo stato attuale non esistono dati attendibili su un possibile rischio per la salute umana, infatti, come già detto, è molto difficile fare una stima del rischio poiché l'esposizione è di complessa previsione e i dati sulla tossicità da farmaco si riferiscono all'esposizione acuta ad alte dosi.

L'OMS ha dichiarato che la presenza di farmaci nelle acque potabili non costituisce un rischio per la salute umana, essendo le dosi in esse contenute circa mille volte inferiori alla dose farmacologicamente attiva [35].

Tuttavia, occorre considerare che, in alcuni casi, si assiste ad un'esposizione cronica, anche per tutto l'arco di una vita, a principi attivi progettati per essere utilizzati solo per un breve periodo, oppure si verifica un'ingestione orale di farmaci solitamente utilizzati per via topica o transcutanea [36]. Inoltre, essendo presenti nelle acque molteplici classi di farmaci, si potrebbe verificare un'esposizione contemporanea a principi attivi la cui somministrazioni simultanea dovrebbe essere evitata poiché causa di interazioni farmacologiche [37].

Pertanto non è da escludere un possibile effetto biologico dovuto alla loro sinergia o all'interazione con farmaci assunti durante una terapia. Ciò potrebbe tradursi nell'insorgenza di effetti indesiderati nelle popolazioni più a rischio: anziani, donne in gravidanza e bambini [38], persone con insufficienza renale o epatica. Inoltre, le reazioni avverse immunomediate (di tipo B) sono indipendenti dalla dose e si manifestano anche in risposta a quantità infinitesimali di farmaco.

Il possibile rischio conseguente all'esposizione da farmaci nell'ambiente può essere suddiviso in due categorie:

- **Cumulativo** derivante da diversi farmaci presenti nella stessa matrice comportando un effetto avverso dovuto all'esposizione a più contaminanti;
- **Aggregato** derivante dalla presenza di un contaminante in più matrici con conseguente possibilità di un evento avverso per l'esposizione ad un principio attivo presente in più fonti.

Tra le possibili conseguenze, vi sono, ad esempio, alterazioni comportamentali, ritardi nell'apprendimento o nello sviluppo di alcune capacità cognitive in seguito ad esposizione durante la vita fetale che non sono sempre facilmente correlabili anche a causa della loro insorgenza posticipata [39].

L'esposizione involontaria ai farmaci attraverso l'ambiente non è scevra da problemi etici; infatti, mentre il singolo individuo prima di sottoporsi ad un trattamento farmacologico viene informato su benefici e rischi da esso derivanti, l'esposizione per via ambientale porta a rischi sconosciuti a cui tutti sono sottoposti a prescindere dal loro stato di salute e dall'utilizzo o meno di medicinali. Inoltre, a differenza di quanto avviene per le specie animali, per cui un effetto viene considerato avverso solo quando si ripercuote sulla sopravvivenza dell'intera specie, negli umani ogni effetto su un singolo individuo dovrebbe essere considerato avverso se indesiderato o comunque non ricercato [36].

Le classi di farmaci la cui esposizione involontaria potrebbe porre problemi di tipo tossicologico sono di seguito descritte e sono: antibiotici, antitumorali citostatici e citotossici, ormoni estrogeni [40].

Antibiotici

Gli antibiotici sono largamente utilizzati sia per il trattamento di patologie di origine batterica e sia come profilassi per il 50% in ambito umano e per il restante 50% in ambito veterinario, in acquacoltura e in agricoltura. In particolare, negli allevamenti, piccole quantità di antibiotici vengono aggiunti al mangime e utilizzati come promotori della crescita [41].

