

Vitalia Murgia · Agostino Di Ciaula · Roberto Romizi

POSITION PAPER di ISDE

Farmaci e prodotti per la cura della persona: contaminanti di interesse emergente



Quest'opera è stata realizzata dall'Associazione Medici per l'Ambiente, ISDE, a cura di Vitalia Murgia, Agostino Di Ciaula, Roberto Romizi.

Copyright © 2024 ISDE NEWS.
Supplemento Editoriale. Prima edizione (Novembre 2024).

ISDE Italia detiene ogni diritto dell'opera in maniera esclusiva. Nessuna parte di questo testo può essere riprodotta senza il preventivo assenso di ISDE.



Vitalia Murgia · Agostino Di Ciaula · Roberto Romizi

POSITION PAPER di ISDE

Farmaci e prodotti per la cura della persona: contaminanti di interesse emergente



Sommario

Introduzione	7
Quali sostanze rientrano nella definizione di PPCP	11
Fonti di dispersione dei PPCP nell'ambiente	12
Efficienza del trattamento dei reflui	15
La dimensione dei consumi: i farmaci	18
La dimensione dei consumi: le sostanze per la cura delle persone	22
Triclosan	22
Parabeni	22
Dolcificanti artificiali	24
Presenza dei PPCP nell'ambiente in Italia	25
Presenza dei PPCP nell'ambiente nel mondo	32
Dolcificanti artificiali	36
Parabeni	41
Bioaccumulo dei PPCP nel biota	46
Effetti negativi della presenza dei PPCP sul biota	50
Azione su specie non target: i danni sugli animali	51
Effetti dei PPCP su chi vive negli ecosistemi acquatici	52
Effetti sugli uccelli	66
Perdita di biodiversità microbica	67
Effetti dei PPCP sui vegetali	69
Impatti sull'uomo	71
I possibili effetti sulla salute umana	71

Resistenza agli antibiotici	72
Azioni di interferenza endocrina	73
Ecotossicità dei farmaci e regolamento REACH	75
Valutazione del rischio dovuto alla presenza di farmaci nell'ambiente	81
Come si può ridurre l'impronta ambientale dei trattamenti farmacologici	87
Green Pharmacy	88
Green Chemistry	89
Ecofarmacovigilanza	90
FarmacoEcocinetica degli API	90
Responsabilità a livello di sistema	91
Prevenzione: uso ecocompatibile dei farmaci	93
Limitare l'impronta ambientale legata alla prescrizione medica e al consiglio in farmacia	93
Strumenti per scegliere farmaci meno rischiosi per l'ambiente	94
Responsabilità dei pazienti	95
Educazione del paziente	96
Attività di ISDE Italia dedicate alla limitazione del fenomeno dell'inquinamento da PPCP	98
Conclusioni	101
Bibliografia	103

Introduzione

I contaminanti di “interesse emergente” sono un ampio gruppo di composti chimici che possono potenzialmente portare a diversi problemi ambientali. Si tratta di sostanze chimiche che attualmente non sono regolamentate (non sottoposte a un monitoraggio di routine e/o a un regime di controllo delle emissioni), ma che potrebbero essere sotto esame per una futura regolamentazione [1]. La parola “emergente” non deve far pensare a sostanze chimiche di nuova concezione. Si tratta in gran parte di sostanze utilizzate da anni e talvolta riscontrate da tempo nelle matrici ambientali, delle quali si è iniziato ad indagare il possibile impatto sull’ambiente soprattutto nell’ultimo decennio.

L’insieme di “prodotti farmaceutici” (pharmaceuticals) e di “prodotti per la cura della persona” (PPCP) sono stati riconosciuti negli ultimi decenni come contaminanti di “preoccupazione emergente” a causa della loro persistente presenza negli ambienti acquatici. La prima “P” della sigla fa riferimento ai farmaci, cioè agli *active pharmaceutical ingredient* (API), principi attivi dotati di azione farmacologica, mentre la parte “PCP” indica i prodotti per la cura della persona in cui vengono inclusi tra gli altri, conservanti, battericidi/disinfettanti, repellenti

per insetti, fragranze e filtri solari ultravioletti (UV), emulsionanti, additivi, e molto altro. La United States Environmental Protection Agency (US EPA) definisce i PPCP come “qualsiasi prodotto utilizzato dalle persone per motivi di salute personale o di igiene o estetiche o utilizzato dall’industria agroalimentare per migliorare la crescita o la salute del bestiame” [2]. Questa definizione comprende migliaia di sostanze chimiche in cui si ritrovano ingredienti farmaceutici attivi (API) e altri composti ampiamente utilizzati nel settore farmaceutico o degli alimenti, come dolcificanti artificiali [3,4,5] conservanti [6,7] e anche additivi, aromi, coloranti, presenti in farmaci, cosmetici, prodotti per l’igiene personale.

Anche a causa di limitazioni analitiche e per la necessità di ingenti risorse umane ed economiche, non è ancora stata documentata la presenza nell’ambiente di molti dei PPCP. Inoltre, usualmente non vengono ricercati i metaboliti delle varie sostanze. Ciò può avere causato la sottostima del numero effettivo dei PPCP presenti nei diversi comparti ambientali. Da un ridotto elenco di 133 studi contenenti dati sui PPCP ricavati da campioni reali, sono stati identificati 580 composti unici in diverse matrici [8].

Molti PPCP sono biodegradabili e si disperdono rapidamente nell’ambiente, ma il loro uso estensivo e universale ne determina una pseudo-persistenza negli ambienti acquatici con gravi impatti ecologici sugli organismi che vi vivono, ponendo così anche un rischio di pressione selettiva che può contribuire a ridurre la biodiversità. La preoccupazione per il rilevamento dei PPCP nell’ambiente deriva dalla loro presenza ubiquitaria in specchi d’acqua, terreni, biota. PPCP sono stati identificati e confermati come inquinanti rilevanti anche nell’ambiente

artico, e la loro presenza è segnalata in diversi comparti ambientali [9].

Anche quando i PPCP possono essere parzialmente metabolizzati o biodegradati, i loro metaboliti escreti possono diventare inquinanti secondari ed essere ulteriormente modificati nei corpi idrici riceventi. Un aspetto molto preoccupante è legato al fatto che i farmaci o i loro metaboliti possono esplicare attività biologiche rilevanti anche a bassissime concentrazioni (es. interferenti endocrini) e che spesso sono dotati di tossicità intrinseca (es. i farmaci oncologici), a questo si aggiunge il fatto che il comportamento ambientale dei farmaci e dei loro metaboliti è in gran parte sconosciuto. Ci sono prove che l'incorporazione di sostanze farmacologiche negli organismi e negli ecosistemi mette a rischio la diversità genetica, la biodiversità delle specie e la biodiversità delle comunità. I PPCP possono diventare dannosi per la salute umana e animale perché i loro residui tendono ad accumularsi negli organismi e ad entrare nella catena alimentare.

Le concentrazioni dei residui di PPCP nelle matrici ambientali e nella catena alimentare sono di solito basse (da ng/L a $\mu\text{g/L}$, più elevate negli scarichi ospedalieri). Nonostante questo, tali sostanze possono avere gravi effetti negativi sulla salute perché generano molteplici effetti biologici anche a basse concentrazioni (soprattutto nei soggetti più vulnerabili, come l'età pediatrica) e per la tendenza al bio-accumulo. Inoltre, per molte di queste sostanze non sono stati ancora compiutamente indagati gli effetti dell'esposizione umana a lungo termine, soprattutto nel caso di esposizione a miscele complesse di più sostanze (l'evenienza più comune) [10].

I PPCP possono alterare il metabolismo cellulare, lo sviluppo

e la fisiologia di diversi organismi unicellulari o multicellulari. La loro presenza è stata identificata in microrganismi, piante, invertebrati e vertebrati, in diversi habitat e regioni del mondo.

La crescente contaminazione mondiale dei sistemi di acqua dolce con migliaia di composti chimici industriali e naturali è uno dei principali problemi ambientali che l'umanità deve affrontare.

Per salvaguardare la salute degli ecosistemi occorre dunque ridurre velocemente l'immissione dei PPCP nell'ambiente attraverso numerosi interventi combinati che riguardano tutto il ciclo di vita dei PPCP. Interventi che andranno messi in atto da istituzioni, industrie, allevatori, professionisti della salute (medici, farmacisti e veterinari) e persone comuni. Medici, farmacisti e veterinari, in particolare quelli che si prendono cura degli animali da compagnia, sono gli interlocutori diretti delle persone per quanto riguarda il corretto uso dei farmaci e possono fare molto, ciascuno nel proprio campo di azione, per limitare la diffusione dei PPCP nell'ambiente. Per poter intervenire efficacemente è necessario però che i professionisti della salute ne conoscano almeno gli aspetti fondamentali e comprendano quali possano essere i percorsi virtuosi da mettere in atto per ridurre l'intensità dell'inquinamento e limitare i danni al biota e alla salute umana.

Obiettivo di questo documento è dunque quello di proporre a tali categorie professionali una sintesi delle principali conoscenze disponibili in tema di contaminazione da PPCP e indicazioni su possibili soluzioni.

Quali sostanze rientrano nella definizione di PPCP

I PPCP sono classificati in due categorie principali in base ai loro usi:

- a) farmaci, utilizzati principalmente per diagnosticare, prevenire o trattare la malattia di esseri umani e animali e fitofarmaci;
- b) prodotti per la cura della persona (PCP). Questa categoria include varie sostanze chimiche che hanno funzione di conservazione del prodotto, miglioramento della sua palatabilità (gusto, consistenza, profumo, etc.) o della sua applicabilità, il tutto finalizzato a fornire prodotti più duraturi e più apprezzabili, per rendere la vita maggiormente confortevole [11].

Molti prodotti per la cura della persona sono progettati per migliorare l'aspetto e l'igiene individuale. Per questo motivo vengono utilizzati quotidianamente nelle routine di cura personale e includono una vasta gamma di prodotti come saponi, cosmetici per il viso, profumi, dentifrici, creme solari, lozioni, tinture per capelli e altri. In tutto il mondo, un adulto utilizza in media nove PCP al giorno [12].

Fonti di dispersione dei PPCP nell'ambiente

I PPCP vengono rilasciati nell'ambiente da più fonti. La fonte primaria sembra essere il loro uso.

Le modalità con cui queste sostanze si diffondono nell'ambiente possono variare a seconda che vengano usate per il trattamento dell'uomo o degli animali. I PPCP, una volta assunti dagli umani per via orale, possono essere assorbiti dall'organismo, essere metabolizzati ed escreti in forma invariata o come metaboliti e scaricati nelle fognature.

Tra il 30 e il 90% della dose somministrata per via orale viene generalmente escreto come principio attivo nelle urine di animali e umani [13].

Le attività ospedaliere sono state identificate come fonte rilevante di PPCP attraverso gli effluenti, a causa dell'elevato utilizzo di farmaci (anche quelli che non sono tipicamente dispensati nelle farmacie di comunità) e altre sostanze chimiche, delle grandi quantità di acqua consumate in queste strutture e delle attività svolte (assistenza, diagnostica, laboratorio, ricerca) [14].

I PPCP applicati sulla cute a scopo terapeutico, igienico o cosmetico vengono rilasciati quando ci si lava e veicolati ancora una volta verso le fognature. PPCP sono presenti anche nei

Ciclo di vita del farmaco e fattori che influenzano il rilascio nell'ambiente



Figura 1. Ciclo di vita dei farmaci e possibili vie di rilascio nell'ambiente.

reflui dei processi di acquacoltura e allevamento, nelle acque reflue residenziali e industriali, dei centri di bellezza o parrucchieri, etc. Possono arrivare nell'ambiente anche per processi di dilavamento, lisciviazione da discariche, o per immissione accidentale e intenzionale di acque reflue non trattate [15].

I farmaci veterinari vengono rilasciati nell'ambiente direttamente (utilizzo in acquacoltura e trattamento di animali da pascolo), o indirettamente, durante l'applicazione sul suolo di letame e liquami provenienti da allevamenti, principalmente con finalità di fertilizzazione.

I medicinali possono anche entrare direttamente nell'ambiente attraverso le eccedenze dei mangimi, in particolare nel caso dell'acquacoltura.

I PPCP, inoltre, sono immessi nell'ambiente dai siti di produzione industriale [16].

La concentrazione di PPCP negli effluenti degli impianti di trattamento delle acque reflue di aziende farmaceutiche è generalmente compresa da centinaia di $\mu\text{g/L}$ a mg/L , mentre negli effluenti municipali che trattano le acque reflue domestiche è normalmente nell'ordine dei ng/L [17].

Tutti i PPCP hanno strutture chimiche complesse e la maggior parte di essi si ritrovano in combinazioni di diverse sostanze chimiche attive in prodotti commerciali ampiamente disponibili.

Per le combinazioni di sostanze, l'unica fonte rintracciabile per il loro rilascio sono gli impianti di produzione. Una volta che lasciano il polo produttivo e raggiungono il mercato al dettaglio, i percorsi verso l'esposizione ambientale delle varie sostanze diventano molto diffusi e ciò rende difficile tracciarli e analizzarli [18].

Dal punto di vista della diffusione ambientale e della loro persistenza, i passaggi chiave nel ciclo di vita di un farmaco sono la progettazione, la sintesi, l'autorizzazione all'immissione in commercio, la produzione, la prescrizione, la vendita e la gestione dei rifiuti.

L'immagine 1 mostra il ciclo di vita dei farmaci e le possibili vie di rilascio nell'ambiente.

Dall'analisi dei fattori che possono influenzare la dispersione dei PPCP nell'ambiente emerge con evidenza il ruolo della loro biodegradabilità e cioè della necessità di percorsi di progettazione e sintesi maggiormente ecologici e sostenibili. Ciò allo scopo che le molecole farmacologiche e le altre sostanze chimiche presenti nei prodotti, dopo l'escrezione o l'eliminazione con i lavaggi si degradino facilmente, non siano in grado di promuovere bioaccumulo e siano meno tossiche per gli organismi

acquatici, dunque senza caratteristiche di “persistenza” [15]. L’elevata persistenza di una sostanza implica la possibilità di un’esposizione ambientale e umana di lunga durata, difficile da controllare e risolvere. Cousins et al. [19], sostengono che la persistenza chimica è un fattore intrinseco di rischio indipendentemente dalla tossicità della molecola stessa e sottolineano la necessità che le normative vigenti vengano opportunamente riviste ai fini di un’adeguata tutela ambientale e umana dalle sostanze chimiche con elevata persistenza ambientale.

Prima di addentrarci in un’analisi più approfondita di alcuni aspetti dell’impatto attuale della contaminazione da PPCP riteniamo opportuno analizzare quale sia l’efficienza dei sistemi di depurazione dei reflui contenenti PPCP.

Efficienza del trattamento dei reflui

Il trattamento delle acque reflue può in parte eliminare o rimuovere i residui di medicinali ma quantità più o meno rilevanti sono comunque rintracciabili negli effluenti, nella superficie ricevente e nelle acque sotterranee. Inoltre, nonostante il notevole miglioramento nella gestione delle acque reflue, si stima che l’80% delle acque reflue prodotte a livello mondiale venga scaricato direttamente nell’ambiente senza alcun trattamento [8]. Sfortunatamente i PPCP non vengono rimossi completamente e in modo coerente durante i processi di trattamento delle acque reflue [20]. In questo gioca un ruolo rilevante la “mobilità” della molecola chimica. La “mobilità” è la caratteristica di una molecola che le conferisce la capacità di non essere trattenuta da barriere naturali (come suolo, sedimento e sostanza organica in sospensione) o antropiche (come fanghi attivi e adsorbenti, es. GAC). Essa è il fattore chiave per la diffusione della molecola

dallo scarico alle fonti idriche naturali, utilizzate anche come fonti di acque potabili [21].

