

# Inquinamento da farmaci: le evidenze (parte I)

**Ettore Zuccato**  
**Sara Castiglioni**  
**Roberto Fanelli**  
**Renzo Bagnati**

Dipartimento Ambiente e Salute,  
IRFMN Milano  
zuccato@marionegri.it

## ABSTRACT

### Contamination by pharmaceuticals: the evidences

*Environmental contamination by pharmaceuticals is an emerging issue. The scientific literature suggests that pharmaceuticals are widespread contaminants, entering the environment from a myriad of scattered points. Once administered, pharmaceuticals can be excreted unmetabolised with the urine or stool and patients (in case of drugs for human use) or animals (veterinary drugs) are therefore considered the main sources of contamination. Pharmaceuticals can be prioritised according to environmental loads, predicted by multiplying sales figures by the metabolism rate. Several priority pharmaceuticals can be commonly measured in waste and surface water. Pharmaceuticals are present at very low concentrations in the aqueous environment, but active ingredients are designed to stimulate a response in humans and animals at low doses with a very specific target, making the implications for human health and the environment a matter of concern. Recent laboratory studies suggest that pharmaceutical principles, taken in combinations and concentrations close to those detected in the environment in Italy, may have ecotoxicological effects.*

► **Key words.** Drug | environment | waste water | surface water | sewage treatment plant | ecotoxicology | analysis.

## RIASSUNTO

L'inquinamento da farmaci è un problema ambientale emergente. La letteratura scientifica indica che i farmaci possono essere considerati degli inquinanti ambientali ubiquitari, che contaminano l'ambiente attraverso una miriade di fonti di inquinamento diffuse. Una volta somministrati, molti farmaci non sono metabolizzati e possono essere escreti come tali con le urine o le feci. I pazienti, nel caso dei farmaci per uso umano o gli animali, per i farmaci veterinari, sono quindi considerati la principale fonte di inquinamento. Mediante il calcolo dei carichi ambientali teorici, ottenuti moltiplicando i quantitativi venduti di ogni farmaco per la sua percentuale di metabolizzazione, è possibile identificare una serie di farmaci «prioritari» per l'ambiente, che sono in genere sempre trovati nelle acque di scarico e di fiumi e laghi. In queste acque i farmaci sono presenti in concentrazioni relativamente basse ma sempre preoccupanti, trattandosi di sostanze attive specificamente diseguate per suscitare risposte nell'uomo e nell'animale alle

## ARGOMENTO

basse concentrazioni. Infatti, studi recenti di laboratorio hanno dimostrato che miscele di farmaci, in composizioni e concentrazioni simili a quelle effettivamente riscontrate nell'ambiente in Italia, possono avere effetti ecotossicologici.

► **Parole chiave.** Farmaci | ambiente | acque di scarico | acque di superficie | depuratori | ecotossicologia | analisi.

## INTRODUZIONE

Che i farmaci, come tutti gli altri prodotti chimici fabbricati dall'uomo, possano essere anche degli inquinanti ambientali non dovrebbe essere una sorpresa per nessuno. Sappiamo infatti che ogni anno vengono vendute nel mondo decine di migliaia di tonnellate di farmaci per uso umano o veterinario ed è noto che molti di questi medicinali venduti non siano in realtà utilizzati ma vengano gettati, spesso nella spazzatura, contribuendo così a contaminare il terreno e le acque, in altre parole l'ambiente.

Lo smaltimento improprio «casalingo» contribuisce all'inquinamento ambientale, come contribuiscono gli scarichi dell'industria e come contribuisce lo smaltimento illegale, di cui talvolta si legge sui giornali (misteriosi bidoni abbandonati in discariche improvvisate o sul greto dei torrenti). La fonte principale di inquinamento, nel caso dei farmaci, non è però questa ma è una fonte insospettabile: l'ammalato<sup>1,2</sup>.

L'inquinamento da farmaci non può essere infatti considerato un inquinamento convenzionale, di matrice industriale, o legato alle attività produttive, ma un inquinamento diffuso a cui ciascuno di noi più o meno inconsapevolmente contribuisce. Molti farmaci che prendiamo, dopo aver svolto la loro azione nel nostro corpo, vengono escreti assieme alle urine o alle feci come tali, senza essere metabolizzati, oppure come metaboliti attivi. Assieme alle acque fognarie raggiungono i grandi depuratori urbani (quando ci sono), che sono costruiti per degradare sostanze chimiche molto semplici, non i farmaci<sup>3</sup>. La loro diffusione nell'ambiente acquatico avviene quindi senza ostacoli. I principi attivi non vengono rimossi o distrutti dai depuratori e si riversano in fiumi e laghi, fino al mare, contribuendo ad un inquinamento diffuso<sup>1-3</sup>.