La problematica principale, associata all'impiego massivo di antibiotici, è la selezione di batteri resistenti all'utilizzo di chemioterapici utilizzati in clinica e in veterinaria, che ne compromettono l'efficacia. Questo fenomeno, detto antibiotico-resistenza, è un processo molto complesso [42]. Un microrganismo può, in seguito un'esposizione ad una determinata sostanza, anche a dosi molto basse, subire una modificazione genetica ed acquisire, di conseguenza, la resistenza a tale sostanza. La resistenza si attua secondo diversi meccanismi di cui i principali sono: la modifica del target batterico, la produzione da parte del batterio di enzimi inattivanti l'antibiotico, la ridotta permeabilità all'antibiotico e l'efflusso attivo che induce l'uscita dell'antibiotico stesso dalla cellula grazie a un sistema di pompe attive. Una volta instauratesi, queste modificazioni genetiche, possono essere trasmesse sia per replicazione cellulare agli organismi della stessa specie (trasferimento verticale), sia attraverso uno scambio di materiale genetico tramite plasmidi, a specie batteriche differenti (trasferimento orizzontale) [42].

Non è ancora completamente chiaro se la presenza di antibiotici nell'ambiente possa contribuire in maniera determinante allo sviluppo della resistenza o se l'uso improprio di antibiotici costituisca la causa principale di antibiotico-resistenza [43]. Tuttavia i due fattori sono strettamente correlati fra di loro in quanto un massiccio uso improprio di antibiotici è la principale causa della loro presenza a livello ambientale.

Farmaci citotossici e citostatici

Costituiscono la classe di farmaci maggiormente usati nel trattamento del cancro. Richiedono un'attenzione speciale poiché il loro meccanismo d'azione non è selettivo e

pertanto agiscono sia sulle cellule tumorali sia sulle cellule sane provocando numerosi e seri effetti avversi. Essi sono, inoltre, persistenti nell'ambiente e anche i loro metaboliti possono agire come citotossici, genotossici, mutageni e teratogeni anche a basse concentrazioni [44]. Di recente, è stato riscontrato un rischio maggiore di sviluppare il cancro nel personale infermieristico che preparava e somministrava questi farmaci [45]. Data la loro elevata tossicità, le persone sane non dovrebbero essere esposte a queste sostanze.

Tuttavia, l'incidenza del cancro sta aumentando a livello mondiale [46] e ci si aspetta, pertanto, che anche l'uso di farmaci antitumorali cresca di pari passo [47] e, di conseguenza, anche la loro presenza nelle acque di scarico e di superficie.

Vista la loro criticità, attualmente, in Europa, sono in corso due progetti, *Pharmas* [48] e *Cytothreat* [49], per monitorare la quantità di antitumorali nell'ambiente e i relativi rischi associati.

Estrogeni

Gli ormoni estrogeni sono prescritti ed utilizzati principalmente per il controllo delle nascite e nella terapia ormonale sostitutiva. All'interno di questa classe di farmaci il più utilizzato è etinilestradiolo (EE2) di origine sintetica. Tuttavia nelle acque di superficie è stato rilevato anche estradiolo, prodotto ed escreto naturalmente dalle donne in età fertile [50].

Gli ormoni sono in grado di produrre un effetto biologico, ad esempio modificare il metabolismo o l'attività di un organo e un tessuto, a bassissime concentrazioni, anche nell'ordine dei $\mu\text{g/L}$.

Nell'ambiente sono presenti, inoltre, altri composti chimici aventi una struttura simile a quella degli estrogeni, chiamati xenoestrogeni, come bisfenolo A, i bifenili policlorurati e gli ftalati, utilizzati dall'industria chimica per molteplici scopi ed in grado di riprodurre in vivo un'azione simile a quella degli estrogeni. Sebbene estrogeni naturali e xenoestrogeni abbiano concentrazioni ambientali molto inferiori rispetto alla dose alla quale producono una risposta biologica, la loro presenza contemporanea potrebbe determinare un effetto congiunto [51] e causare problemi a livello riproduttivo, riduzione della fertilità [52] e alterazioni nello sviluppo sessuale e comportamentale [53].

Normative in vigore

Date le potenziali problematiche derivanti dalla presenza di determinati farmaci nelle acque potabili, dal 2013 l'Unione Europea ha inserito in una "watch list" tre farmaci: diclofenac, estradiolo (E2) e etinilestradiolo (EE2). Questi, insieme ad altre molecole, non sono stati ritenuti pericolosi, tuttavia la loro presenza nelle acque deve essere costantemente monitorata [54].