Concentrazioni residue di PPCP sono state ancora riscontrate nell'acqua dopo diverse fasi di trattamento, il che implica che alcuni composti sono resistenti alla degradazione. In uno studio [22] in cui è stata studiata la presenza di 156 contaminanti chimici organici nelle acque reflue provenienti da 90 impianti di trattamento delle acque reflue in tutta Europa, sono stati rintracciati 125 composti, rilevati almeno una volta, e circa 45 composti che sono stati rilevati con una frequenza dell'80-100%. Uno studio della durata di un anno su un impianto di trattamento dell'acqua potabile urbana, che interessava 30 PPCP di cui alcuni con attività di interferenza endocrina (24 prodotti farmaceutici, 1 erbicida e 5 prodotti per la cura personale), ha rilevato che l'efficienza di rimozione media per il totale delle sostanze è stata del 76%-18%. Essa variava notevolmente tra i diversi composti. Eritromicina, bisfenolo-A, trimetoprim, triclosan e un ritardante di fiamma il tris(2-cloroetil)-fosfato (TCEP) sono risultati essere i più difficili da rimuovere, con una rimozione media <60% delle loro concentrazioni originali. Gli autori hanno constatato che le prestazioni dei processi unitari nella rimozione di tracce di PPCP ed EDC potrebbero variare in modo significativo nel tempo [23].

La quantità di residui dopo il trattamento delle acque reflue dipende dalla composizione del medicinale, dal processo di trattamento delle acque e dalle concentrazioni iniziali nell'influenza. Ad esempio, l'ibuprofene, che è presente in quantità significative nelle acque reflue, è ridotto dal 60 al 96% dal trattamento, mentre i tassi di rimozione di carbamazepina sono molto più bassi. Carbamazepina, caffeina, diclofenac e sulfame-

tossazolo rappresentano i composti rilevati più frequentemente nelle acque reflue trattate [8].

La rimozione dei microinquinanti organici da parte degli impianti di trattamento delle acque reflue (WWTP) può variare tra lo 0% e il 100%, con una rimozione totale media del 60%–70%. Di conseguenza, negli effluenti dell'impianto di depurazione sono presenti concentrazioni significative di prodotti farmaceutici che finiranno nelle acque superficiali e, quindi, nelle fonti per la produzione di acqua potabile [24].

Le discariche cui vengono recapitati farmaci rilasciano percolati contenenti concentrazioni simili o addirittura superiori a quelle che si riscontrano nelle acque reflue in ingresso agli impianti di depurazione [13].

Insomma, né i metodi convenzionali di trattamento delle acque né la resilienza naturale dei corpi idrici possono rimuovere completamente e in modo coerente queste molecole complesse, che sono frequentemente rilevate nelle falde acquifere sotterranee e superficiali e nelle acque potabili [18].

Da ciò che si è detto si desume chiaramente che per proteggere le fonti idriche dalla contaminazione da PPCP la priorità dovrà essere rappresentata dallo sviluppo di servizi di approvvigionamento idrico più performanti [25].

La dimensione dei consumi: i farmaci

Il consumo di farmaci è considerato il principale contribuente alle emissioni di medicinali nell'ambiente, in particolare attraverso le escrezioni con urine e feci e l'inadeguato smaltimento di medicinali scaduti/inutilizzati. Particolare attenzione dovrà dunque essere rivolta, a monte, alla riduzione dei consumi di farmaci, in quanto, a valle, il monitoraggio e il controllo dell'immissione nell'ambiente dei prodotti farmaceutici è difficile e le tecniche di trattamento delle acque reflue non sono sempre efficienti [26].

La spesa globale per i farmaci, utilizzando i prezzi di listino, è aumentata del 35% negli ultimi cinque anni e si prevede che aumenterà del 38% entro il 2028 [27].

I medicinali sono un elemento importante della pratica medica di cui non possono essere disconosciuti gli effetti benefici sulla salute umana e veterinaria. Hanno certamente contribuito agli importanti progressi compiuti dalla medicina negli ultimi 70 anni ma, secondo la World Health Organization [28], stime mondiali farebbero intendere che la metà di tutti i medicinali sono prescritti, dispensati o venduti in modo inappropriato e che la metà di tutti i pazienti non li assume come dovrebbe. Una delle fonti più importanti di dispersione di farmaci nell'ambien-

te è il loro uso in ambito umano. Le modalità con cui i farmaci si diffondono nell'ambiente possono variare a seconda che essi vengano usati per il trattamento dell'uomo o degli animali. La recente legislazione di farmacovigilanza nell'UE riconosce che l'inquinamento delle acque e dei suoli con residui farmaceutici è una questione ambientale emergente [29]. La dimensione globale del mercato degli ingredienti farmaceutici attivi è stata valutata a 222,4 miliardi di dollari nel 2022 e si prevede che si espanderà a un tasso di crescita annuale composto (CAGR) del 5,90% dal 2023 al 2030. La crescita può essere attribuita ai progressi nella progettazione e produzione di ingredienti farmaceutici attivi (API) e alla crescente prevalenza di malattie croniche, come le malattie metaboliche, cardiovascolari e il cancro [30].

Il numero totale degli API riportati in letteratura varia in maniera rilevante a seconda delle fonti e dei singoli paesi. Weber et al. nel 2014 [31], riferivano che sono circa 4.000 gli API somministrati in tutto il mondo presenti in medicinali soggetti a prescrizione medica, farmaci da banco e farmaci veterinari. Questi comprendono una varietà di sostanze chimiche sintetiche prodotte da aziende farmaceutiche sia nel mondo industrializzato sia in quello in via di sviluppo a un ritmo di 100.000 tonnellate all'anno. Circa 600 di questi 4.000 API si ritrovano ampiamente diffusi in habitat terrestri e acquatici su scala globale (Reyes et al. 2021) [8].

Burns et al. nel 2018 [32] riportano che gli API registrati per l'uso in UK sono circa 2000. L'assunzione di farmaci è un evento quotidiano per la maggior parte delle persone. Purtroppo, si prevede che il carico farmaceutico nell'ambiente aumenterà per diversi motivi. Innanzitutto, la produzione, il consumo e

lo scarico di API nell'ambiente acquatico sono in costante aumento. Poiché la popolazione occidentale sta invecchiando, si prevede che in futuro l'uso di farmaci aumenterà. Se un uomo di 20-24 anni assume in media 56 dosi giornaliere definite, gli uomini di età superiore ai 60 anni necessitano di 649 dosi giornaliere definite, quasi dodici volte tanto [33].

Quindi, con l'aumentare del numero di persone anziane, aumenterà l'uso estensivo dei farmaci, e molte persone assumeranno numerosi farmaci contemporaneamente. Oltre a questo, si sta progressivamente riducendo l'età media di insorgenza di patologie croniche non-comunicabili, che sempre più frequentemente iniziano già in età pediatrica. Questo implica, tra le conseguenze principali, un periodo più lungo di medicalizzazione della popolazione durante l'intero arco di vita, con l'allargamento progressivo del divario tra durata di vita (longevità) e durata di vita in buona salute.

Inoltre, i cambiamenti climatici e l'inquinamento atmosferico causano l'esacerbazione di malattie esistenti e l'incremento sia delle malattie non trasmissibili (ad es. malattie cardiovascolari, metaboliche e neuro-psichiatriche) che di numerose infezioni. Infezioni respiratorie, malattie trasmesse dall'acqua, da vettori, dagli alimenti e dalle sostanze tossiche diventano più comuni con l'intensificarsi del cambiamento climatico e, di conseguenza, generano un maggiore consumo di farmaci [34].

Inoltre, con l'aumento del tenore di vita e con l'aumento dell'accessibilità dei farmaci, il loro utilizzo aumenterà in tutto il mondo, specialmente nelle economie in rapida crescita [35].

Il consumo di medicinali varia notevolmente da paese a paese, ma nel 2008 veniva segnalata una media di 15 grammi di API pro capite all'anno a livello globale e il consumo annuo

mondiale di API era stimato in almeno 100.000 tonnellate [36] I valori approssimati del consumo di diclofenac nel 2015 erano superiori alle 2.400 tonnellate all'anno globalmente e alle 660 tonnellate in Europa. Diverse centinaia di tonnellate rimangono nei rifiuti umani e solo una piccola parte - circa il 7% - viene filtrata dagli impianti di trattamento [37]. Il settore veterinario incide, anche se meno di quello umano, nel consumo di farmaci e in particolare di antibiotici. Il rapporto del 2017 dell'EMA (*European Medicinal Agency*), a proposito delle vendite di farmaci veterinari di 31 paesi europei, riporta che le vendite complessive ammontano a 6.703 tonnellate di principio attivo. Di queste, 68,6 tonnellate sono di compresse (utilizzate principalmente negli animali da compagnia) e 6.634,4 tonnellate di tutte le altre forme farmaceutiche (utilizzate principalmente negli animali da produzione alimentare) [38].

Sulla base del tipo di farmaco, il segmento dei farmaci prescrivibili era la quota maggiore del mercato nel 2022 (79,31%). Il segmento OTC crescerà al ritmo più rapido nel periodo di previsione a causa della crescente consapevolezza dell'automedicazione e della facilità di disponibilità di acquisto dei prodotti attraverso le farmacie online [39].

La dimensione dei consumi: le sostanze per la cura delle persone

In questo paragrafo si farà cenno, a titolo esemplificativo, solo ad alcune delle sostanze chimiche inserite frequentemente nella formulazione di farmaci, peraltro presenti diffusamente anche in prodotti per la cura della persona, e in certi casi anche in alimenti e bevande.

Triclosan

Il triclosan è un disinfettante, conservante o antisettico ampiamente utilizzato nell'assistenza sanitaria, nella zootecnia e nei prodotti per la cura della persona. Viene inserito nei cosmetici come conservante [40]. Secondo un'analisi di mercato, in Asia la produzione totale è di circa 3.200 tonnellate all'anno, mentre la produzione nell'UE nel 2015 è stata di 850 tonnellate. La maggior parte del triclosan prodotto nell'UE viene utilizzato per la produzione nell'UE stessa, e l'importazione da paesi al di fuori dell'UE è modesta [41].

Parabeni

Parabeni è il nome dato a un gruppo di esteri dell'acido p-idrossibenzoico (PHBA). Il gruppo comprende tra gli altri: metilparaben, etilparaben, propilparaben, isopropilparaben,

butilparaben, isobutilparaben e benzilparaben. Per le loro proprietà antimicrobiche, frenano la crescita di germi e funghi e promuovono la durata di conservazione del prodotto, sono ampiamente utilizzati come conservanti nei prodotti cosmetici e anche nel settore farmaceutico per preservare i medicinali da processi di contaminazione. La dimensione globale del mercato dei parabeni è stata valutata a 91,1 milioni di dollari nel 2021 e si prevede che raggiungerà i 164,8 milioni di dollari entro il 2031, crescendo a un tasso di crescita annuale composto (CAGR) del 6,2% dal 2022 al 2031 [42].

Nelle formulazioni farmaceutiche orali, in genere vengono usate combinazioni di metilparaben e propilparaben con concentrazioni generalmente comprese tra 0,015 e 0,2% per metilparaben e tra 0,02% e 0,06% per propilparaben. Altri parabeni sono utilizzati anche nei prodotti farmaceutici in misura minore, come etilparaben e butilparaben. Quest'ultimo è utilizzato prevalentemente nelle formulazioni farmaceutiche destinate all'uso topico [43].

Vengono utilizzati anche in oltre 22.000 cosmetici come conservanti a concentrazioni fino allo 0,8% (miscele di parabeni) o fino allo 0,4% (parabeni singoli).

Le stime del settore sull'uso quotidiano di prodotti cosmetici che possono contenere parabeni pare siano di 17,76 g per gli adulti e 378 mg per i neonati [44]. È vietato l'uso nei prodotti cosmetici di altri cinque parabeni: isopropilparaben, isobutilparaben, fenilparaben, benzilparaben e pentilparaben (cfr. regolamento UE n. 358/2014 della Commissione) a causa della mancanza di dati necessari per la rivalutazione della loro sicurezza.

Dolcificanti artificiali

I principali tipi di dolcificanti sintetici sono l'aspartame, l'acesulfame k (ACE-k), la saccarina (SAC), il sucralosio (SUC), il neotame, l'aspartame (ASP), e altri. Il mercato/consumo dei dolcificanti artificiali è di notevole importanza. Il consumo globale di dolcificanti artificiali è superiore a 159.000 tonnellate. La Cina è attualmente il paese leader che consuma la maggior parte degli AS (32%), seguita da Asia/Oceania (23%), Stati Uniti (23%), Europa (12%) e Africa (7%). Si prevede che il mercato globale dei dolcificanti artificiali crescerà da 46,23 miliardi di dollari nel 2021 a fino a 65,95 miliardi di dollari nel 2026 a un tasso di crescita annuale composto (CAGR) del 7,2% [45].

Il consumo globale di dolcificanti artificiali è superiore a 159.000 tonnellate. I più utilizzati sono: l'aspartame (ASP), 18,5 mila tonnellate, seguito da saccarina (SAC) 9,7 mila tonnellate, da acesulfame (ACEk) 6,8 mila tonnellate e sucralosio (SUC) 3,3 mila tonnellate.

Presenza dei PPCP nell'ambiente in Italia

Si è scelto di riportare solo una selezione dei numerosi studi che valutano la presenza di PPCP nei compartimenti idrici italiani. Nell'insieme essi lasciano sospettare che in Italia, come in tanti altri paesi del mondo, la contaminazione delle acque da PPCP sia onnipresente e interessa fiumi, laghi, acqua potabile e fauna selvatica.

Residui di vari tipi di medicinali (ormoni, antitumorali, antidepressivi, antibiotici, ecc.) sono stati rilevati in vari compartimenti ambientali, come acque superficiali, sotterranee, acqua potabile, suolo, aria e biota in tutto il mondo. Questa diffusione ambientale planetaria fa temere che le concentrazioni di medicinali già presenti nell'ambiente seppur minime (nelle acque, tipicamente a livelli di nanogrammi o microgrammi per litro), possano costituire un rischio per il biota o per l'uomo [46]. Le concentrazioni più elevate si possono trovare nelle acque dolci vicine alle metropoli e nelle aree densamente popolate, in particolare (ma non solo) nei paesi in via di sviluppo.

Analisi di scenari futuri suggeriscono che il miglioramento tecnologico dei metodi per il trattamento delle acque da solo non risolverà il problema. Pertanto, dovrebbero essere attuate strategie di riduzione dei consumi. Inoltre è sempre più chiaro

che alcuni medicinali, in particolare antiparassitari, antimicotici, antibiotici e (xeno) estrogeni, comportano rischi ambientali in specifiche condizioni di esposizione.

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, altri, come l'acido clofibrico, il principale metabolita del clofibrato ha una persistenza ambientale media di 21 anni [47]. Una delle prime campagne di monitoraggio sulla presenza di farmaci nell'ambiente è stata condotta in Italia. Nelle acque lombarde e nei sedimenti dei fiumi Po, Lambro e Adda, oltre che negli acquedotti di Varese e Lodi, come risulta da una research letter su Lancet [48], vennero trovati antibiotici, antitumorali, antinfiammatori, diuretici, antipertensivi, e inoltre bezafibrato, ranitidina, spiramicina. La presenza di farmaci nelle acque è stata confermata anche in altre aree del territorio italiano e in Europa con differenze riguardanti solo il tipo di sostanza: nel Nord Europa, ad esempio, si riscontra una maggiore presenza di sedativi e anti-depressivi, nel Sud di antibiotici [49]. Uno studio ha analizzato campioni prelevati dal fiume Tevere, da due laghi del Lazio (Bracciano e Vico) e dagli effluenti trattati immessi nel fiume Tevere da WWTP per determinare la presenza di alcuni composti farmaceutici: ibuprofene, fenoprofene, ketoprofene, naprossene, diclofenac e salicilico acido (un derivato deacetilato dell'acido acetilsalicilico). Le concentrazioni dei farmaci nei campioni da impianti di depurazione delle acque reflue erano di varie entità e variavano da valori non rilevabili fino a 12 e 95 $\mu\text{g L}^{-1}$ rispettivamente per l'acido salicilico e l'ibuprofene.

La maggior parte dei campioni analizzati era compresa tra 20 e 200 ng L⁻¹. [50].

Castiglioni et al. (2006) [51] nel 2004 hanno valutato in sei impianti di trattamento delle acque reflue (STP), la presenza e i carichi e i tassi di rimozione (RR) di diverse categorie terapeutiche, come antibiotici, farmaci antinfiammatori, cardiovascolari, diuretici, gastrointestinali e farmaci per il controllo dei valori lipidici. I carichi totali variavano da 1,5 a 4,5 g/giorno/1000 abitanti negli affluenti e da 1,0 a 3,0 g/giorno/1000 abitanti negli effluenti. A partire da questi valori gli autori hanno stimato che la quantità totale di tali farmaci scaricati nell'ambiente in Italia sia compresa tra 60 e 180 kg/giorno.