Molti farmaci non sono metabolizzati o lo sono solo in minima parte nel corpo umano. Quando assumiamo uno di questi medicinali, tanto ne prendiamo tanto ne viene eliminato e, ai fini dell'inquinamento ambientale, è come se lo gettassimo direttamente nelle fognature. È stato calcolato che più del 70-80% dell'inquinamento da farmaci abbia questa origine, mentre tutte le altre fonti, inquinamento industriale, smaltimento improprio, smaltimento illegale, contribuiscano per il restante 20-30%.

In questo modo, tonnellate di sostanze attive, come antibiotici, antineoplastici, estrogeni ecc. si riversano ogni anno nelle acque, contribuendo ad un inquinamento diffuso.

Una volta nell'ambiente, il farmaco, a seconda delle sue caratteristiche chimico-fisiche, viene degradato, oppure può persistere a lungo, accumulandosi. Farmaci come eritromicina, ciclofosfamide, naproxene, sulfametossazolo, sulfasalazina hanno una vita media nell'ambiente superiore ad 1 anno<sup>4,5</sup>. Altri, come l'acido clofibrico, il principale metabolita del clofibrato,

*Ad inquinare non è tanto il farmaco quanto l'ammalato, il paziente...*

*I grandi depuratori – se ci sono – degradano sostanze chimiche semplici, non i farmaci.*

*L'acido clofibrico ha una persistenza ambientale media di circa 21 anni!*

un farmaco utilizzato un tempo come ipolipemizzante, ha una persistenza ambientale media di circa 21 anni. Questo spiega come mai continui ad essere presente in fiumi e laghi di molti paesi in cui non è più usato<sup>6</sup>.

Nonostante queste sostanze si possano accumulare, le loro concentrazioni sono molto basse. Si parla al massimo di milligrammi/metro cubo di acqua<sup>1</sup>. Non dobbiamo però dimenticare che stiamo parlando di molecole estremamente attive. Inoltre, tutte queste sostanze sono introdotte in modo continuo e costante nell'ambiente. Ciò conferisce anche alle sostanze maggiormente degradabili una sorta di persistenza continua, dovuta a un ciclo infinito di rimpiazzo, ed espone gli organismi acquatici a un contatto cronico, che si prolunga per tutta la loro vita.

### QUALI E QUANTI FARMACI

Il riconoscimento di questa nuova problematica ambientale ha dato il via ad una serie di studi per stabilire quanto il problema è diffuso, quali le sue dimensioni e quali le possibili implicazioni per l'ambiente e la salute umana.

I primi studi hanno seguito una logica casuale. Venivano raccolti campioni di acque e si provava con varie metodiche a vedere «quel che si trovava», cercando di pescare a caso molecole nell'ambito delle mille potenzialmente presenti<sup>7,8</sup>. In seguito si sono diffuse ricerche più mirate, ricercando farmaci selezionati, quelli ritenuti più rilevanti in base a calcoli probabilistici che combinavano dati sui volumi di vendita o di prescrizione, dati di metabolismo, e tempi di persistenza ambientale delle sostanze<sup>9,10</sup>.

La tabella I riporta ad esempio una lista di farmaci selezionata nell'an-

*L'inquinamento da farmaci è diffuso, di natura antropogenetica e correlato alla presenza umana.*

**Tabella I.** Prescrizioni e carichi ambientali teorici di farmaci in Italia nel 2001. I carichi ambientali teorici sono ottenuti correggendo le prescrizioni per la percentuale di escrezione metabolica della sostanza in forma immodificata<sup>9</sup>.