A partire dal 2004, l'EMA ha richiesto, per i farmaci veterinari, che venga allegata alla richiesta di immissione in commercio la valutazione del rischio ambientale (ERA: *Ecological Risk Assessment*), ovvero la valutazione dell'esposizione ambientale ai farmaci e le procedure di valutazione del rischio legato a tale esposizione. Successivamente, nel 2006, la valutazione del rischio ambientale è divenuta obbligatoria anche per i farmaci ad uso umano [55].

Negli Stati Uniti, invece, già dal 1998 erano state redatte dall'EPA le linee guida per la stesura dell'ERA, richiesto solamente per l'immissione in commercio di farmaci veterinari, i quali, come già detto, vengono direttamente rilasciati nell'ambiente dopo il loro utilizzo e pertanto hanno un impatto ambientale più elevato [56].

L'ERA è definita come la procedura mediante la quale vengono stimati, con metodologie scientifiche, gli effetti avversi, presenti o probabili, di inquinanti o altre attività dell'uomo sull'ecosistema ed è quindi per definizione una valutazione predittiva di un rischio potenziale.

In particolare, i due parametri stimati sono la concentrazione ambientale prevista (PEC) e la concentrazione prevista a cui non si hanno effetti (PNEC). Se il loro rapporto è <1 il farmaco viene considerato sicuro dal punto di vista ambientale e non sono richieste informazioni aggiuntive. Altrimenti se il valore ottenuto è >1 , vengono effettuate ulteriori valutazioni, oppure vengono stabilite alcune misure di mitigazione da attuare durante lo stoccaggio, la somministrazione ai pazienti e lo smaltimento. In

ogni caso l'immissione in commercio non viene negata e per i farmaci già presenti sul mercato non è contemplata alcuna valutazione.

L'ERA, inoltre, viene richiesta solo in USA e UE. Non è prevista alcuna valutazione del rischio ambientale in altri stati, come Cina [57] o India [58], in cui si concentra un terzo della popolazione mondiale e in cui il settore dell'industria farmaceutica è in forte sviluppo.

Prospettive future

I farmaci non possono essere considerati come dei semplici inquinanti chimici poiché, a differenza di questi, sono stati progettati o comunque vengono utilizzati per la loro azione biologica che si esplica grazie alla loro elevata specificità per i recettori cellulari. Inoltre, data la loro fondamentale importanza per la salute umana non possono essere messe in atto le stesse misure che si realizzano per altre molecole, ad esempio il divieto di utilizzo. Tuttavia, il loro ingresso e il potenziale bioaccumulo nell'ambiente possono essere evitati in diversi modi di seguito descritti.

Miglioramento degli impianti di depurazione

L'efficacia di rimozione dei farmaci dalle acque è estremamente variabile e dipende sia dalle caratteristiche dell'impianto che dalla tipologia e complessità della molecola che dovrà essere degradata. Solo pochi farmaci sono rimossi in maniera efficace dai depuratori cosiddetti tradizionali che dispongono di soli due sistemi di depurazione, primario e secondario. L'introduzione di un ulteriore step di depurazione, detto "terziario", che comprende processi innovativi di tipo chimico, come l'ozonazione, o di tipo fisico, come le membrane microfiltranti, permetterebbe di rimuovere inquinanti persistenti e complessi come i farmaci [59]. Per quanto riguarda le acque potabili alcuni semplici procedimenti come l'ozono-ossidazione o l'adsorbimento con carbone attivato si sono dimostrati efficaci nella rimozione di farmaci [60].