Per indagare la presenza di 11 sulfamidici nelle acque superficiali, municipali e minerali, sono stati analizzati campioni di fiumi abruzzesi e laziali (Liri, Treste, Trigno, Tevere) e cinque campioni di laghi abruzzesi, umbri e laziali (Scanno, Sinizzo, Campotosto, Trasimeno, Bolsena). Tre campioni fluviali su quattro sono risultati positivi ai sulfamidici, in particolare il campione "Tevere", raccolto nel centro della città di Roma e in prossimità di un ospedale. Sulfamidici sono stati rilevati anche in acque minerali di quattro diverse marche acquistate nei supermercati romani [52].

Nel 2010 sono stati misurati nelle acque reflue di alcuni impianti di depurazione e nei fiumi in Italia, diversi antibiotici scelti in base al loro carico ambientale teorico. I macrolidi, in particolare claritromicina e spiramicina, e i chinoloni, in particolare ciprofloxacina e l-floxacina/ofloxacina, erano gli antibiotici più abbondanti trovati nelle acque reflue non trattate. Ogni anno, in media 115-237 g degli antibiotici ricercati per ogni 1000 abitanti, vengono scaricati dagli impianti di

trattamento delle acque reflue delle città di Milano, Como e Varese. Sulla base di questi carichi è stato stimato che ogni anno in Italia vengano scaricate in ambiente acquoso 7-14 tonnellate di principi attivi [53].

Una valutazione del rischio ambientale, eseguita sull'effluente di un ospedale e sull'affluente e l'effluente dell'impianto di trattamento, ha rivelato un rischio elevato per 9 farmaci negli effluenti dell'ospedale e per 4 delle 9 sostanze nell'affluente e nell'effluente dell'impianto di trattamento: Gli antibiotici sono i composti più critici in termini di contributo e potenziale rischio ambientale per l'ospedale [54].

Il naprossene, un farmaco antinfiammatorio non steroideo e il gemfibrozil, un fibrato utilizzato come regolatore dei lipidi, sono stati trovati in diverse acque superficiali naturali dell'UE e italiane, compreso il fiume Tevere (Roma). La presenza di gemfibrozil è la diretta conseguenza della sua persistenza (DT50 > 70 giorni). Il naprossene è un farmaco più degradabile con una DT50 di 27 giorni; perciò, non può essere considerato intrinsecamente persistente. Ma, come molti altri PPCP, essendo continuamente introdotto nell'ecosistema acquatico, diventa un composto pseudo-persistente, tanto che nei campioni di fiume analizzati è stato trovato in una concentrazione maggiore rispetto al gemfibrozil [55].

Nel bacino del fiume Lambro, una delle aree più urbanizzate e industrializzate d'Italia, è stata valutata la presenza di diverse classi di contaminanti emergenti (> 80 molecole selezionate tra farmaceutici, prodotti per la cura della persona, disinfettanti, ecc.). Quasi tutti i contaminanti emergenti erano ubiquitari nelle acque reflue non trattate, a concentrazioni fino all'ordine dei $\mu\text{g/L}$, suggerendo un elevato impatto antropico in quest'area. Le

sostanze più resistenti durante i diversi processi di trattamento delle acque reflue sono state i prodotti farmaceutici e per la cura della persona. I livelli di alcuni farmaci erano molto più alti del previsto nel fiume Lambro a sud di Milano, area in cui sono presenti diversi allevamenti di animali [56].

Uno studio ha indagato la presenza di molteplici classi di contaminanti emergenti, tra cui farmaceutici e prodotti per la cura della persona, in 21 pozzi della rete idropotabile di Milano, nell'area più abitata e industrializzata d'Italia. Il contaminante emergente più comunemente rilevato è stato la carbamazepina tra i prodotti farmaceutici, le sostanze perfluorate, i prodotti per la cura della persona e i marcatori antropogenici (caffeine, nicotina e cotinina), come in altri paesi. In generale, le concentrazioni nell'acqua potabile erano nell'intervallo molto basso di ng/L, quindi i ricercatori hanno affermato che possono comportare solo rischi trascurabili per la salute umana. Tuttavia, hanno anche specificato che nel calcolare i potenziali rischi per l'uomo hanno applicato un approccio tossicologico tradizionale assumendo che gli effetti siano proporzionali alle dosi o alle concentrazioni di esposizione e che questo approccio, in particolare quando si indaga sul rischio di sostanze chimiche che alterano il sistema endocrino, potrebbe portare a una sottostima degli effetti a bassi livelli di esposizione [57].

Nella Laguna di Venezia è stata condotta una ricerca per valutare l'esposizione della fauna selvatica ad alcuni principi attivi farmaceutici. Distefano et al. [58] hanno ricercato la presenza di antinfiammatori non steroidei (FANS) e di antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e inibitori della ricaptazione della noradrenalina (SNRI) su uccelli selvatici.

Sono stati studiati i pulli non volanti di beccapesci (*Thalasseus sandvicensis*) e gabbiani corallini (*Ichthyaeetus melanocephalus*) perché essi dipendono totalmente dai genitori per l'alimentazione. Gli esemplari adulti di questi uccelli procurano il cibo per la prole in un'area di alcuni chilometri quadrati intorno alle colonie di nidificazione. Di conseguenza, i contaminanti presenti nei pulcini risultano totalmente attribuibili alla contaminazione locale dell'area di nidificazione. Nelle piume sono stati rilevati farmaci antidepressivi e FANS. Il diclofenac era l'ingrediente attivo più rilevato a livelli compresi tra 3,6 e 56,0 ng g⁻¹ in entrambe le specie. Gli autori affermano che: *“il principio attivo che solleva la principale preoccupazione per l'ecosistema e il benessere degli uccelli acquatici è il diclofenac a causa della sua elevata prevalenza, delle concentrazioni rilevate nelle piume e della sua documentata tossicità nei confronti di alcuni uccelli”*.

È stata condotta una campagna di monitoraggio mensile, da aprile a dicembre 2020, per rilevare la presenza di farmaci utilizzati per il trattamento del COVID-19 in tre impianti di depurazione delle acque reflue, della regione Lombardia, dove è stato rilevato il primo cluster europeo di casi di SARS-CoV-2. I risultati mostrano che le tendenze temporali di alcuni farmaci anti-COVID-19 erano positivamente correlate con quelle dei casi e dei decessi da COVID-19. I carichi più elevati di idrossiclorochina, azitromicina e ciprofloxacina sono stati misurati nell'impianto che riceveva le acque reflue da un ospedale specializzato nel trattamento di pazienti affetti da COVID-19. Lo studio dei carichi di emissione dei tre WWTP ha evidenziato le

concentrazioni impressionanti di alcuni farmaci noti per essere utilizzati durante la prima ondata (azitromicina e paracetamolo) oltre alla ciprofloxacina, un antibiotico fluorochinolonico mai raccomandato per il COVID-19 [59]. Questo studio sottolinea l'importanza di una maggiore appropriatezza nella prescrizione dei farmaci.

Presenza dei PPCP nell'ambiente nel mondo

Il numero di articoli che riporta la presenza di farmaci o sostanze per la cura della persona a livello globale è elevato. In questo capitolo vengono riportati solo i dati di alcuni lavori e review recenti che danno un quadro sintetico ma chiaro della condizione mondiale ed Europea attuale. Una volta nell'ambiente, il farmaco, a seconda delle sue caratteristiche chimico-fisiche, viene degradato, oppure può persistere a lungo, accumulandosi.

Lo studio più ampio e recente a livello globale è quello di Wilkinson et al. (2022) [60]. Si tratta di uno studio su scala globale dell'inquinamento da API che ha riguardato 258 fiumi del mondo, e i cui risultati rappresentano l'influenza ambientale di 471,4 milioni di persone in 137 regioni geografiche. I campioni, ottenuti da 1.052 località in 104 paesi (che rappresentano tutti i continenti e 36 paesi non studiati in precedenza per la contaminazione da API), sono analizzati per 61 API. Le più alte concentrazioni cumulative di API sono state osservate nell'Africa sub-sahariana, nell'Asia meridionale e nel Sud America. I siti più contaminati si trovavano in paesi a reddito medio-basso ed erano associati ad aree con scarse infrastrutture per la gestione delle acque reflue e dei rifiuti e

produzione farmaceutica. Le API più frequentemente rilevate sono state carbamazepina, metformina e caffeina (un composto derivante anche dall'uso nello stile di vita), che sono state rilevate in oltre la metà dei siti monitorati. Nel 25,7% dei siti di campionamento, le concentrazioni di almeno un API erano superiori alle concentrazioni considerate sicure per gli organismi acquatici o che destano preoccupazione in termini di selezione per la resistenza antimicrobica. Il grande valore di questo studio è che ha reso possibile quantificare la portata del problema da una prospettiva globale perché è stato impiegato un metodo analitico e di campionamento sensibile e convalidato a livello internazionale utilizzato in un solo laboratorio di ricerca, consentendo un vero confronto dei dati sull'esposizione farmaceutica su scala globale.

Lo studio conferma che l'inquinamento farmaceutico rappresenta una minaccia globale per la salute ambientale e umana, nonché per il conseguimento degli Obiettivi di sviluppo sostenibile delle Nazioni Unite. Le più basse concentrazioni di API sono state ritrovate in zone aventi influenza antropica limitata, scarso utilizzo della medicina moderna, infrastrutture sofisticate per il trattamento delle acque reflue, o elevate portate fluviali con una grande componente di diluizione.

Una revisione della letteratura pubblicata sino al 2021 [61] ha identificato 271 studi che esaminano la presenza di PPCP nelle acque, nei sedimenti e nel biota dei laghi di tutto il mondo. È stata descritta la presenza di PPCP in 260 laghi distribuiti in 44 paesi diversi. In Europa, i PPCP sono presenti in 95 laghi distribuiti in 18 paesi diversi, la maggior parte di questi laghi si trova in Germania, Svezia e Svizzera. I farmaci più frequentemente rilevati nelle acque lacustri sono: sulfametossazolo,

caffaina, carbamazepina, ibuprofene, naprossene. Nei sedimenti lacustri sono stati riscontrati: caffeina, ciprofloxacina, sulfadiazina, sulfametossazolo e 17β -estradiolo; e nel biota: ofloxacina, sulfametossazolo e 17β -estradiolo. L'ofloxacina ha la maggiore frequenza di presenza contemporanea nelle acque, nei sedimenti e nel biota dello stesso lago. I fluorochinoloni sono il gruppo di antibiotici di cui sono state segnalate le più alte concentrazioni nelle acque dei laghi.

La frequenza dei PPCP in Europa era stata già descritta da uno studio del 2010 che ha analizzato gli effluenti di 90 impianti di trattamento delle acque reflue (WWTP) europei per ricercare 156 contaminanti chimici organici polari. Le sostanze che avevano i livelli di concentrazione mediana più elevati nelle acque reflue erano i dolcificanti artificiali acesulfame e sucralosio, i benzotriazoli (inibitori della corrosione), diversi ritardanti di fiamma e plastificanti e vari composti farmaceutici come carbamazepina, tramadolo, telmisartan, venlafaxina, irbesartan, fluconazolo, oxazepam, fexofenadina, diclofenac, citalopram [22].

Gli antibiotici vengono continuamente scaricati nell'ambiente acquatico, dove possono essere trovati nell'intervallo di ng/L - $\mu\text{g/L}$.

Uno studio che ha indagato la presenza in ambiente di 40 PPCP ha riscontrato che le categorie con la maggiore percentuale di ritrovamento di PPCP erano proprio gli antibiotici con il 27,5%, seguiti dagli antinfiammatori e dagli antimicotici con il 15%. I composti con la più alta concentrazione riportata erano ibuprofene, caffeina, paracetamolo, nicotina e 4-aminoantipirina [62].

Il destino e il trasporto dei PPCP nei suoli e nelle acque sot-

terranee sono fortemente influenzati dalla forza di interazione tra i PPCP e i componenti del suolo, che sono determinati dalle proprietà fisico-chimiche dei PPCP (ad es. struttura molecolare, idrofobicità, polarità, polarizzabilità e configurazione spaziale) e l'ambiente circostante, come il tipo di suolo, pH del suolo, ioni coesistenti e materia organica del suolo [63].

Anche i microbi e le piante del suolo influiscono sul destino dei PPCP. La degradazione dei PPCP è principalmente causata dall'attività microbica, con i microbi aerobici più efficaci dei microbi anaerobici. I tassi di degradazione dei PPCP sono influenzati dalla consistenza del suolo, dallo stato aerobico del suolo e dalle proprietà dei PPCP stessi [64]. I residui di antibiotici hanno un'influenza significativa sul microbioma nel suolo, che può non solo influenzare l'attività, la composizione e la funzione del microbioma del suolo, ma anche promuovere la formazione e lo sviluppo della resistenza della comunità microbica e accelerare la trasmissione dei relativi geni di antimicrobico-resistenza [65].

La situazione non è più tranquilla sul versante delle sostanze per la cura delle persone. I risultati di uno studio [66] che, nel corso di due campagne di monitoraggio, ha analizzato la frequenza di presenza di 220 contaminanti emergenti appartenenti a diverse classi (dolcificanti artificiali, prodotti per la cura della persona, composti correlati a caffè e tabacco e prodotti chimici industriali) nelle acque reflue di un ospedale greco attestano che 16 dei composti target erano presenti nel 100% dei campioni. In pratica, i composti: acesulfame, acido ciclamico, saccarina, metilparabene, propilparabene, caffeina, teobromina, nicotina, cotinina, idrossicotinina, benzododecinio, lauril dietanolamide, N,N-dimetildodecilamina, N,N-dimetiltetra-

decilammina, N-metildodecilammina e trietilcitrato sono stati rilevati in tutti gli i campioni delle acque reflue ospedaliere. Tra questi, i dolcificanti artificiali erano i contaminanti emergenti maggiormente presenti in percentuali comprese tra il 39,6% e il 55,1%. Lo studio conferma che gli ospedali sono una fonte significativa di emissione in ambiente non solo di farmaci ma anche di altri gruppi di inquinanti emergenti, come dolcificanti artificiali, parabeni e stimolanti.

Dolcificanti artificiali

I dolcificanti artificiali sono stati frequentemente rilevati negli ambienti acquatici di tutto il mondo negli ultimi anni. Ciò è dovuto principalmente al loro elevato consumo, alla solubilità in acqua e alla persistenza ambientale. Per esempio, Il sucralosio presenta un'elevata stabilità e persistenza con un'emivita di diversi anni [67].

Queste sostanze sono state rilevate negli affluenti e negli effluenti degli impianti di depurazione in Svizzera, Svezia, Stati Uniti, Germania, Grecia, Canada, Cina, Singapore, Vietnam e Filippine [68]. In uno studio di rilevazione della presenza nelle acque condotto di dolcificanti artificiali in Australia, nel 2016 sono stati rilevati ciclamato, aspartame, acesulfame, sucralosio e saccarina in più del 90% dei campioni di acque reflue raccolti durante la settimana del censimento. Neotame e neoesperidina diidrocalcione non sono stati rilevati in nessuno di questi campioni. I carichi di massa giornalieri pro capite ponderati per la popolazione per i singoli dolcificanti artificiali variavano da $0,12 \pm 0,14$ mg d⁻¹p⁻¹ (aspartame) a $6,9 \pm 2,8$ mg d⁻¹p⁻¹ (acesulfame). Utilizzando i dati degli impianti di depurazione che ricevono acque reflue da oltre la metà della popolazione au-

straliana, è stato stimato che ogni giorno in Australia vengono consumati circa 1004 kg di dolcificanti artificiali (ciclamato, aspartame, acesulfame, sucralosio e saccarina). Si stima che 142 kg vengano successivamente scaricati nell'ambiente acquatico, ciò rappresenta il 14% di quanto è stato consumato [68].