Farmaci	Prescrizioni (ton. sostanza attiva/anno)	Escrezione in forma parentale (%)	Carichi ambientali teorici (ton./anno)
Amoxicillina	209,58	60	125,75
Atenololo	22,07	90	19,86
Idroclorotiazide	14,66	95	13,93
Ranitidina	26,67	40	10,67
Claritromicina	33,87	25	8,47
Ceftriaxone	8,47	70	5,93
Furosemide	6,40	90	5,76
Bezafibrato	7,60	50	3,80
Ciprofloxacina	14,82	20	2,96
Enalapril	4,91	30	1,47
Spiramicina	5,11	20	1,02
Omeprazolo	3,34	20	0,67
Eritromicina	3,92	10	0,39

no 2000 mediante un approccio fondato sul calcolo dei «carichi ambientali teorici» basato sui dati di vendita in Italia<sup>9</sup>. Una volta identificati i farmaci «prioritari» venivano poi messi a punto i metodi analitici per la loro misurazione, mediante tecniche altamente specifiche e sensibili, come l'HPLC-MS-MS (cromatografia liquida abbinata alla spettrometria di massa), cercando conferma della loro presenza e misurando le concentrazioni nelle acque, prima nei depuratori urbani, e successivamente nelle acque superficiali riceventi di canali, torrenti, fiumi e laghi.

Con questi metodi sono stati condotti vari studi, prima nel nord Europa, poi in vari paesi del mondo, che confermano che l'inquinamento da farmaci è un inquinamento diffuso, di natura antropogenica, strettamente correlato alla presenza umana<sup>1,2</sup>. I farmaci più comunemente presenti nell'ambiente sono in genere quelli maggiormente usati in quantitativi elevati, ma con molte eccezioni. Vi sono farmaci utilizzati in notevoli quantità che non si ritrovano nell'ambiente perché rapidamente degradati (per esempio amoxicillina), ve ne sono altri, usati in minori quantitativi, che si ritrovano in concentrazioni elevate perché estremamente persistenti (per esempio, carbamazepina, acido clofibrico). La tabella II riporta una lista dei principali farmaci che si ritrovano nelle acque di fiumi e laghi in Europa<sup>1</sup>.

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

Le ricerche si sono allargate anche ad altre aree del territorio italiano e ovunque i risultati confermano la presenza di farmaci nell'ambiente acquatico<sup>11,12</sup>. Nel confronto su scala europea quello che cambia è solo il tipo di sostanza: nel nord Europa, ad esempio, si riscontra una maggiore presenza di sedativi e antidepressivi, nel sud di antibiotici<sup>1</sup>. Analoghi anche i risultati oltreoceano. Negli Stati Uniti, dove recentemente si è conclusa un'intensa campagna di monitoraggio condotta dall'U.S. Geological Survey durata 3 anni, l'80% dei corsi d'acqua analizzati ha rivelato la presenza di farmaci (soprattutto ormoni e antibiotici) ma anche saponi, profumi, nicotina, caffeina<sup>13</sup>.

Una nota a parte meritano i farmaci veterinari. L'utilizzo veterinario di alcune classi di farmaci, in particolare gli antibiotici, è considerato quantitativamente simile a quello che si verifica in medicina umana (figura 1)<sup>14</sup>. In alcuni casi si ritrovano farmaci in concentrazioni tanto elevate, molte volte superiori alle concentrazioni attese, da sospettare l'utilizzo di quantitativi illegali di tali farmaci in veterinaria, per scopi ausiliari (come promotori di crescita). È il caso ad esempio di salbutamolo e lincomicina, che si ritrovano in concentrazioni altrimenti inspiegabili nelle acque del Fiume Po in aree caratterizzate da una ricca attività zootecnica, come quelle delle province di Piacenza e Cremona<sup>11</sup>.

*Nelle acque lombarde sono stati trovati – tra gli altri – antibiotici, antitumorali, antinfiammatori.*

*Nelle acque del nord Europa si riscontra una maggiore presenza di sedativi e antidepressivi; nel Sud di antibiotici.*