Controllo dello smaltimento dei farmaci inutilizzati

I farmaci dispensati/venduti ed inutilizzati non solo costituiscono una forma di inquinamento ambientale ma rappresentano anche una perdita economica da parte del paziente e/o uno spreco di risorse del sistema sanitario che potrebbero essere meglio impiegate [61]. Si calcola che, solo negli Stati Uniti, una quantità di farmaci corrispondente ad un miliardo di dollari venga gettata, ogni anno, negli scarichi domestici [62]. Questo dato evidenzia anche una bassa compliance da parte dei pazienti che può tradirsi in un fallimento terapeutico. I farmaci dispensati/venduti e non utilizzati, inoltre, possono essere causa di abusi, automedicazioni inappropriate o esposizioni non desiderate (ad esempio ingestione accidentale). Per eliminare gli sprechi di farmaci occorre attuare delle misure preventive, come la progettazione di confezioni che contengano un numero di dosi non superiori a quelle previste dalla terapia, e promuovere delle campagne educative per incentivare, da un lato, l'aderenza terapeutica e, dall'altro, la riconsegna di medicinali inutilizzati per un eventuale riciclo o comunque per un corretto smaltimento [61].

Riducendo la quantità di farmaci dispensati/venduti ed inutilizzati non solo si ridurrà l'impatto ambientale ma si aumenterà anche la costo-efficienza del sistema sanitario.

Uso razionale dei farmaci

L'uso razionale del farmaco, secondo la definizione dell'OMS [63], consiste nel "prescrivere il medicinale appropriato al bisogno clinico del singolo paziente, nella dose adatta alle sue necessità, per un periodo di tempo adeguato e al costo più basso possibile". Una terapia appropriata deve massimizzare l'efficacia del trattamento, minimizzare i rischi, minimizzare i costi e rispettare le scelte dei pazienti [64]. I farmaci andrebbero somministrati solo se necessari e tenendo in considerazione le reazioni avverse che questi possono provocare [65]. Oltre ad essere una seria minaccia per la salute, l'uso scorretto ed eccessivo di farmaci, come detto, provoca anche sprechi inutili. I dati dell'OMS indicano che più del 50% dei farmaci viene prescritto, dispensato o venduto impropriamente. Molti farmaci sono prescritti a determinate fasce di popolazione, a dosaggi più alti rispetto a quelli necessari o addirittura sicuri [66]. Teoricamente, se si

prescrivesse a ogni individuo la dose esatta di farmaco di cui necessita per un particolare trattamento, si avrebbe, da un lato, la riduzione di effetti avversi e, dall'altro, un minor impatto ambientale. Si passerebbe così ad un uso dei farmaci sostenibile ed ecosostenibile che mira a proteggere sia gli individui che l'ambiente, i quali sono interconnessi perché lo stato di salute di uno si ripercuote su quello dell'altro.

Sviluppo di farmaci biodegradabili

Come già accennato in precedenza, la struttura chimico-fisica di un farmaco determina la sua persistenza nell'ambiente. I farmaci biodegradabili si accumulano difficilmente nell'ambiente in quanto la loro struttura viene scissa da enzimi idrolitici in molecole più piccole.

Alcuni farmaci biologici, quali ad esempio l'insulina umana ricombinante o gli anticorpi monoclonali, vengono velocemente metabolizzati e non pongono problemi di rischio ambientale, sebbene possano avere più problemi riguardanti la loro sicurezza [67].

Si dovrebbe raggiungere un approccio che minimizzi l'impatto ambientale utilizzando la chimica verde, il cosiddetto "*benign by design*" che consiste nel progettare molecole altamente biodegradabili che, al tempo stesso, provochino un numero minore di effetti avversi [68].

Nella prescrizione di un medicinale, dunque, il medico dovrebbe considerare anche il futuro impatto che esso avrà dopo l'utilizzo del paziente. Questo sta già accadendo in Svezia dove è stata introdotta "un'etichettatura ecologica" per identificare i principi attivi in funzione delle loro caratteristiche ambientali, quali la persistenza, il bioaccumulo e la tossicità [69].

Conclusioni

La presenza di farmaci nell'ambiente rappresenta un rischio potenziale per la salute umana soprattutto per determinate categorie quali anziani, donne in gravidanza, bambini e persone con determinate patologie. Gli effetti derivanti da un'esposizione cronica ad una miscela di farmaci, anche a bassissime concentrazioni, non sono noti e, attualmente sono difficilmente stimabili.