Naik et al. 2021 [3] riportano che acesulfame k, saccarina, sucralosio e ciclamato sono gli additivi/dolcificanti alimentari più rilevati nei suoli e nelle acque sotterranee. Gli autori studiando gli input stimati nell'ambiente da parte di agricoltura, famiglie, degrado e lisciviazione nelle acque sotterranee hanno fatto rilevare che una notevole concentrazione di saccarina può finire nei suoli attraverso il liquame. La saccarina, che si trova nel mangime per piccoli suini come additivo, viene in gran parte escreta, pertanto, può finire nei suoli in notevole quantità con il letame fino ad una concentrazione di 12 mg/l ed è stabile per due mesi. È stato inoltre osservato che la saccarina è un metabolita del suolo di alcuni erbicidi a base di solfanilurea.

I dolcificanti artificiali possono penetrare nel suolo anche per l'irrigazione con acque superficiali inquinate dalle acque reflue, la fertilizzazione con fanghi di depurazione (1–43 µg/L) o attraverso fognature che perdono.

Dati ottenuti con simulazioni informatiche per analizzare l'importanza relativa dei vari percorsi di ingresso dei dolcificanti nei suoli e il degrado e la lisciviazione delle acque sotterranee suggeriscono che il rilevamento della saccarina nelle acque sotterranee (concentrazioni osservate, fino a 0,26 µg/L) è molto probabilmente dovuto all'applicazione di letame contaminato. Tuttavia, concentrazioni elevate di acesulfame nelle acque sotterranee (fino a 5 µg/L) possono derivare principalmente

dall'infiltrazione di acque superficiali inquinate dalle acque reflue attraverso i letti dei corsi d'acqua [69].

I dolcificanti maggiormente presenti in vari comparti ambientali, sono ACE-k e SUC, e le dimensioni delle loro concentrazioni sono state misurate nell'ordine: impianti di trattamento delle acque reflue (WWTP) influenti > WWTP effluenti > acque superficiali > acque sotterranee > acque potabili; e atmosfera > suolo [4].

Uno studio in Germania ha dimostrato la persistenza di alcuni dolcificanti artificiali durante il trattamento delle falde acquifere e ne ha confermato la rilevanza ambientale. Le concentrazioni in due affluenti degli impianti tedeschi di trattamento delle acque reflue erano fino a 190 µg/L per il ciclamato, circa 40 µg/L per acesulfame e saccarina e meno di 1 µg/L per il sucralosio. La rimozione negli impianti di trattamento delle acque reflue era limitata per acesulfame k e sucralosio e >94% per saccarina e ciclamato [70].

È stato riportato che una quantità considerevole di queste sostanze rimane invariata e scarsamente assorbita. I dolcificanti artificiali scaricati da diverse fonti si dirigono verso gli impianti di trattamento delle acque reflue, e sembra che la maggior parte di essi sfugga anche agli impianti di trattamento più efficienti. Si ritiene che gli effluenti trattati da questi impianti siano le principali fonti puntuali di dolcificanti artificiali che alla fine trovano la loro strada nell'ambiente [3].

L'efficacia del trattamento delle acque reflue per rimuovere diversi dolcificanti artificiali varia e dipende sia dalle caratteristiche fisico-chimiche delle sostanze sia dai diversi processi di trattamento impiegati. La biodegradazione di sei dolcificanti artificiali mediante fanghi attivi nitrificanti ha portato ad una

buona rimozione di aspartame e neoesperidina diidrocalcone, seguiti da saccarina e ciclamato, mentre acesulfame e sucralosio sono stati scarsamente rimossi [68].

È stato riportato che la rimozione di saccarina e ciclamato è > 90%, mentre il sucralosio non viene rimosso in modo significativo dagli impianti (<2,0%) e l'acesulfame ha mostrato un'efficienza di rimozione negativa. Il sucralosio è stato rimosso a malapena dagli impianti di depurazione in Svizzera (-5%), Cina (17,7%), Germania (20%), e Svezia (<10%) [71]. La saccarina e il ciclamato sono soggetti a degradazione microbica mentre il sucralosio non è soggetto a degradazione microbica a causa della presenza di atomi di cloro [68]. Per il sucralosio oltre all'inefficienza dei processi convenzionali di trattamento dell'acqua potabile per eliminarlo [72] si trovano segnalazioni negative direttamente collegate alla sua struttura chimica. La molecola del sucralosio si differenzia dal saccarosio per i tre atomi di cloro [73]. Per questo, il sucralosio ha il potenziale di idrolizzare in composti tossici se esposto a condizioni di temperatura elevate, formando cloropropanoli e altri composti clorurati correlati [74].

Lo studio di Buerge et al. riferiva già nel 2011 sulla difficoltà di eliminare l'acesulfame e il sucralosio negli impianti di trattamento delle acque reflue (WWTP), e riportava anche che il ciclamato e la saccarina pur risultando prontamente biodegradati erano ancora rilevabili nelle acque reflue trattate. Di conseguenza, i quattro dolcificanti sono stati trovati anche nelle acque superficiali che ricevono scarichi da impianti di trattamento delle acque. Inoltre, l'acesulfame è stato rilevato in un gran numero di campioni di acque sotterranee. Concentrazioni elevate fino a 5 µg/L sono state osservate in aree con

nota, significativa infiltrazione di acqua fluviale. Per i risultati di alcuni studi l'acesulfame è risultato essere un marcatore chimico adatto a indicare la contaminazione di fiumi e bacini acquatici da acque reflue domestiche. Studi più recenti però deporrebbero per una maggiore degradabilità di questa sostanza e metterebbero in dubbio la sua utilità come marcatore [75].

Il sucralosio sembrerebbe avere tutte le caratteristiche di un ottimo tracciante delle acque reflue: è altamente solubile, non viene prodotto naturalmente, è lentamente degradabile, è prodotto e scaricato in alte concentrazioni, e si può rilevare a basse concentrazioni [76].

I livelli di dolcificanti artificiali nell'ambiente mostrano differenze significative tra le diverse regioni. Ulteriori analisi indicano che il fenomeno è altamente correlato con i modelli di consumo e l'efficienza di rimozione degli impianti di trattamento in un determinato paese [4]. Negli esperimenti di incubazione del suolo, ciclamato, saccarina, acesulfame e sucralosio sono stati degradati con emivita di 0,4-6 giorni, 3-12 giorni, 3-49 giorni e 8-124 giorni, rispettivamente [3].

Uno studio che ha indagato la fotodegradazione di diversi dolcificanti ha fatto osservare la formazione di composti persistenti di acesulfame e sucralosio in caso di esposizione prolungata a un'intensa irradiazione solare. La trasformazione fotoindotta dell'acesulfame porta a una raccolta di sottoprodotti più persistenti che sono >500 volte più tossici del composto originario. I risultati implicano che l'acesulfame è significativamente più fototossico rispetto ad altri inquinanti organici riportati finora [77, 78].

Parabeni

Sebbene siano biodegradabili, i parabeni sono ubiquitari nelle acque superficiali e nei sedimenti, a causa del consumo rilevante di prodotti a base di parabeni e della loro continua immissione nell'ambiente. I composti che predominano sono il metilparaben e il propilparaben, e questo riflette la composizione delle miscele di parabeni nei comuni prodotti di consumo. Come composti contenenti gruppi idrossilici fenolici, i parabeni possono reagire prontamente con il cloro libero, producendo sottoprodotti alogenati. I parabeni clorurati sono stati rilevati nelle acque reflue, nelle piscine e nei fiumi, ma non ancora nell'acqua potabile. Questi sottoprodotti clorurati sono più stabili e persistenti dei composti progenitori e sarebbe necessario studiare meglio la loro tossicità.

Lo studio di González-Mariño et al. [79] riporta i dati di una valutazione della presenza nelle acque reflue e della biodegradabilità di sette parabeni e tre derivati alogenati del metilparabene. I ricercatori hanno raccolto diversi campioni di acque reflue in tre differenti impianti di trattamento delle acque reflue (WWTP) nei mesi di aprile e maggio 2010; i campioni sono stati concentrati mediante estrazione in fase solida (SPE) e analizzati mediante cromatografia liquida-elettrospray-quadropolo-spettrometria di massa a tempo di volo (LC-QTOF-SM). I test di degradazione in laboratorio, sia con fanghi attivi che con acque reflue grezze, hanno dimostrato che i derivati dialogenati del metilparabene avevano tempi di dimezzamento significativamente più alti rispetto al metilparabene stesso.

La presenza diffusa dei parabeni in numerosi prodotti di consumo spiega la loro rilevazione in diverse matrici ambientali su scale di $\mu\text{g/L}$ e ng/L . I cosmetici pongono problemi ecologici

urgenti per la diffusione dei parabeni in ambiente. I prodotti cosmetici sono utilizzati in quantità importanti durante tutto il corso della vita ed essendo destinati all'applicazione esterna, non permettono al parabene di andare incontro a trasformazione metabolica da parte dell'organismo, ciò causa l'immissione della molecola inalterata nell'ambiente in grandi quantità durante il lavaggio, la doccia ed il bagno.

La concentrazione di parabeni nelle acque europee nel 2014 è risultata fino a 400 ng/L per il metilparaben. Questi valori sono aumentati in modo significativo negli ultimi anni, come riportato in un recente rapporto [7].

I parabeni sono stati trovati nei corsi d'acqua urbani in cui confluiscono gli effluenti trattati o non trattati provenienti dagli impianti di trattamento delle acque reflue. Di conseguenza, questi composti chimici sono stati identificati nei fiumi e nelle fonti di acqua potabile. I parabeni sono stati rilevati nel suolo dei campi agricoli, probabilmente a causa di pratiche di irrigazione o fertilizzazione. In uno studio del 2003 condotto su 120 case di Cape Cod (USA) è stato scoperto che anche la polvere di casa contiene parabeni. Sono stati rilevati tre parabeni (butilparabene, etilparabene e metilparabene) nell'aria interna e nella polvere domestica. Il più frequentemente rilevato è il metilparabene, con concentrazioni nell'aria superiori al limite di segnalazione di 1 ng/m³ nel 67% delle abitazioni. La concentrazione mediana nell'aria interna di metilparabene era di 2,9 ng/m³ e la massima era di 21 ng/m³ [80].

Tutti i parabeni sono stati rilevati nei campioni influenti negli impianti di depurazione delle acque reflue civili. Negli Stati Uniti, la più alta concentrazione di metilparabene prima del 2012 era di 79.600 ng/L, durante la stagione secca negli

influenti negli impianti di depurazione delle acque reflue, mentre durante la stagione delle piogge la sua concentrazione era di 21.700 ng/L [3].

L'introduzione di questi composti in natura è legata agli scarichi reflui civili ed industriali. Anche se secondo alcuni autori, i parabeni verrebbero rimossi in modo soddisfacente dalle tecnologie convenzionali di trattamento delle acque reflue, nella realtà si assiste all'aumento della presenza di questo tipo di composti emergenti negli ecosistemi, con possibili impatti negativi per l'ambiente, gli animali e persino per l'uomo. Le concentrazioni di parabeni riportate negli effluenti dell'impianto di depurazione confrontate con quelle nell'affluente indicano che sebbene gli impianti di depurazione abbiano un'elevata efficienza di rimozione per queste sostanze, i livelli delle quantità residue sono ancora elevati.

I rilevamenti di questi composti possono essere spiegati con l'aumentata presenza dei parabeni nei prodotti e/o con un basso rendimento degli impianti di trattamento delle acque reflue che utilizzano tecnologie convenzionali [81]. I parabeni che sono stati rilevati negli effluenti, una volta rilasciati, possono contaminare ambienti acquosi, come fiumi, laghi, mare e persino l'acqua potabile.

Le concentrazioni di parabeni riportate nei fanghi degli impianti erano fino a due ordini di grandezza superiori rispetto agli effluenti suggerendo che i parabeni erano più stabili nei fanghi che nella fase acquosa. La ragione di ciò è la moderata idrofobicità dei parabeni e la loro tendenza ad adsorbirsi alla materia organica che ne favorisce la ripartizione nella frazione particolata. Attraverso fanghi ed effluenti, i parabeni possono penetrare ulteriormente nell'ambiente e rappresentare un rischio

per la salute. Ad esempio, i livelli di metilparabene misurati nel percolato di discarica e nel pozzo di monitoraggio delle acque sotterranee di una discarica in Polonia erano rispettivamente di 10.110 ng/L e 2.880 ng/L, valori che erano il doppio rispetto all'affluente dell'impianto di trattamento delle acque reflue. Vale la pena notare che i livelli di acido para-idrossibenzoico (p-HBA, metabolita dei parabeni) e altri sottoprodotti erano centinaia di volte superiori alle concentrazioni dei parabeni progenitori negli impianti. Sebbene i dati sulla degradazione e sulla tossicità dei metaboliti dei parabeni siano limitati, è stato riscontrato che il p-HBA è il principale prodotto di degradazione dei parabeni negli impianti di trattamento delle acque reflue.

Nei processi di trattamento delle acque reflue sono stati rilevati anche altri sottoprodotti clorurati dei parabeni.

La presenza di questi livelli di concentrazioni dei prodotti di degradazione e/o dei sottoprodotti negli effluenti e nei fanghi dell'impianto di depurazione non può essere ignorata anche se ad ora si sa poco sui potenziali rischi di questi composti [4].

Secondo Haman et al. [82], generalmente i parabeni sarebbero prevalentemente presenti nella fase acquosa dell'affluente (>97%), probabilmente a causa della loro moderata solubilità in acqua; gli autori riferiscono, inoltre, che i metilparabeni si trovano prevalentemente nei sistemi acquatici rispetto ad altri parabeni e che i parabeni clorurati sono più persistenti nell'acqua rispetto ad altri parabeni.

Anche i suoli, le falde acquifere e i fanghi vengono inquinati da parabeni, soprattutto dal processo di irrigazione che utilizza acqua contenente alti livelli di parabeni e dal rilascio indiscriminato di acque reflue trattate in modo improprio.

Nello studio già citato di Wei et al. [6], gli autori hanno con-

cluso che anche se i livelli di esposizione umana ai parabeni sono più alti negli Stati Uniti e nei paesi dell'UE, rispetto a India e Cina, è probabile che ciò possa cambiare con l'aumento della produzione di prodotti conservati con parabeni in questi ultimi paesi.

Nelle acque sotterranee, in ogni angolo del mondo, è stata rilevata anche la prevalenza in concentrazione usuale di triclosan e triclocarbonio [14].

Bioaccumulo dei PPCP nel biota

Il bioaccumulo¹, ovvero l'assorbimento di farmaci e sostanze per la cura delle persone attraverso l'acqua e l'ingestione di prede contaminate (biomagnificazione²) è specie-specifico; è importante distinguere il contributo di questi due fenomeni perché se di una sostanza si studia solo la bioconcentrazione, si trascura l'importanza dei differenti livelli di bioaccumulo tra le specie. Per esempio, i fattori di bioaccumulo (BAF) di oxazepam nel pesce persico e nella carpa cruciana ai medesimi livelli di concentrazione nell'acqua variano notevolmente (rispettivamente di 9,7 e 1,4). Circa il 46% dell'oxazepam concentrato dal pesce persico è frutto del consumo di prede contaminate e quindi di un processo non di bioaccumulo ma di biomagnificazione [83].

Negli USA, uno studio pilota nazionale ha valutato l'accumulo di prodotti farmaceutici e di cura della persona nei pesci campionati da cinque fiumi che ricevono lo scarico diretto dagli impianti di trattamento delle acque reflue in città di rilevanti

1. Il Fattore di Bioaccumulo (BAF) può essere espresso come il rapporto di concentrazione tra la sostanza nell'organismo e nel mezzo circostante all'equilibrio.

2. Biomagnificazione: incremento di una sostanza in un organismo dovuto all'assorbimento attraverso il cibo o le prede contaminate; determina il trasferimento e l'accumulo della sostanza lungo la catena alimentare.

dimensioni (Chicago, Dallas, Orlando, Phoenix, West Chester). La HPLC ha rivelato la presenza di norfluoxetina, sertralina, difenidramina, diltiazem e carbamazepina a concentrazioni di nanogrammi per grammo nei filetti di polpa di pesce e fluoxetina e gemfibrozil nel tessuto epatico. La sertralina è stata rilevata a concentrazioni fino a 19 e 545 ng/g nel filetto e nel tessuto epatico, rispettivamente [84]. Importante rimarcare il fatto che dallo studio è emerso che il grado e il tipo dei processi di trattamento delle acque hanno un'influenza sostanziale sull'efficienza di rimozione dei prodotti farmaceutici dalle acque reflue.