*Ai farmaci per uso umano si sommano anche i farmaci veterinari.*

**Tabella II.** I principali farmaci che si ritrovano nelle acque di fiumi e laghi in Europa<sup>1</sup>.

Penicilline	Amoxicillina
Tetracicline	Tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina
Chinoloni	Ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, enrofloxacina
Macrolidi-lincosamidi	Claritromicina, eritromicina, deidro-eritromicina, lincomicina, spiramicina, roxitromicina
Sulfonamidi	Sulfametozazolo, sulfadimetoxina, sulfametazina, sulfatiazolo
Anti-infiammatori, analgesici	Ibuprofene, paracetamolo, ASA, diclofenac, 4-aminoantipirina, aminofenazone, codeina, fenoprofene, idrocortone, indometacina, ketoprofene, acido mefenamico, naproxene, fenazone, propifenazone
Cardiovascolari	Atenololo, metoprololo, propranololo, betaxololo, bisoprololo, nadololo, sotalolo, enalapril, enalaprilat, nifedipina, diltiazem
Ipolipemizzanti	Bezafibrato, acido clofibrico, gemfibrozil, acido fenofibrico
Diuretici	Furosemide, idroclorotiazide
Antidiabetici	Glibenclamide, metformina, clorpropamide
Gastrointestinali	Omeprazolo, ranitidina, cimetidina,
Farmaci per il SNC	Carbamazepina, primidone, diazepam, fluoxetina, pentobarbital, fensuximide
Broncodilatatori	Salbutamolo, terbutalina, clenbuterolo, fenoterolo
Estrogeni, ormoni	Etinilestradiolo, mestranol
Antitumorali	Ciclofosfamide, ifosfamide
Farmaci veterinari	Oleandomicina, oxitetraciclina, tilmicosina, tilosina, cloramfenicolo
Vari	Trimetoprim, feneturide, pentoxifillina
Mezzi di contrasto	Diatrizoato, loexolo, lopamidolo, lomeprolo, acido iotalamico, acido ioxitalamico, acido amidotrizoico, complessi organici del gadolinio

### I RISCHI PER L'AMBIENTE E PER L'UOMO

I farmaci, oltre ad esercitare effetti benefici, possono produrre effetti avversi sull'uomo e sull'ambiente. Le concentrazioni riscontrate (alcuni mg/metro cubo di acqua) sono molto inferiori a quelle in grado di esercitare effetti tossici «acuti». Per l'uomo il rischio legato all'assunzione di acqua potabile contaminata è molto improbabile: calcolando un'assunzione di 2 litri di acqua contaminata da farmaci al giorno per 70 anni, si rimane sempre al di sotto di una singola dose terapeutica<sup>5</sup>. Ma non va sottovalutata l'esposizione continuata nel tempo, tramite l'acqua e la catena alimentare. Rimangono quindi da accertare i possibili effetti avversi derivanti dall'esposizione cronica, ad esempio le allergie, oppure l'antibiotico-resistenza. Lo sviluppo nell'ambiente di ceppi batterici patogeni resistenti ai più comuni antibiotici potrebbe infatti essere una via attraverso cui l'antibiotico-resistenza si diffonde<sup>15</sup>.

Più provate le implicazioni ambientali, che riguardano in particolare i farmaci ad azione ormonale, che hanno quindi effetti sul sistema endocri-

*È improbabile il rischio legato all'assunzione di acqua potabile contaminata; più provate le implicazioni ambientali.*

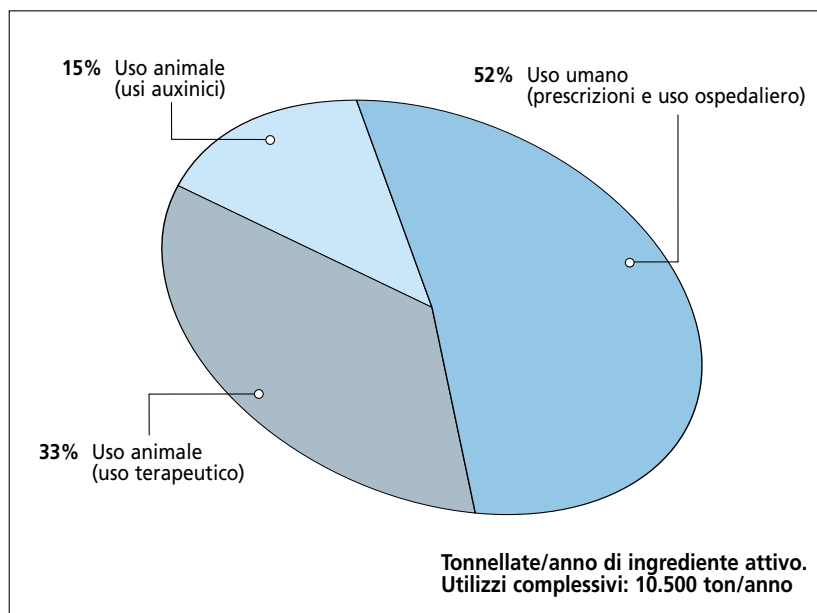
## ARGOMENTO

**Tabella III.** Alcuni dati quantitativi di farmaci nelle acque di fiume (Po, Adda, Lambro) e potabili (Varese, Lodi, Milano) in Italia<sup>2</sup>.