L'Ecofarmacovigilanza è una nuova disciplina il cui obiettivo dovrebbe essere non solo quello di rilevare, valutare, comprendere e prevenire gli effetti negativi legati alla presenza dei prodotti farmaceutici nell'ambiente, ma anche di promuovere una visione che tenga conto della profonda interconnessione della salute ambientale e umana.

Se si considerassero i pazienti e l'ambiente, non su due piani distinti, ma come due aspetti di un unico insieme, potrebbe emergere un sistema sanitario sostenibile con un minore impatto ambientale e il massimo beneficio per i pazienti. Infatti, ogni azione volta a proteggere o a migliorare la salute di uno dei due, ha delle conseguenze positive anche sulla salute dell'altro.

L'obiettivo finale deve essere quello di massimizzare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci e per fare ciò occorre considerare ogni fase del loro ciclo vitale: progettazione, produzione, vendita/dispensazione, uso e smaltimento. Adottando un approccio ecosostenibile non solo si ridurrà l'impatto ambientale, ma si avrà un utilizzo più efficiente delle risorse economiche in ambito sanitario, una riduzione delle spese mediche ed, infine, un miglioramento della salute pubblica e della qualità della vita.

Bibliografia

- [1] Velo GP. Why EcoPharmacovigilance? 7th ISoP Annual Meeting, Bournemouth, Dorset, UK, 21-24 October, 2007.
- [2] Murray-Smith R. Ecopharmacovigilance: a drug company perspective. 10th Annual Meeting of the International Society of Pharmacovigilance, Accra, Ghana. 4 November 2010.
- [3] The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organisation; 2002.
- [4] Holm G, Snape JR, Murray-Smith R, et al. Implementing Ecopharmacovigilance in Practice: Challenges and Potential Opportunities. *Drug Saf.* 2013; 3: (6): 533-546.
- [5] McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet.* 1961; 2: 1358.
- [6] Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature.* 2004; 427(6975): 630-633.
- [7] Swan GE, Cuthbert R, Quevedo M, et al. Toxicity of diclofenac to Gyps vultures. *Biol Lett.* 2006; 2(2): 279-282.
- [8] Daughton CG. Environmental stewardship and drugs as pollutants. *Lancet.* 2002; 360: 1035-1036.
- [9] Holm JV, Rugge K, Bjerg PL, Christensen TH. Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the groundwater downgradient of a landfill (Grinsted Denmark). *Environ. Sci. Technol.* 1995; 29: 1415-1420.