Uno studio più recente [85] ha rilevato frequenze di riscontro più elevate negli invertebrati rispetto ai pesci. Questo è stato osservato, soprattutto, per gli antidepressivi SSRI e i farmaci antinfiammatori come il diclofenac e il celecoxib. La difenidramina e la carbamazepina sono gli unici farmaci che sono stati ritrovati in maniera ubiquitaria nel periphyton³, negli invertebrati e nei pesci. Si è visto anche che gli antistaminici hanno un elevato grado di bioaccumulo negli invertebrati acquatici.

Nei pesci selvatici, il muscolo, che è una matrice scelta frequentemente per la sua pronta accessibilità e rilevanza per il consumo umano, si è dimostrato essere una matrice meno sensibile per la valutazione del bioaccumulo rispetto ad altri tessuti come reni, fegato, pelle e cuore. Infatti, è in questi ultimi tessuti, che è stato possibile rilevare il numero più significativo dei 30 composti contaminanti dalle acque reflue ricercati. Sertralina, amantadina e bisoprololo sono stati rilevati in quasi tutte le matrici con elevata rilevazione [86].

3. Il Peryphiton è una miscela complessa formata da alghe, cianobatteri, microbi eterotrofi e detriti che è presente nella maggior parte degli ecosistemi acquatici attaccata a superfici sommerse.

Le potenzialità di accumulo di trentatré farmaci neuroattivi sono state analizzate in 25 campioni di acque superficiali e nel biota di vari estuari lungo la costa portoghese del Nord Atlantico. Nei singoli campioni di acqua sono state rintracciate da un minimo di 10 a un massimo di 26 composti diversi. Composti neuroattivi di tutti i sette gruppi terapeutici considerati sono stati rilevati in almeno uno dei quattro estuari: due oppioidi, tre antiepilettici, quattro antipsicotici, quattro ansiolitici, undici antidepressivi, uno psicostimolante e altri tre farmaci utilizzati in diversi trattamenti terapeutici. Tredici dei 33 farmaci neuroattivi sottoposti a screening sono stati rilevati in almeno uno dei tessuti dei pesci (cioè cervello, fegato e tessuti muscolari). Il bioaccumulo di composti neuroattivi è stato osservato in tutte e sette le specie di pesci raccolte nei diversi estuari, con composti neuroattivi rilevati in ogni cervello di pesce e nel 95% del fegato e dei tessuti muscolari del pesce [87].

I parabeni sono stati trovati anche negli animali che vivono sott'acqua a causa della loro interazione con l'acqua inquinata da queste sostanze. Ad esempio, nei pesci adulti nella baia di Manila nelle Filippine è stato riportato un livello di parabeni di 4700 ng/g mentre era di 2200 ng/g nei pesci più giovani [88].

La più alta concentrazione di propilparabene (0,65 ng/g) nel pesce e nei frutti di mare è stata rilevata in Europa e Nord Africa. Uno studio di Chiesa et al. [89] si proponeva di sviluppare e quindi applicare un metodo LC-HRMS per la determinazione di parabeni e metaboliti in una varietà di esemplari di pesce e frutti di mare prelevati dal mercato ittico di Milano, nonché negli alimenti per l'infanzia contenenti pesce acquistati nei supermarket della stessa città. Sono stati analizzati 54 pesci di diverse specie e 10 bivalvi e campioni di alimenti per l'in-

fanzia con pesce. Nei pesci e nei bivalvi il livello di metilparaben variava da 0,8 a 32 ng/g. In tutti i campioni di alimenti per l'infanzia è stata riscontrata, una presenza significativa di acido paraidrossibenzoico (pHBA). Questo dato suggerisce una contaminazione globale da parabeni e supporta l'ipotesi che i livelli misurati del prodotto di degradazione del PB nei campioni di alimenti per l'infanzia potrebbero essere pericolosi per la salute dei bambini.

Non si può escludere che il bioaccumulo dei PPCP nei pesci, quando questi pesci inquinati vengono consumati come cibo, possa influenzare negativamente, a lungo termine, la salute degli esseri umani, poiché i parabeni possono bioaccumularsi anche nel corpo umano.

Effetti negativi della presenza dei PPCP sul biota

L'esposizione ambientale agli ingredienti farmaceutici attivi (API) può avere effetti negativi sulla salute degli ecosistemi e degli esseri umani. La biodiversità e la salute umana sono interconnesse in vari modi. In primo luogo, la biodiversità apporta benefici alla salute. Un esempio di interazione è quello che deriva dagli impatti degli interventi del settore sanitario sulla biodiversità e degli interventi legati alla biodiversità sulla salute umana. Ad esempio, l'uso di prodotti farmaceutici può portare al rilascio di ingredienti attivi nell'ambiente e danneggiare specie ed ecosistemi, il che a sua volta può avere effetti negativi sulla salute umana [90].

Per alcuni PPCP, in particolare per gli ingredienti farmaceutici attivi ma non solo, la preoccupazione è maggiore per alcune loro caratteristiche peculiari. Sono sostanze progettate per agire a bassissime dosi, per "durare" a lungo, dotate di notevole stabilità che ne limita la biodegradabilità e per questo persistono per tempi piuttosto prolungati nell'ambiente. La stabilità chimica e/o metabolica di alcuni farmaci comporta l'escrezione (o eliminazione) fino al 90% del principio attivo nel suo stato originale. Tra gli API ad elevato rischio ambientale si ritrovano: ormoni, antibiotici, analgesici, antidepressivi

e farmaci antitumorali per uso umano, nonché antiparassitari, antibiotici e ormoni per l'uso in medicina veterinaria. Dolcificanti artificiali, conservanti, additivi rappresentano altri grandi classi di PPCP che da soli o in miscela mettono in pericolo la salute dell'ambiente e dell'uomo.

I PPCP sono di vari tipi e hanno proprietà distinte, quindi, i loro impatti e rischi ambientali potrebbero essere molto diversi. Tuttavia, i potenziali rischi dei PPCP per l'ambiente e l'ecosistema non possono mai essere sottovalutati poiché la maggior parte di essi condivide le stesse caratteristiche.

Tra gli esempi certi di effetti ecotossicologici di alcuni farmaci vi sono le alterate capacità riproduttive delle popolazioni di pesci esposte all'etinilestradiolo; gli effetti di vari antibiotici su batteri e alghe ambientali; gli impatti dell'oxazepam sul pesce persico europeo e quelli del diclofenac sugli avvoltoi. Nel prosieguo del testo se ne analizzerà alcuni brevemente.

Azione su specie non target: i danni sugli animali

Il bioaccumulo, il metabolismo e i potenziali effetti dei PPCP nei pesci sono stati un'area di ricerca attiva negli ultimi 20-30 anni.

I PPCP, per le caratteristiche elencate in precedenza, possono essere più potenti di molti contaminanti ambientali storici. Anche quelli maggiormente biodegradabili possono essere considerati dei contaminanti pseudo-persistenti a causa dell'elevato consumo, dell'uso a lungo termine e dei bassi tassi di degradazione. Inoltre, gli organismi che vivono nel terreno e soprattutto quelli acquatici che vivono nei sistemi che ricevono acque reflue non sono esposti solo a uno o due PPCP, ma piuttosto a un cocktail di prodotti farmaceutici e contaminanti chimici di altra natura.

Attualmente, esistono ancora una serie di incertezze sulla valutazione del rischio ambientale da prodotti farmaceutici perché non conosciamo completamente il loro destino nei rifiuti e nell'ambiente, i livelli di assunzione, il metabolismo e l'escrezione da parte della fauna selvatica e l'affinità che essi hanno nei confronti dei target nelle specie non bersaglio e i conseguenti effetti funzionali (farmacodinamica). Una volta introdotti nell'ambiente i PPCP possono agire negli organismi acquatici che possiedono organi bersaglio, tessuti, cellule o biomolecole identici o simili a quelle umane. Data la conservazione evolutiva, cioè il mantenimento di caratteristiche genetiche, strutturali o funzionali attraverso le generazioni e le specie, a causa della loro importanza per la sopravvivenza e la riproduzione, alcuni recettori di organismi acquatici, anche sistematicamente molto lontani dall'uomo, possono assomigliare a quelli umani; pertanto, prodotti farmaceutici per uso umano o veterinario possono agire su molte specie non bersaglio. [91].

A seconda delle loro proprietà chimico-fisiche, i farmaci immessi nell'ambiente possono essere degradati, ripartiti nell'acqua o nella fase solida del terreno, inclusi i biosolidi (come i fanghi di depurazione), si disperdono negli habitat acquatici e terrestri e in alcuni casi bioaccumulano nelle catene alimentari, potendo colpire potenzialmente anche organismi a livelli trofici più elevati.

Effetti dei PPCP su chi vive negli ecosistemi acquatici

Gli studi sulla tossicità nei pesci sono uno dei metodi più efficaci per comprendere gli effetti deleteri dei contaminanti ambientali nei sistemi acquatici. Le valutazioni del rischio ambientale

Tabella 1.
Tratti comportamentali ecologicamente importanti

Tratti comportamentali	Effetti ecologici diretti	Effetti ecologici indiretti
attività	cooperazione ^{b,e}	struttura della comunità
aggressività	dispersione/migrazione ^{a,c,d,e}	effetti tra confini ecologici
audacia	tasso di alimentazione ^{a,b,c,d}	funzione ecosistemica
esplorazione	successo riproduttivo ^{b,e}	retroazioni
socialità	cura parentale ^{b,e}	dinamiche di popolazione
	evitamento dei predatori ^{c,e}	cascate trofiche ⁴

Legenda: ^aAttività; ^bAggressività; ^cAudacia; ^dEsplorazione; ^eSocialità. Adattata da Brodin et al. (2014) [98].

(ERA) riguardanti la suscettibilità dei pesci ai prodotti farmaceutici, tuttavia, si basano su studi su poche specie di pesci modello e raramente si estendono alla quantificazione degli effetti a livello di popolazione [91]. I pesci possono essere trovati praticamente ovunque nell'ambiente acquatico e svolgono un ruolo ecologico importante nelle reti trofiche acquatiche a causa della loro funzione di vettore di energia dai livelli trofici inferiori a quelli superiori dove generalmente occupano una posizione intermedia o superiore; sono anche una delle principali fonti di cibo per gli esseri umani in tutto il mondo [92]. Si utilizza comunemente la carpa comune (*Cyprinus carpio*) come specie bioindicatrice, poiché i ciprinidi sono quantitativamente

4. Le cascate trofiche si riferiscono a un processo ecologico in cui i cambiamenti nella popolazione di un livello trofico (come i predatori) influenzano i livelli trofici inferiori, spesso provocando un effetto a catena su tutta la catena alimentare.

il più importante gruppo di pesci teleostei allevati in tutto il mondo per scopi commerciali e sono anche organismi molto resistenti e facili da allevare.

Molti studi riportano effetti evidenti e significativi da contaminazione delle acque e dell'ambiente da farmaci, come ad esempio la femminilizzazione dei pesci e la sterilità delle rane a causa di residui della pillola contraccettiva [93]. È stato osservato che l'immissione di pochi ng di etinilestradiolo in un bacino sperimentale può causare l'estinzione un ciprinide [94]. Il diclofenac ha causato la morte di molte migliaia di avvoltoi in Pakistan e alle concentrazioni riscontrabili in acqua dolce causa lesioni nei reni e nelle branchie delle trote [93]. L'uso eccessivo di antibiotici ha portato alla nascita di batteri patogeni resistenti e tale fenomeno non interessa solo le corsie degli ospedali; infatti, la sulfadiazina usata negli allevamenti di maiali induce antibiotico-resistenza nei batteri del suolo.

I risultati di uno studio [95] mostrano che elevati livelli di micro-contaminanti, paragonabili alle concentrazioni di PPCP rilevate a valle degli effluenti delle acque reflue, hanno causato effetti significativi sulla composizione fenotipica delle comunità naturali di fitoplancton. I micro-contaminanti possono modificare le caratteristiche individuali delle comunità di fitoplancton dei laghi e quindi la loro capacità di rispondere ai principi ambientali naturali, influenzando potenzialmente i processi di sviluppo degli ecosistemi acquatici.

Esistono prove consolidate della femminilizzazione dei pesci maschi a valle delle opere di trattamento delle acque reflue che scaricano 17 β -estradiolo e 17 α -etinilestradiolo derivanti da trattamenti contraccettivi o terapie sostitutive ormonali. Sono stati riscontrati effetti deleteri sulle caratteristiche de-

gli organi riproduttivi dei pesci maschi, ed è stato dimostrato che l'aumento della femminilizzazione riduce la capacità riproduttiva maschile individuale, anche se i pesci intersessuali possono ancora riprodursi. Nello studio si è osservato che nel maschio di *Rutilus rutilus*, un pesce d'acqua dolce molto diffuso nei fiumi inglesi, l'esposizione a interferenti endocrini può causare differenti livelli di gravità di femminilizzazione; sono stati osservati la presenza di cavità ovarica simile a quella di una femmina in un testicolo altrimenti normale; testicoli con modifiche intersessuali come un gran numero di ovociti in singoli punti o un gran numero di ovociti primari e secondari dispersi in tutto il testicolo [96].

Il *Mugilogobius chulae*, un piccolo pesce autoctono bentonico, è stato impiegato per valutare gli effetti tossici dell'esposizione al paracetamolo su organismi non bersaglio. Il farmaco ha alterato il modello di metilazione del DNA di *M. chulae* mostrando significativi effetti epigenetici e influenzando le risposte allo stress di *M. chulae*. Concentrazioni inferiori di esposizione al paracetamolo (0,5 µg/L) hanno mostrato maggiori fluttuazioni nella metilazione del DNA rispetto a una concentrazione più elevata (500 µg/L), principalmente in termini di cambiamenti complessivi della metilazione del DNA e regioni con differente grado di metilazione. Nei gruppi esposti al farmaco sono stati osservati alcuni epatociti di dimensioni non uniformi, anche di forma irregolare con confini intermembrana poco chiari [97]. Farmaci antidepressivi, psichiatrici (benzodiazepine) e antistaminici possono indurre cambiamenti comportamentali nei pesci a concentrazioni vicine a quelle trovate nei sistemi naturali (da ng l⁻¹ a mg l⁻¹).

Diversi prodotti farmaceutici possono indurre alterazioni

comportamentali simili in specie differenti, ma sono stati evidenziati anche effetti farmaco-specifici e specie-specifici. Ad esempio, sia l'attività sia la velocità di alimentazione sono state influenzate da antidepressivi, farmaci psichiatrici e antistaminici anche se non in tutte le specie. La tabella 1, tratta da Brodin et al. [98] mostra aspetti comportamentali ecologicamente importanti (come attività, aggressività, audacia, esplorazione, socializzazione) che sono centrali per la valutazione degli effetti collaterali dell'esposizione farmaceutica e dei potenziali effetti ecologici successivi (diretti o indiretti). Ogni effetto indiretto può potenzialmente derivare da cambiamenti in uno qualsiasi degli effetti diretti. Il pesce persico ha mostrato alterazioni comportamentali che non sono comparse invece nella carpa cruciana [85].

Uno studio ha valutato l'effetto dell'esposizione a lungo termine ad amitriptilina, nortriptilina e clomipramina e alla loro miscela sulle prime fasi di vita della carpa comune (*Cyprinus carpio*). L'esposizione a lungo termine, a concentrazioni ambientali rilevanti, ha comportato un notevole aumento della mortalità, ritardo dello sviluppo, anomalie morfologiche e alterazioni patologiche del cervello, del cuore e del rene craniale e caudale [99].

Numerosi studi indicano che gli analgesici e i FANS (ad esempio paracetamolo, diclofenac, naprossene e ibuprofene) hanno effetti sui pesci a concentrazioni rilevanti dal punto di vista ambientale, inclusa l'interferenza con gli enzimi CYP coinvolti nella biosintesi degli steroidi. Inoltre, la complessa miscela di PPCP presenti nell'ambiente acquatico comprende composti che possono influenzare negativamente la funzione mitocondriale (ad es. antibiotici, triclosan) [100].

Per indagare le condizioni di salute del Mediterraneo vengono usate numerose specie, perlopiù invertebrati, come il mollusco *Mytilus galloprovincialis*, che, in quanto organismo bentonico filtratore, è un ottimo bioindicatore per la rilevazione di sostanze tossiche nell'ambiente marino. Gli invertebrati sono diventati organismi importanti per lo screening tossicologico sia perché le loro risposte hanno una stretta somiglianza con quelle dei vertebrati, sia per il loro rapido tasso di riproduzione e il basso costo [101].