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

- inferiore a 0,01 microgrammi/litro
- tra 0,01 e 0,1 microgrammi/litro
- tra 0,1 e 1 microgrammi/litro.

**Figura 1.** Confronto tra consumi annuali di antibiotici per uso veterinario e umano. Stime nella Unione Europea + Svizzera nel 1997<sup>14</sup>.



no, ossia i cosiddetti *endocrine disruptors*. Diminuzione della qualità dello sperma, alterazione nel comportamento sessuale e ritardo nella maturazione di rane e pesci sono alcuni degli esempi riportati in letteratura<sup>16</sup>. Altre classi di farmaci interessati agli effetti ambientali sono gli antibiotici, in grado di modificare i batteri del terreno con le loro azioni di tipo selettivo, e i farmaci antitumorali, che sono spesso potenti agenti citostatici o citolitici. In particolare, occorre considerare che gli organismi acquatici vengono esposti, per tutta la loro esistenza, a complesse miscele di farmaci e di numerosi altri agenti chimici presenti nelle acque. Molte di queste sostanze hanno attività additiva o sinergica e il loro effetto sui bersagli può venire quindi notevolmente potenziato. Un recente studio in laboratorio ha mostrato che una miscela di farmaci alle concentrazioni effettivamente ritrovate nell'ambiente acquatico di alcune zone dell'Italia è in grado di esercitare, su cellule umane e di zebra fish in coltura, importanti effetti tossici sulla proliferazione cellulare, effetti significativamente superiori a quelli esercitati dai singoli farmaci<sup>17</sup>. **R&P**

## BIBLIOGRAFIA

1. Heberer T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceuticals residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol Lett* 2002; 131: 5-17.
2. Zuccato E, Calamari D, Natangelo M, Fanelli R. Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet* 2000; 355: 1789-90.
3. Castiglioni S, Bagnati R, Fanelli R, Pomati F, Calamari D, Zuccato E. Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. *Environ Sci Technol* 2006; 40: 357-63.
4. Halling-Sorensen B, Nielsen SN, Lanzky PF, Ingerslev F, Lutzhoft HC, Jorgensen SE. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment. *Chemosphere* 1998; 36: 357-93.
5. Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R, Bagnati R, Reitano G, Calamari D. Risk related to the discharge of pharmaceuticals in the environment: further research is needed. In: Kummerer K, ed. *Pharmaceuticals in the environment*. 2nd edition. Berlin: Springer-Verlag, 2004.
6. Buser HR, Muller MD. Occurrence of the pharmaceutical drug clofibric acid and the herbicide mecoprop in various Swiss lakes and in the North Sea. *Environ Sci Technol* 1998; 32: 188-92.
7. Ternes TA. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Wat Res* 1998; 32: 3245-60.
8. Hirsch R, Ternes T, Haberer K, Kratz KL. Occurrence of antibiotics in the aquatic environments. *Sci Total Environ* 1999; 225: 109-18.
9. Castiglioni S, Fanelli R, Calamari D, Bagnati R, Zuccato E. Methodological approaches for studying pharmaceuticals in the environment by comparing predicted and measured concentrations in River Po, Italy. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004; 39: 25-32.
10. Erickson BE. Analyzing the ignored environmental contaminants. *Environ Sci Technol* 2002; 36: 140A-145A.
11. Calamari D, Zuccato E, Castiglioni S, Bagnati R, Fanelli R. Strategic survey of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in northern Italy. *Environ Sci Technol* 2003; 37: 1241-8.
12. Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R, et al. Pharmaceuticals in the environment in Italy: causes, occurrence, effects and control. *A Review. ESPR* 2006; 13: 15-21.
13. Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, et al. Pharmaceuticals, hormones and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environ Sci Technol* 2002; 36: 1202-11.
14. Boatman M. Survey of antimicrobial usage in animal health in the European Union. Fedesa, July 1998.
15. Kummerer K. Resistance in the environment. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 311-20.
16. Jobling S, Williams R, Johnson A, et al. Predicted exposures to steroid estrogens in U.K. rivers correlate with widespread sexual disruption in wild fish populations. *Environ Health Perspect* 2006; 114 (Suppl. 1): 32-9.
17. Pomati F, Castiglioni S, Zuccato E, Fanelli R, Rossetti C, Calamari D. Effects of environmental contamination by therapeutic drugs on human embryonic cells. *Environ Sci Technol* 2006; 40: 2442-7.