- [10] Daughton CG, Ternes TA. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change? Environ. Health Perspect. 1999; 107(Suppl. 6): 907-938.
- [11] Kümmerer K. Drugs, diagnostic agents and disinfectants in waste water and water - a review. Chemosphere 2001; 45: 957-469.
- [12] Heberer T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. Toxicol. Lett. 2002; 131: 5-17.
- [13] Benotti MJ, Trenholm RA, Vanderford BJ, et al. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environ. Sci. Technol.* 2009; 43: 597-603.
- [14] Santos LH, Araújo, AN, Fachini A, et al. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *JcHazard Mater* 2010; 175(1-3): 45-95.
- [15] Zuccato E, Chiabrando C, Castiglioni S, et al. Cocaine in surface waters: a new evidence-based tool to monitor community drug abuse. *Environ. Health* 2005; 5: 4-14.
- [16] Boleda MR, Galceran MT, Ventura FJ. Trace determination of cannabinoids and opiates in wastewater and surface waters by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 2007; 1175: 38-48.
- [17] Zuccato E, Calamari D, Natangelo M, et al. Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet* 2000; 355: 1789-1790.
- [18] Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R. Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment. *J Hazard Mater* 2005; 122: 205-209.
- [19] Kümmerer K. Pharmaceuticals in the Environment Annual Review of Environment and Resources. 2010; 35:57-75.
- [20] Larsson DG, de Pedro C, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J. Hazard. Mater.* 2007; 148: 751-755.
- [21] Barnes AJ, Smith ML, Kacinko SL, et al. Excretion of methamphetamine and amphetamine in human sweat following controlled oral methamphetamine administration. *Clin Chem* 2008; 54: 172-180.
- [22] Daughton CG, Ruhoy IS. Environmental footprint of pharmaceuticals - the significance of factors beyond direct excretion to sewers. *Environ. Toxicol. Chem.* 2009; 28(12): 2495-2521.
- [23] Ruhoy IS, Daughton CG. Types and quantities of leftover drugs entering the environment via disposal to sewage: revealed by coroner records. *Sci Total Environ* 2007; 388(1-3): 137-48.
- [24] Marquardt KA, Tharratt RS, Musallam NA. Fentanyl remaining in a transdermal system following three days of continuous use. *Ann Pharmacother.* 1995; 29(10): 969-971.
- [25] Joss A, Zabczynski S, Gobel A, et al. Biological degradation of pharmaceuticals in municipal wastewater treatment: proposing a classification scheme. *Water Res* 2006; 40(8): 1686-1696.
- [26] Taylor D, Senac T. Human pharmaceutical products in the environment - the "problem" in perspective. *Chemosphere.* 2014; 115: 95-99.
- [27] Malchi T, Maor Y, Tadmor G, et al. Irrigation of root vegetables with treated wastewater: evaluating uptake of pharmaceuticals and the associated human health risks. *Environmental Science & Technology.* 2014; 48(16): 9325-9333.
- [28] www.epa.gov/ppcp
- [29] Nash JP, Kime DE, Van der Ven LT, et al. Long-Term Exposure to Environmental Concentrations of the Pharmaceutical Ethynylestradiol Causes Reproductive Failure in Fish. *Environ Health Perspect.* 2004; 112(17): 1725-1733.
- [30] Purdom CE, Hardiman PA, Bye VJ, et al. Oestrogenic effects of effluent from sewage treatment works. *Chem Ecol.* 1994; 8: 275-285.
- [31] Kidd AK, Blanchfield PJ, Mills KH, et al. Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Environ Sci Technol.* 2015; 49(5): 3136-44.
- [32] Fossi MC, Casini S, Marsili L et al. Evaluation of ecotoxicological effects of endocrine disrupters during a four-year survey of the Mediterranean population of swordfish (*Xiphias gladius*). *Marine Environmental Research.* 2004; 58: 425-429.
- [33] Sárria MP, Soares J, Vieira MN, et al. Rapid-behaviour responses as a reliable indicator of estrogenic chemical toxicity in zebrafish juveniles. *Chemosphere.* 2011; 85(10): 1543-1547.
- [34] Weinberger J, Klaper R. Environmental concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine impact specific behaviours involved in reproduction, feeding and predator avoidance in the fish *Pimephales promelas* (fathead minnow). *Aquat Toxicol.* 2014; 151: 77-83.
- [35] WHO, Pharmaceuticals in Drinking-water. http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/pharmaceuticals_20110601.pdf
- [36] Daughton CG, Ruhoy IS. The Afterlife of Drugs and the Role of PharmEcovigilance. *Drug Safety* December. 2008; 31(12): 1069-1082.
- [37] Daughton CG. Pharmaceutical ingredients in drinking water: overview of occurrence and significance of human exposure. In: *Contaminants of Emerging Concern in the Environment: Ecological and Human Health Considerations.* Halden RU Ed. ACS Symposium Series 1048, American Chemical Society, Washington, DC, USA 2010; 9-68.
- [38] Collier AC. Pharmaceutical contaminants in potable water: concerns for pregnant women and children. *EcoHealth J.* 2007; 4(2): 164-171.
- [39] Kuehn BM. Traces of drugs found in drinking water: health effects unknown, safer disposal urged. *JAMA* 2008; 299(17): 2011-2013.
- [40] Kümmerer K, Pharmaceuticals in the Environment. *Annual Review of Environment and Resources* 2010; 35:57-75
- [41] Cromwell GL. Why and how antibiotics are used in swine production. *Anim Biotechnol.* 2002; 13(1): 7-27.
- [42] Kümmerer K. Antibiotics in the environment - a review - part II. *Chemosphere* 2009; 75: 435-441.
- [43] Kim S, Aga DS. Potential ecological and human health impacts of antibiotics and antibiotic-resistant bacteria from wastewater treatment plants. *J. Toxicol. Environ. Health B* 2007; 10:559-573.
- [44] Allwood M, Stanley A, Wright P. *The Cytotoxics Handbook.* Radcliffe Medical Press, 2002.
- [45] Bouraoui S, Brahem A, Tabka F, et al. Assessment of chromosomal aberrations, micronuclei and proliferation rate index in peripheral lymphocytes from Tunisian nurses handling cytotoxic drugs. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2011; 31: 250-257.
- [46] Stewart BW, Wild CP. *World Cancer Report 2014.* IARC Non Serial Publication WHO Press, 2014.
- [47] Besse JP, Latour JF, Garric J. Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs? *Environ. Int.* 2012; 39: 73-86.
- [48] <http://www.pharmas-eu.net/>
- [49] <http://www.cytothreat.eu/>
- [50] Cargouët M, Perdiz D, Mouatassim-Souali A, et al. Assessment of river contamination by estrogenic compounds in Paris area (France). *Science of The Total Environment.* 2004; 324(1-3): 55-66.
- [51] Thorpe KL, Cummings RI, Hutchinson TH et al. Relative potencies and combination effects of steroidal estrogens in fish. *Environ Sci Technol.* 2003; 37(6): 1142-1149.
- [52] Vrooman LA, Oatley JM, Griswold JE, et al. Estrogenic Exposure Alters the Spermatogonial Stem Cells in the Developing Testis, Permanently Reducing Crossover Levels in the Adult. *PLoS Genetics.* 2015; 11(1): 1004949.