In campioni di *M. galloprovincialis* esposti concentrazioni di ASA (10 e 100 µg/L), molto inferiori a quelle stimate in ambiente acquatico, per 10 e 20 giorni sono stati osservati sia cambiamenti fisiologici sia infiammazione a livello istologico, specialmente nella ghiandola digestiva [102].

In generale, dal punto di vista della loro tossicità acuta e cronica, i parabeni sono considerati potenzialmente dannosi per l'ambiente acquatico e la loro tossicità per le specie acquatiche a tre livelli trofici (pesci, crostacei, alghe), aumenta con l'aumentare della lunghezza della catena alchilica. Per definirne la loro tossicità in relazione alla lunghezza della catena alchilica, sono stati studiati 4 parabeni: metilparabene, etilparabene, propilparabene e dibutilparabene. Dal punto di vista della tossicità acuta, tutti e quattro i parabeni sono risultati tossici per almeno uno dei tre organismi acquatici; specificamente per la *Daphnia magna*. Ad esempio, il metilparabene era tossico per la daphnia e dannoso per i pesci e le alghe verdi. Questi risultati concordano bene con l'osservazione sperimentale secondo cui la crescita di *D. magna* era più sensibile all'esposizione ai parabeni rispetto al pesciolino *Pimephales promelas*. Per quanto riguarda la tossicità cronica, metilparabene e butilparabene

erano rispettivamente dannosi e tossici per tutti e tre gli organismi acquatici; l'etilparabene e il propilparabene erano dannosi per le alghe verdi e tossici per le daphnie e i pesci. Inoltre, con l'aumentare della lunghezza della catena alchilica, è risultato che aumentava anche l'ecotossicità dei parabeni e dei loro prodotti di degradazione. Sebbene tutti i prodotti di degradazione fossero meno tossici per la *D. magna* e i pesci rispetto ai corrispondenti parabeni parentali, essi potevano comunque essere dannosi per questi organismi acquatici [103].

In pratica, le tossicità acquatiche su pesci, dafnie e alghe sono più deboli per i parabeni con una catena alchilica più corta rispetto a quelli con una catena alchilica più lunga. Inoltre, sia la tossicità acuta che quella cronica mostrano una relazione lineare con il $\log Kow^5$, indicando che la tossicità acquatica aumenta con l'aumentare dell'idrofobicità. Questo può essere spiegato dal fatto che i grandi inquinanti idrofobici sono più potenti nel penetrare nella membrana cellulare, portando così a una maggiore tossicità acquatica.

Lo studio di Terasaki et al. [104] ha dimostrato che i parabeni, compresi i loro derivati clorurati, esercitano una tossicità cronica verso *Ceriodaphnia dubia*. Gli autori hanno studiato la tossicità cronica di 12 composti parabeni e dei loro sottoprodotti clorurati utilizzando il test della *C. dubia* di 7 giorni in condizioni di rinnovo statico al fine di generare informazioni su come sanificare i sottoprodotti dei conservanti che vengono scaricati nei sistemi acquatici. La mortalità e l'inibizione

5. $\log Kow$: rappresenta il coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua. Indica il livello di idrofilia o idrofobia di una sostanza chimica, aspetto che è importante per capire in quali compartimenti si distribuisce preferenzialmente una sostanza all'interno di un organismo. Misura la tendenza di una sostanza attiva a concentrarsi negli organismi viventi. Si esprime generalmente come valore logaritmico ($pKow$).

della riproduzione della *C. dubia* tendevano ad aumentare con l'aumento dell'idrofobicità e diminuivano con il grado di clorurazione dei parabeni. I risultati di questo studio hanno indicato che i parabeni non clorurati con un sostituito di massa esercitano effetti cronici sugli organismi acquatici.

Secondo gli autori, i risultati della valutazione preliminare del rischio basata sul calcolo della PEC/PNEC indicano un rischio trascurabile per i fiumi a valle. Tuttavia, considerando che i parabeni presentano attività antimicrobica e vengono continuamente scaricati a basse concentrazioni nell'ambiente acquatico attraverso le acque reflue domestiche, durante la valutazione del rischio ecologico dovrebbero essere studiati i dati cronici ottenuti utilizzando endpoint più specifici (ad esempio, potenziale di bioaccumulo, contributo dei metaboliti, esposizione a lungo termine e test multigenerazionali).

Sembra essere certo che a seconda della presenza, della persistenza e del potenziale di bioaccumulo, i dolcificanti artificiali hanno vari effetti tossici sull'ecosistema, sulla crescita delle piante e sugli organismi acquatici. A sostegno di un possibile effetto ecotossico dei dolcificanti artificiali esistono numerosi studi e soprattutto esiste un razionale scientifico a giustificazione dei potenziali effetti negativi. Le possibili controversie su questo argomento derivano dal fatto che gli autori che non riportano effetti tossici lo fanno perlopiù sulla base di test standard di tossicità acuta o cronica e non danno importanza alle complesse modificazioni delle condizioni di vita degli organismi acquatici e della loro fisiologia causate dai contaminanti. Dalla letteratura emerge con evidenza che gli zuccheri artificiali, anche quelli non dotati di tossicità intrinseca, possono rappresentare un pericolo. Per poter comprendere appieno questo

assunto occorre dedicare attenzione all'importanza che possono avere i segnali chimici nei sistemi acquatici. I segnali chimici, infatti, sono la principale via di comunicazione e determinano l'alimentazione, l'habitat e le scelte di accoppiamento. Essi stabilizzano anche le gerarchie di dominanza e determinano se gli animali foraggiano per procurarsi il pasto o restano nascosti e sopportano la fame per evitare di diventare loro stessi il pasto di qualche altro vivente [105].

Il gusto è il segnale regolatore dominante e la forza motrice del comportamento alimentare e i principi fondamentali del sistema gustativo sono gli stessi in organismi distanti tra loro come mammiferi e insetti [106]. Evidenze da studi recenti confermano la presenza di recettori per il gusto dolce nei crostacei. Studi sui chemocettori nei crostacei hanno dimostrato che le specie "mangiatrici di carne" rilevano gli amminoacidi mentre le specie erbivore e onnivore sono anche sensibili ai carboidrati. Il comportamento del movimento nell'aragosta sarebbe influenzato dal sapore dello zucchero. È stata descritta la presenza nei granchi di sensilli⁶ gustativi specifici per il saccarosio importanti nella ricerca di cibo. Ciò significa che il sucralosio, o altri dolcificanti artificiali, determinando un'attrazione potrebbero potenzialmente mascherare il profumo del "cibo vero" e portare al foraggiamento di tutte le particelle nella gamma di dimensioni possibili, nutrienti o meno.

I segnali chimici influenzano non solo il comportamento individuale e i processi a livello di popolazione, ma anche l'orga-

6. Il sensillo è un semplice organo di senso di un artropode o di un altro invertebrato costituito da una o più cellule sensoriali, cellule chitinogene di sostegno e una cuticola di rivestimento e che può assumere la forma di un capello o di una setola. Esistono anche sensilli squamiformi, basiconici, ampollacei. <https://www.treccani.it/enciclopedia/sensillo/>

nizzazione della comunità e la funzione dell'intero ecosistema.

Ad esempio, i recettori dello zucchero sono stati trovati nella *Daphnia pulex* [107].

La persistenza del sucralosio in combinazione con la sua elevata solubilità in acqua, la stretta somiglianza strutturale con il saccarosio e il gusto dolce rendono questa sostanza un potenziale marker interessante per la valutazione del rischio nell'ambiente acquatico. Per questo,

Eriksson-Wiklund et al. [108] hanno studiato la sua tossicità acuta e l'accumulo su specie acquatiche utilizzando: *Daphnia magna*, *Nitocra spinipes* e due specie di gammaridi: *Gammarus oceanicus* e *Gammarus zaddachi*. Sono stati osservati segni di alterazione dei comportamenti e della fisiologia di queste specie. Il sucralosio influenzava la locomozione sia di *D. magna* che di *G. zaddachi*. I due fattori su cui è stato osservato il maggiore impatto sono stati la velocità e l'altezza del nuoto. I gammaridi esposti al sucralosio impiegavano più tempo per raggiungere il cibo e per ripararsi nell'alga di *F. vesiculosus* rispetto a un gruppo di controllo. In pratica, i gammaridi del gruppo di controllo e quelli esposti alle concentrazioni più basse di sucralosio nuotavano direttamente verso il ramo di *F. vesiculosus* posto in un angolo della vasca e vi si attaccavano, mentre quelli esposti a concentrazioni più elevate tendevano a muoversi in modo casuale prima di attaccarsi. Gli autori sostengono che indipendentemente dal fatto che queste risposte comportamentali siano state avviate tramite meccanismi tossici tradizionali o effetti stimolatori, esse dovrebbero essere considerate come un avvertimento in quanto provocano negli animali una deviazione dal comportamento normale, che alla fine può avere importanti conseguenze ecologiche. Nel complesso, questi risultati mo-

strano che quando si applicano test ed endpoint incentrati sul comportamento, si possono osservare nuovi modelli di risposta, che non sarebbero identificabili applicando i test previsti dai sistemi normativi vigenti.

In uno studio successivo, Eriksson-Wiklund et al. [109] hanno inoltre trovato una correlazione positiva significativa tra la concentrazione di SUC (0,0001–5 mg/L) e alterazioni neurologiche e ossidative nella *Daphnia magna*, che possono indurre effetti subletali.

Il sucralosio ha modificato il normale livello di enzimi antiossidanti e indotto danno ossidativo nei lipidi e nelle proteine di *Cyprinus carpio*, gli organi che hanno mostrato più danni sono stati branchie, muscoli, cervello e fegato in ordine decrescente, e il sangue è stato l'unico tessuto con effetti trascurabili. I risultati hanno indicato che la perossidazione lipidica, l'idroperossido e il contenuto di gruppi carbonilici proteici e le attività degli enzimi antiossidanti erano significativamente aumentati negli organismi testati, specialmente nelle branchie, nel cervello e nei muscoli [110].

Più recentemente sono stati osservati effetti simili sempre sul *Cyprinus carpio* di acesulfame potassio (ACE). È stato osservato che ACE induce stress ossidativo nella carpa comune alle due concentrazioni di rilevanza ambientale (0.05 e 149 µg L⁻¹). ACE è stato rilevato e quantificato in diversi organi di *Cyprinus carpio*. ACE produce un aumento significativo dei biomarcatori di danno valutati in tutti gli organi, principalmente nelle branchie, nel cervello e nei muscoli, nonché cambiamenti significativi nell'attività degli enzimi antiossidanti negli stessi organi [111].

Lee e Wang [112] hanno utilizzato embrioni di medaka (*Oryzias latipes*), un piccolo pesce d'acqua dolce e salmastra con

l'obiettivo di indagare la tossicità per lo sviluppo e l'impatto ecologico di aspartame (ASP) e saccarina (SAC), insieme al dolcificante naturale saccarosio e alla caffeina (CAF). Per la valutazione dell'effetto sullo sviluppo, sono stati selezionati diversi endpoint, tra cui la frequenza cardiaca, la densità degli occhi, il tempo di schiusa e il comportamento simil-ansioso. Saccarosio, ASP, SAC, CAF e le combinazioni di CAF con i dolcificanti hanno influenzato lo sviluppo e/o il comportamento embrionale. Tutte le sostanze e le loro combinazioni hanno influenzato la frequenza cardiaca embrionale. Inoltre, le miscele di CAF con gli edulcoranti hanno anche favorito lo sviluppo degli occhi, accorciato la lunghezza del corpo dei piccoli e/o modificato il comportamento. La classificazione in ordine di grandezza della tossicità per lo sviluppo delle diverse sostanze era: SAC > CAF > ASP > SUC, è stato osservato un effetto cumulativo quando CAF era combinato con il dolcificante.

Nello studio di Liu et al. [113] è stata studiata l'influenza della coesistenza di dolcificanti sulla mobilità e sulla tossicità dei metalli pesanti associati ai sedimenti. I sedimenti svolgono un ruolo chiave come deposito o fonte interna per i metalli pesanti e oltre il 99% dei metalli pesanti è associato ai sedimenti, cosa che riduce drasticamente la mobilità e il rischio da metalli pesanti per gli organismi acquatici. È importante, perciò, avere chiaro l'impatto che gli AS possono avere sui depositi di metalli pesanti nei sedimenti lacustri. I ricercatori hanno utilizzato acesulfame e sucralosio, e un acido umico commerciale (un agente chelante naturale ampiamente distribuito). Al fine di valutare il possibile impatto di questi tre agenti chelanti sui tassi di rilascio ($R_{RELEASE}$) di metalli pesanti da un sedimento lacustre naturale e la tossicità dei metalli pesanti associati

al sedimento, in presenza dei chelanti stessi, su un'alga verde d'acqua dolce, *lo Scenedesmus obliquus*. Si è osservato che la presenza di 1,00-100 mg/L di acesulfame, sucralosio e HA, ha aumentato significativamente i tassi di rilascio ($R_{RELEASE}$) di Cd, Cu e Pb dal sedimento del lago "verGINE" fino al 46,7%, 86,0% e 79,9%, rispettivamente. Inoltre, i risultati degli esperimenti sul microcosmo hanno rivelato che l'esistenza di 1,00-10,0 mg/L di acesulfame, sucralosio e acido umico nella fase acquosa ha provocato il rilascio e la tossicità di metalli pesanti associati a sedimenti addizionati di Cd e Cu. Le inibizioni sul tasso di crescita specifico delle cellule delle alghe aumentavano in modo significativo con i livelli elevati di acesulfame e acido umico ($p < 0,05$). Inoltre, la fotosintesi delle alghe è stata influenzata dalla coesistenza di dolcificanti, acido umico e metalli pesanti rilasciati dai sedimenti, come indicato dai cambiamenti nei parametri di fluorescenza. I dati che emergono da questo studio forniscono preziose informazioni sulla probabilità dell'effetto combinato di dolcificanti artificiali e metalli pesanti sugli organismi acquatici.

Un altro studio ha dimostrato che la bioconcentrazione di Cd^{2+} nelle microalghe potrebbe essere aumentata dall'acesulfame e potrebbe essere biomagnificata attraverso la catena alimentare, fatto che dovrebbe essere considerato un rischio per gli organismi che vivono nello stesso ecosistema [114].

È stata anche riportato l'aumento della tossicità degli intermedi ACE e SUC per gli organismi viventi dopo la fotolisi o elettrolisi. Si è scoperto che l'aumentata ecotossicità dell'ACE dopo irradiazione UV era indotta dall'accumulo di $OH\bullet$ che causava un evidente stato ossidativo nel fegato dei pesci, anche a una concentrazione di 0,1 mg/L [3].

Per questi risultati nella valutazione dei rischi ambientali degli AS si dovrebbe prestare maggiore attenzione alle fasi di trasformazione di queste sostanze. Inoltre, dovrebbero essere considerati anche gli effetti tossici delle miscele di AS con altre sostanze chimiche nell'ambiente, poiché una varietà di inquinanti può coesistere nell'ambiente. Lee e Wang [118] hanno dimostrato che gli AS possono influenzare la frequenza cardiaca, la densità degli occhi e la lunghezza del corpo dei piccoli, ed è stato osservato un effetto cumulativo combinato con la caffeina. Inoltre, alcuni studi di tossicità acuta potrebbero far ritenere che gli AS, agli attuali livelli ambientali, abbiano una tossicità acuta piuttosto bassa per gli organismi. Il problema è che le informazioni sull'ecotossicità cronica degli AS sono piuttosto scarse, soprattutto considerando la loro persistenza, il crescente utilizzo e la crescente distribuzione a concentrazioni elevate [4].

Uno studio ha eseguito una valutazione degli esiti di esposizione subcronica a concentrazioni ambientalmente realistiche di metilparabene utilizzando degli zebrafish adulti. L'esposizione subcronica a metilparabene ha indotto vacuolizzazione epatocellulare nello zebrafish, ha inibito la sintesi e la coniugazione dell'acido biliare primario nel fegato femminile. Lo studio ha evidenziato che il metilparabene causa epatotossicità [115].

Ci sono autori che sostengono che l'esposizione dei pesci a concentrazioni di PPCP rilevanti dal punto di vista ambientale determina spesso effetti subletali e non causa tossicità eccessiva o mortalità. Anche il meccanismo metabolico cellulare dei pesci sembra dimostrare un certo grado di plasticità e adattamento fisiologico [100].

Effetti sugli uccelli

L'esempio più noto di effetti sugli uccelli è l'impatto negativo estremo del diclofenac sulle popolazioni di avvoltoi nel sud-est asiatico (*Gyps bengalensis*, *Gyps indicus* and *Gyps tenuirostris*). In Pakistan, l'avvelenamento da diclofenac è risultato essere la causa di morte di gran lunga più frequente [116, 117, 118]. La ricerca ha stabilito che l'uso veterinario di diclofenac, è stata la causa principale del crollo del numero di avvoltoi, di oltre il 97% tra gli inizi del 1990 e il 2007, e i decessi sono continuati per molti anni anche dopo il 2006 quando India, Pakistan e Nepal hanno bandito l'uso del diclofenac in veterinaria [119]. Il diclofenac veniva utilizzato nella pratica veterinaria per il trattamento di animali malati in Asia e in Europa (es. Spagna). Le carcasse degli animali morti spesso venivano abbandonate e diventavano preda degli avvoltoi, che in questo modo ingerivano il diclofenac. Gli avvoltoi sono estremamente sensibili a questo farmaco e sue dosi minime provocano in questi animali insufficienza renale acuta e morte entro pochi giorni. La malattia renale da residui di diclofenac è stata riprodotta sperimentalmente in avvoltoi orientali con il dorso bianco attraverso esposizione orale diretta al farmaco e/o nutrendo gli avvoltoi con carcasse di bestiame trattato con diclofenac [120]. In Europa il farmaco non è ancora bandito del tutto nella pratica veterinaria.

Oltre alla minaccia del diclofenac, altri FANS usati in veterinaria sono tossici per gli avvoltoi Gyps e sono approvati per l'uso legale in India e possono causare mortalità. Questi includono il ketoprofene, per il quale esistono prove sperimentali di tossicità per gli avvoltoi al di sotto del livello massimo di esposizione per l'avvoltoio groppone bianco. Inoltre, sono

stati trovati residui di nimesulide associati alla gotta viscerale negli avvoltoi trovati morti in natura in India [121].

Perdita di biodiversità microbica

La biodiversità microbica ha un'importanza funzionale nel mantenimento dei processi biologici di acqua e suolo. Quando disinfettanti ed antibiotici si accumulano nell'ambiente, possono ostacolare la struttura e il funzionamento della comunità microbica in modi diversi e avere effetti diretti (a breve termine) e indiretti (a lungo termine) sulle comunità microbiche. Gli effetti a breve termine sono rappresentati da azioni battericide e batteriostatiche che portano alla scomparsa di alcune popolazioni microbiche e del loro funzionamento ecologico. L'impatto indiretto comprende lo sviluppo di batteri resistenti agli antibiotici. In presenza di pressione antibiotica ambientale, i geni di antimicrobico-resistenza possono aumentare al di sopra dei livelli di fondo abituali [55, 122].]. La figura 2 mostra come la pressione creata da antibiotici e disinfettanti e altri contaminanti, associata ai determinanti di resistenza presenti nel suolo, il così detto resistoma del suolo, favoriscano la diffusione di geni che conferiscono resistenza agli antibiotici a specie patogene e non patogene presenti nell'ambiente. Una delle preoccupazioni principali è la possibilità di trasferimento della resistenza agli antibiotici tra le popolazioni microbiche nel suolo e i batteri che possono causare infezioni negli animali e nell'uomo [123].

Nel 2018, Fahimipour et al. [124] hanno studiato le relazioni tra l'uso di sostanze chimiche antimicrobiche (triclosani, triclocarbani e parabeni) negli edifici e il loro impatto sulle comunità microbiche interne. I risultati hanno mostrato che i batteri

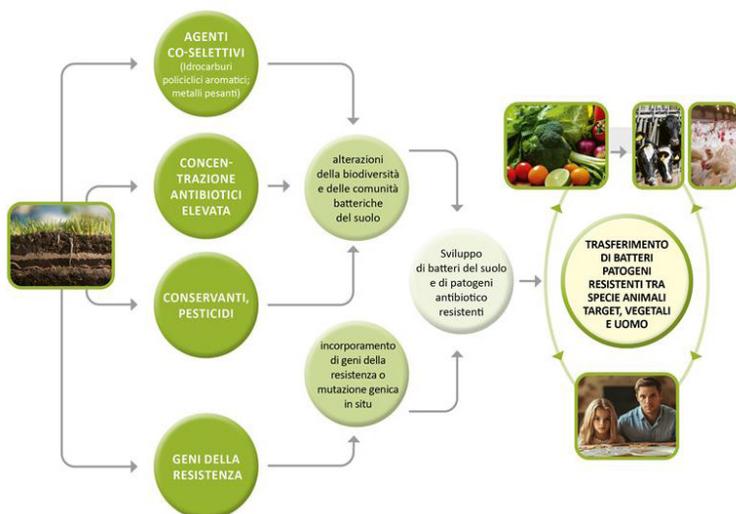


Figura 2. Trasferimento di resistenza agli antibiotici tra le comunità microbiche presenti nel suolo e rischio di infezione umana e animale. Modificata da [55, 122, 123].

presenti erano cross-resistenti a tre antibiotici: claritromicina, ampicillina e tetraciclina.

La tossicità relativa dei dolcificanti artificiali è stata studiata utilizzando batteri bioluminescenti geneticamente modificati di *E. coli*. I batteri bioluminescenti hanno la proprietà di illuminarsi quando rilevano sostanze tossiche. I batteri sono stati esposti a varie concentrazioni di AS per studiarne gli effetti tossici. Nel test sono stati riportati due modelli di risposta alla tossicità, vale a dire l'induzione e l'inibizione del segnale bioluminescente. In tutti i ceppi testati con il SUC è stato osservato una inibizione della bioluminescenza. I risultati di questo studio possono aiutare a comprendere la tossicità relativa dei dolcificanti artificiali su *E. coli*, un modello di rilevamento rappresentativo dei batteri intestinali. Inoltre, il pannello batterico

bioluminescente testato può potenzialmente essere utilizzato per rilevare dolcificanti artificiali nell'ambiente, utilizzando un modello specifico di modalità di azione [125].

Effetti dei PPCP sui vegetali

Saccarina e ciclamato hanno effetti citotossici e mutageni sulle piante, come è stato osservato in uno studio che aveva l'obiettivo di valutare le potenzialità citotossiche e mutagene degli edulcoranti saccarina sodica e/o ciclamato di sodio in piante (*Allium cepa*) e animali (*Mus musculus*) alle concentrazioni consentite dalle leggi brasiliane. In *A. cepa*, sia i dolcificanti individualmente che le loro combinazioni di concentrazione e tempo di esposizione (ET: 48, 72 e 168 h) hanno esercitato effetti citotossici e mutageni in modo dipendente. È stato osservato anche un aumento della formazione di micronuclei nelle cellule del sangue periferico nei topi esposti ai dolcificanti. Sono stati osservati effetti tossici più importanti con le dosi combinate a 168 ET. Potrebbe esserci un effetto sinergico e un danno al DNA con una concentrazione e un ET crescenti. In conclusione, le concentrazioni considerate sicure dalle leggi brasiliane avevano una significativa attività citotossica e mutagena delle cellule eucariotiche [126].

In uno studio [127] è stato testato l'effetto dei cinque dolcificanti più frequentemente utilizzati, aspartame, saccarina, sucralosio, acesulfame K e stevioside sulla crescita e sui parametri biochimici della lenticchia d'acqua in un test di ecotossicità di laboratorio.

Dai risultati si evince che i dolcificanti artificiali esaminati hanno mostrato diversi effetti nel test subcronico con *Lemna minor*. Alcuni dei dolcificanti (sucralosio e aspartame) pos-

sono influenzare il tasso di crescita di questa specie in unità di milligrammi per litro o meno. I dolcificanti hanno avuto vari effetti sulle piante di Lemna. Sacarina, acesulfame K e stevioside non hanno causato effetti negativi significativi su nessuno dei parametri misurati. Al contrario, lo stevioside e la sacarina hanno lentamente provocato effetti stimolanti. L'aspartame e il sucralosio hanno inibito i parametri di crescita (numero e area delle fronde) ma il contenuto di clorofilla non è stato influenzato.

Il sucralosio secondo uno studio sperimentale sarebbe un inibitore competitivo di ShSUT1 (un trasportatore di saccarosio vegetale) con un coefficiente di inibizione (K_i) di 16,5 mM. Il sucralosio è in grado di bloccare l'azione del gene responsabile dell'assorbimento del saccarosio dalla canna da zucchero inibendo così l'assorbimento e il trasporto del saccarosio all'interno delle piante. I SUT sono coinvolti nel caricamento del saccarosio nel *floema*⁷ e nella penetrazione nei tessuti, come semi, radici e fiori. Il sucralosio può legarsi al sito di legame del substrato con circa la metà dell'apparente affinità del saccarosio [128].

7. Il floema è un complesso di tessuti viventi con una triplice funzione: trasporto o conduzione, riserva e sostegno. Vengono trasportati composti organici solubili prodotti durante la fotosintesi, in particolare il saccarosio.

Impatti sull'uomo

I possibili effetti sulla salute umana

L'esposizione umana ai PPCP nell'acqua potabile può avvenire attraverso il consumo diretto di acqua contaminata o l'assunzione di alimenti provenienti da ambienti acquatici contaminati, come pesci e frutti di mare, vegetali coltivati in terreni contaminati da queste sostanze. I rischi paventati associabili all'esposizione cronica a questi composti includono: disturbi del sistema riproduttivo; alterazioni del metabolismo; disturbi del sistema immunitario; effetti neurotossici; sviluppo di tumori. Le evidenze disponibili dimostrano nell'essere umano chiari effetti sanitari secondari all'esposizione involontaria ad antimicrobici/antibiotici (antimicrobico-resistenza), a sostanze per la cura del corpo (principalmente interferenza endocrina, alterazioni metaboliche ed epatiche, alterazioni spermatiche, alterazioni della gravidanza e del neurosviluppo), plastificanti (rischio oncologico), filtri/bloccanti UV (alterazioni della gravidanza, dello sviluppo sessuale, della fertilità, alterazioni immunologiche) [129].

Allo stato attuale è meno chiaro di quanto lo sia per il biota e l'ambiente quali possano essere i possibili impatti dei PPCP, presenti nell'ambiente, nell'acqua e nella catena alimentare,

sulla salute a breve e a lungo termine dell'uomo ma ci sono preoccupazioni in particolare per alcune molecole. Questa assenza di evidenze è legata principalmente alla complessità della valutazione del rischio associato alla presenza di PPCP nelle acque a causa della varietà dei composti coinvolti, delle loro diverse modalità di azione e della difficoltà nel prevedere gli effetti a lungo termine dell'esposizione cronica a basse dosi. Inoltre, le attuali normative per la qualità delle acque potabili non prevedono limiti specifici per la maggior parte dei PPCP, in parte a causa della mancanza di dati scientifici sufficienti sui loro effetti sulla salute umana. Poco si è fatto ancora per chiarire gli effetti combinati di diversi composti. Alcuni lavori minimizzano i possibili rischi perché le concentrazioni di PPCP sono molto basse, ma non si può escludere che l'esposizione simultanea a una miscela di PPCP possa avere effetti sinergici o additivi, aumentando il rischio per la salute umana. Ad esempio, gli antibiotici possono interagire con altri interferenti endocrini, influenzando il microbioma intestinale e alterando l'assorbimento e il metabolismo di nutrienti e altri farmaci.

Resistenza agli antibiotici

Preoccupazioni crescenti derivano, in particolare, dagli evidenti legami tra PPCP (inclusi i farmaci non antibiotici) e la diffusione della resistenza antimicrobica (AMR), come affermato anche da un recente rapporto dell'UNEP [130]. Anche a basse concentrazioni i PPCP sono in grado di generare popolazioni batteriche resistenti ad antimicrobici ed antibiotici, promuovendo trasferimento orizzontale di geni di AMR e aumentando il rischio di esposizione e potenziale trasmissione dell'AMR ambientale all'uomo. Questo problema ha una rilevanza critica,

poiché l'AMR rappresenta una sfida sanitaria crescente, con costi sanitari crescenti e progressivo incremento della mortalità da AMR.

Gli antiparassitari, gli antimicotici e i medicinali antitumorali sono gruppi farmaceutici appositamente studiati per uccidere il loro organismo bersaglio o le cellule bersaglio e potrebbero rivelarsi tra quelli più importanti nel danneggiare la salute umana attraverso l'esposizione ambientale.

Azioni di interferenza endocrina

Soprattutto su parabeni e dolcificanti esiste una ampia letteratura che pur con alcune controversie sembra deporre per un rischio apprezzabile per l'uomo quando introdotti con gli alimenti o prodotti farmaceutici. Uno studio di Dagher et al. [131] ha esaminato il metabolismo di tre parabeni (metilparabene; benzilparabene; butilparabene) sulla linea cellulare MCF-7, una linea cellulare immortalizzata di adenocarcinoma mammario umano che esprime a livello endogeno prevalentemente ERα ma anche alcuni ERβ. Questa linea è stata utilizzata per lo screening degli interferenti estrogeni nel carcinoma mammario umano. I parabeni studiati non hanno subito metabolismo nelle cellule MCF-7 e questo ha determinato una maggiore stabilità dei parabeni contribuendo al loro accumulo. La tossicità dei parabeni nelle cellule MCF7 è correlata alla loro lipofilia.

Il metabolita più comune dei parabeni, l'acido p-idrossibenzoico, è stato studiato per la sua azione estrogena ed è emerso che questo composto può mostrare attività estrogenica sulle cellule umane, più specificamente sulle cellule di cancro al seno umano; il suo comportamento estrogenico era già stato riscontrato in modelli animali.

Si tratta di un dato rilevante ai fini della sicurezza di questi composti alla luce della risposta estrogenica di certe cellule dei tumori del seno, del riscontro della presenza di parabeni nel tessuto mammario umano [132] e del coinvolgimento degli estrogeni nello sviluppo del cancro al seno. L'attività estrogenica intrinseca dell'acido p-idrossibenzoico rilevata da Pugazhendhi et al. [133] è risultata simile a quello del metilparabene in termini di legame relativo al recettore degli estrogeni ma la sua attività estrogenica in termini di espressione genica e la proliferazione cellulare erano inferiori a quelle del metilparabene.

Ecotossicità dei farmaci e regolamento REACH

Le prime *Guideline on the environmental risk assessment (ERA) of medicinal products for human use* dell'EMA [134], sono state approvate nel giugno 2006; perciò, la maggior parte dei farmaci registrati prima del 2006 (farmaci legacy), sono privi di ERA.

Burns et al. nel 2018 riferiscono che la differenza tra il numero di farmaci attualmente autorizzati per l'uso sul mercato e quelli che hanno dati di tossicità ambientale è molto ampia, infatti, nel UK solo circa l'11% dei farmaci in commercio ha una valutazione ERA.

Le vecchie linee guida del 2006 verranno rimpiazzate dal 1° settembre 2024 dalla nuova versione rilasciata il 15 febbraio 2024 [135].

La valutazione del rischio ambientale è una procedura sistematica per la previsione di potenziali rischi per la salute umana o per l'ambiente. Le concentrazioni di esposizione ambientale di una sostanza chimica sono previste e confrontate con le concentrazioni previste senza effetto per diversi compartimenti ambientali. Nel caso di prodotti medicinali composti da sostanze naturali (ad esempio vitamine, elettroliti, amminoacidi, peptidi, proteine, nucleotidi, carboidrati e lipidi) come sostanza attiva, la valutazione del rischio ambientale (ERA) può consistere in

una giustificazione per non presentare studi ERA. Come definito nella Direttiva 2004/24/CE, gli stessi criteri si applicano ai medicinali a base di erbe. L'ERA viene eseguita con un approccio graduale, che inizia con una fase iniziale di screening, la Fase I. In questa viene seguito un diagramma decisionale per identificare i prodotti che richiedono una valutazione di Fase II. Il diagramma decisionale della Fase I si conclude con il calcolo di una concentrazione ambientale prevista nelle acque superficiali (PECSW), basata sull'uso previsto del prodotto. Quando questa PECSW è \geq al limite di azione di $0,01 \mu\text{g L}^{-1}$, deve essere eseguita una valutazione di Fase II.