- [53] Winneke G, Ranft U, Wittsiepe J, et al. Behavioral Sexual Dimorphism in School-Age Children and Early Developmental Exposure to Dioxins and PCBs: A Follow-Up Study of the Duisburg Cohort. *Environmental Health Perspectives*. 2014; 122: 292-298.
- [54] Carvalho RN, Ceriani L, Ippolito A, Lettieri T. Development of the first Watch List under the Environmental Quality Standards Directive. Directive 2008/105/EC, as amended by Directive 2013/39/EU, in the field of water policy.
- [55] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC50_0003978.pdf
- [56] www.epa.gov/risk/guidelines-ecological-risk-assessment
- [57] Medhi B, Sewal RK. Ecopharmacovigilance: An issue urgently to be addressed. *Indian Journal of Pharmacology*. 2012; 44(5): 547-549.
- [58] Wang J, Hu X. Ecopharmacovigilance: Current state, challenges, and opportunities in China. *Indian Journal of Pharmacology*. 2014; 46(1): 13-17.
- [59] Huber MM, Canonica S, Park GY, et al. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes. *Environ Sci Technol*. 2003; 37(5): 1016-24.
- [60] Ternes TA, Meisenheimer M, McDowell D et al. Removal of Pharmaceuticals during drinking water treatment *Environ Sci Technol*. 2002; 36: 3855-3863.
- [61] Daughton CG, Ruhoy IS. Green pharmacy and pharmEcovigilance: prescribing and the planet. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011; 4(2): 211-32.
- [62] Strom S. Old Pills Finding New Medicine Cabinets. *The New York Times*, 18 May 2005.
- [63] World Health Organization, Geneva. The rational Use of Drug.
- [64] Casula M, Tragni E, Catapano AL. La prescrizione razionale. *Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale*.
- [65] Velo G, Moretti U. Ecopharmacovigilance for better health. *Drug Saf*. 2010; 33(11): 963-968.
- [66] Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. High-value health care - a sustainable proposition. *N Engl J Med*. 2013; 360: 1163-1164.
- [67] Kühler TC, Andersson M, Carlin G, et al. Do biological medicinal products pose a risk to the environment? : a current view on ecopharmacovigilance. *Drug Saf*. 2009; 32(11): 995-1000.
- [68] Anastas PT, Farris CA. *Benign by design: alternative synthetic design for pollution prevention- 1994* - ACS Publications.
- [69] Wennmalm Å, Gunnarsson B. Pharmaceutical management through environmental product labeling in Sweden. *Environ*. 2009; 35(5): 775-777.