L'ERA copre esclusivamente l'impatto dell'uso di un medicinale. Non tiene conto delle emissioni nei siti di produzione e dei rifiuti provenienti dall'imballaggio del medicinale [136]. La valutazione del rischio chimico si basa su alcuni parametri: Persistenza (P), Bioaccumulabilità (B) e Tossicità (T). Poiché la valutazione PBT/vPvB è una valutazione del rischio, ogni sostanza attiva deve essere valutata per le sue proprietà PBT/vPvB indipendentemente dalla sua PEC. Le sostanze vengono valutate e, in conseguenza catalogate, a seconda della loro rispondenza ai parametri indicati sopra come più o meno Persistenti, Bioaccumulabili e Tossiche (PBT). Una sostanza attiva che non si degrada bene nell'ambiente (persistente), si accumula negli organismi (bioaccumulabile) ed è tossica, viene identificata nella valutazione PBT / vPvB (molto persistente e molto bioaccumulabile).

Inoltre, la Commissione europea ha pubblicato nell'aprile 2023 una proposta per rivedere la legislazione farmaceutica generale e promuovere l'innovazione, in particolare per le esigenze mediche insoddisfatte, riducendo al contempo gli oneri normativi e l'impatto ambientale dei farmaci [137].

È necessario ampliare l'ambito delle ERA per affrontare anche i rischi ambientali durante il processo di produzione e formulazione, come considerato nella strategia della rete delle agenzie europee per i medicinali fino al 2025 [138], i rischi dello sviluppo e del mantenimento della resistenza antimicrobica nell'ambiente, dalla produzione, uso e smaltimento di antimicrobici, nonché i rischi ambientali di prodotti di degradazione, metaboliti ed effetti legati alla combinazione di molecole, alla luce della crescente evidenza che le miscele di farmaci possono avere una maggiore tossicità [139].

L'ipotesi di obbligo di prescrizione medica per i farmaci che contengono PBT, vPvB, PMT e vPvM come misura di minimizzazione del rischio per quanto riguarda l'ambiente, non aumenta la protezione dell'ambiente. La gran parte dei medici non è conoscenza di quale sia il significato di queste classificazioni e quali pericoli rappresentino per l'ambiente sostanze con queste caratteristiche.

Nell'Unione Europea nel 2006 è entrato in vigore il regolamento REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) [140] e cioè registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze chimiche. Per gestire gli aspetti tecnici, scientifici e amministrativi del regolamento e assicurare la coerenza a livello comunitario è stata istituita l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA) [141]. L'Unione Europea tramite il REACH valuta le sostanze chimiche per identificarne il possibile rischio per la salute dell'uomo e dell'ambiente. Inoltre, ai sensi della Dir. 2013/39/UE è stato definito un elenco di controllo, la cosiddetta *Watch list*, in cui sono presenti alcuni farmaci per uso umano e veterinario, con il fine di: individuare sostanze "contaminanti emergenti" nelle

acque superficiali da sottoporre a monitoraggio e costruire un set di dati a livello UE su potenziali contaminanti per determinarne il rischio ed eventualmente stabilire limiti normativi (Environmental Quality Standards - EQS). La prima WL è stata definita nel 2016 e viene sottoposta a revisione periodica ogni 2 anni con la rimozione delle sostanze su cui sono state raccolte informazioni che consentono di concludere la valutazione di rischio.

La “watch list” 2020 – 2022 della UE per il monitoraggio dei farmaci, comprende 13 API di farmaci di varie categorie: antibiotici, antifungini antinfiammatori, ormoni [142].

In Italia la prima campagna di monitoraggio sulla base della *Watch list* è stata coordinata nel 2016 da ISPRA (Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale) e svolta dalle agenzie regionali per la protezione dell’ambiente (ARPA). Il monitoraggio ha riguardato 23 stazioni; le campagne di campionamento sono state generalmente 2 in quasi tutte le regioni.

Il maggior numero di ritrovamenti riguarda tre composti: il 17-beta-estradiolo (E2), l’Estrone (E1) e il Diclofenac presenti nella maggior parte delle stazioni. Molto meno numerosi sono stati i ritrovamenti degli antibiotici macrolidi (tra cui principalmente claritromicina e azitromicina). Gli ormoni si ritrovano in stazioni caratterizzate da pressioni antropiche sia di tipo urbano, che di tipo diffuso dovuto alla presenza di allevamenti animali. Sono stati osservati superamenti dei livelli di non effetto (PNEC) per 17-alfa-etinilestradiolo (EE2), 17-beta-estradiolo (E2), diclofenac, azitromicina, claritromicina, estrone (E1)(30). Nella tabella 2 [142] sono riportate le sostanze cercate, il numero degli Stati Membri UE da cui provengono i dati, la concentrazione mediana e il 95° percentile. È stato osservato

Tabella 2.
Dati di monitoraggio
a livello dell'Unione Europea 2020 – 2022
dei farmaci della “watch list”. [142]

	Stati Membri UE	Campioni	Concentrazione Mediana	95° Percentile
Sulfametossazolo	14	11684	0.025 µg/L	1.17 µg/L
Trimetoprim	4	4613	0.0125 µg/L	0.0674 µg/L
Clotrimazolo	2	45	0.0008 µg/L	0.016 µg/L
Fluconazolo	1	436	0.01 µg/L	0.06 µg/L
Gemfibrozil	3	2476	N/D	0.0125 µg/L
Noretisterone	1	20	0.003 µg/L	0.0034 µg/L
Venlafaxina e O-desmetilvenlafaxina	1	1395	0.03 µg/L	0.19 µg/L
Clindamicina	1	436	N/D	0.11 µg/L
Metformina	2	2090	N/D	4.8 µg/L
Gabapentin	1	1478	N/D	3.8 µg/L
Ibuprofene	4	4069	N/D	0.02 µg/L
Ofloxacina	3	277	0.01 µg/L	0.18 µg/L

Legenda: PNEC = Predicted No Effect Concentration, la concentrazione della sostanza sotto la quale non sono previsti effetti dannosi per il comparto ambientale a rischio; SM= Stato Membro UE; P95= 95° percentile.

un superamento della Concentrazione Predetta Senza Effetto (PNEC) - la concentrazione della sostanza al di sotto della quale non sono previsti effetti dannosi per il comparto ambientale a rischio - per molte delle sostanze ricercate [142]. Rimangono delle criticità irrisolte. Per ora la valutazione del rischio ambientale (ERA) è obbligatoria per i medicinali per uso umano e solo una minoranza dei prodotti è stata indagata; la ERA e le misure per la riduzione del rischio non sono vincolanti per l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per l'uomo; i programmi di monitoraggio dei farmaci nelle acque non sono sufficiente a garantire la sicurezza delle acque; mancano limiti specifici di emissione per gli impianti di produzione e per le concentrazioni di residui farmaceutici nell'acqua potabile ed infine non esistono norme specifiche per la gestione della maggior parte dei rifiuti di medicinali.

Un altro aspetto di grande rilevanza e criticità è definire quali siano i test più adatti ad una valutazione realistica del rischio ambientale.

Valutazione del rischio dovuto alla presenza di farmaci nell'ambiente

Generalmente per le valutazioni del rischio chimico, gli studi di tossicità sono condotti con singole sostanze chimiche in modelli animali sulla base di linee guida normative sui test [ad es. Linee guida dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico [143]. I test hanno l'obiettivo chiave di valutare la relazione dose-risposta di una sostanza chimica, per questo vengono generalmente testate diverse dosi per definire il livello senza effetti avversi osservati (NOAEL) e/o il livello più basso con effetti avversi osservati (LOAEL). Il NOAEL è considerato una soglia predefinita conservativa al di sotto della quale non si prevede che una sostanza chimica induca effetti avversi, indipendentemente dalla dose. Il livello senza effetti avversi osservati, combinato con fattori di incertezza (che riconoscono le lacune nei dati disponibili), viene quindi utilizzato per stabilire i criteri di sicurezza [144]. Tutto questo basandosi sull'assunzione che per tutte le sostanze esista una linearità dose-risposta e quindi un livello soglia al di sotto del quale non si verifica l'effetto tossico.

Questo tipo di valutazione basato sul dogma “la dose fa il veleno”, non è adatto però a valutare gli effetti di sostanze come gli interferenti endocrini (IE) o gli effetti cancerogeni di mi-

scele di sostanze chimiche a dosaggi bassi [144]. Le modalità di azione degli IE hanno messo in discussione i concetti tradizionali della tossicologia, perché queste sostanze esercitano effetti negativi a basse dosi che non sono prevedibili in base a quelli osservati a dosi più elevate. Molti studi pubblicati documentano che gli IE possono agire nell'intervallo da nanomolare a micromolare e alcuni mostrano attività a livelli picomolari [145]. Un concetto cardine degli studi tossicologici sugli IE è quello di *non-monotonic dose-response curve* (NMDRC) che rappresenta una sfida ai concetti fondamentali della tossicologia e della valutazione del rischio. La NMDRC descrive una relazione dose-risposta caratterizzata da una curva la cui pendenza cambia direzione all'interno dell'intervallo di dosi testate. La NMDRC può derivare da numerosi meccanismi molecolari come: effetti antagonisti indotti dalla stimolazione di più recettori che differiscono per la loro affinità, desensibilizzazione del recettore, feedback negativo con l'aumento della dose o modulazione del metabolismo dose-dipendente [146]. Viene considerato un concetto essenziale per la valutazione tossicologica nel campo delle scienze sulla salute ambientale perché quando si verificano NMDRC, gli effetti delle basse dosi non possono essere previsti dagli effetti osservati a dosi elevate. Tutto ciò è suffragato dalla scoperta che le sostanze chimiche hanno effetti nocivi sugli animali e sull'uomo nell'ambito delle esposizioni ambientali e indica chiaramente che le basse dosi non possono essere ignorate.

Sfortunatamente, i modelli di test ambientali utilizzati per prevedere il destino, il trasporto, l'esposizione e il bioaccumulo, sono stati progettati per affrontare contaminanti storici e spesso sono inappropriati per valutare i rischi ambientali dei farmaci.

A differenza di molti contaminanti organici storici, i rapporti di distribuzione della maggior parte dei prodotti farmaceutici sono influenzati anche dal legame idrogeno, dallo scambio di cationi, dai ponti cationici e dalla complessazione superficiale. L'assorbimento e l'eliminazione di prodotti farmaceutici ionizzabili (oltre il 70% dei farmaci sono ionizzabili) da parte di pesci e invertebrati sono modificati dal pH delle acque superficiali [85]. Un recente documento della Commissione Europea rimarca che alcuni studi hanno evidenziato effetti diretti sulla fauna selvatica da parte di certi farmaci anche a concentrazioni più basse di quelle rinvenute nelle acque e nel suolo [147].

I prodotti farmaceutici possono causare effetti lievi sugli organismi acquatici e terrestri che non vengono rilevati negli studi standard. E poiché i farmaci per uso umano e veterinario sono rilasciati continuamente nell'ambiente, gli organismi selvatici sono esposti per periodi molto più lunghi rispetto a quelli utilizzati nei test standard. Nei test di tossicità cronica gli organismi sono esposti a differenti concentrazioni di sostanze da testare per un periodo di tempo lungo che può comprendere una parte sostanziale del loro ciclo di vita. Inoltre, rispetto ai test acuti che spesso usano la mortalità come unica misura dell'effetto, i test cronici possono includere più endpoints come la riproduzione degli organismi, la crescita e il loro comportamento.

Il pesce sembra essere la specie più sensibile alla contaminazione da farmaci nell'acqua nei test a lungo termine (56% dei prodotti farmaceutici testati). Tali risultati sottolineano la necessità di utilizzare test di eco-tossicità a lungo termine nell'ERA dei prodotti farmaceutici.

Nel valutare la tossicità cronica occorre considerare, inoltre,

che i prodotti farmaceutici non sono presenti nell'ambiente singolarmente ma sono in compagnia di molti altri farmaci e contaminanti. Perciò l'approccio diffuso di valutare il rischio della "singola sostanza" potrebbe portare a una sottovalutazione dei reali rischi ambientali. Nelle conclusioni di un recente lavoro i cui risultati non hanno fatto emergere rischi consistenti per la salute umana dall'esposizione a composti estrogeni, gli autori correttamente evidenziano che *"la valutazione del rischio non ha considerato le interazioni tra i composti, che avvengono nell'acqua potabile e possono aumentare i rischi e gli effetti avversi per la salute umana."* [148].

Gli organismi acquatici e terrestri sono esposti a una miscela di medicinali e altre sostanze chimiche, inclusi pesticidi, biocidi e prodotti industriali. Tra queste sostanze sono possibili effetti interattivi e azioni sinergiche di sostanze con modalità di azione simili, che portano ad effetti additivi. Poco è stato fatto per determinare l'assorbimento di prodotti farmaceutici negli organismi e attraverso la catena alimentare. L'eco-tossicità di una miscela di farmaci è spesso superiore alla somma degli effetti dei suoi singoli componenti. Una miscela può avere una notevole eco-tossicità, anche se tutti i componenti sono presenti in concentrazioni che prese singolarmente determinano effetti eco-tossicologici insignificanti [26]. Lo studio di Thrupp et al. [149] ha fatto osservare un effetto combinato significativo quando pesci adulti di *Pimephales promelas* sono stati esposti a miscele di steroidi anche se ciascun farmaco steroideo nella miscela era presente a una concentrazione che da sola non avrebbe prodotto alcun effetto statisticamente significativo (qualcosa che nasce da ciò che sembra "niente"). In pratica, piccoli effetti possono sommarsi per raggiungere una risposta statisticamente

e biologicamente significativa quando si verifica un'esposizione simultanea a più sostanze chimiche nei pesci.

Vista la loro sensibilità agli IE i pesci sono spesso impiegati come modello di ricerca per studiare i possibili impatti di queste sostanze chimiche sull'uomo. Un team di ricercatori ha proposto il pesce zebra (zebra fish) come modello per prevedere gli effetti degli EDC su test tossicogenomici nell'uomo, come i microarrays o il sequenziamento dell'intero genoma. Ciò sarebbe possibile grazie al fatto che i geni del pesce zebra, che hanno un'espressione significativamente alterata dopo l'esposizione agli EDC, sono molto simili a quelli trovati nell'uomo. Inoltre, molti dei sistemi ghiandolari presenti nei pesci zebra hanno somiglianze con quelli umani, facendo sì che questo modello di pesce sia adatto allo studio delle alterazioni del sistema endocrino [150].

Per diversi decenni è stato compiuto uno sforzo concertato per identificare le singole sostanze chimiche e altri agenti cancerogeni. Allo stesso tempo, però, è stato fatto poco per determinare se le esposizioni croniche nel corso della vita a miscele di sostanze chimiche non cancerogene presenti nell'ambiente (a bassi livelli di dose) abbiano o meno un potenziale cancerogeno.

Per esplorare l'ipotesi che esposizioni a basse dosi di miscele di sostanze chimiche nell'ambiente possano contribuire alla cancerogenesi ambientale, sono stati esaminati 11 fenotipi caratteristici del cancro, diversi siti target prioritari per la loro alterazione in ciascuna area e gli interferenti prototipici per tutti i target. Questo ha incluso le caratterizzazioni delle risposte dose-effetto, evidenze di effetti a basse dosi e effetti incrociati tra i vari fenotipi per tutti i target e le sostanze chimiche. In totale, sono stati esaminati 85 esempi di sostanze chimiche per

le loro azioni su percorsi/meccanismi chiave legati alla cancerogenesi. Solo il 15% (13/85) è risultato avere evidenze di una soglia dose-risposta, mentre il 59% (50/85) ha mostrato effetti a basse dosi.

Gli autori ritengono che ciò contribuisca a convalidare l'idea che le sostanze chimiche possono agire in modo distruttivo sui principali meccanismi legati al cancro a livelli di esposizione rilevanti dal punto di vista ambientale [151]. Una recente revisione della letteratura ha analizzato i nuovi rischi per la salute e i concetti emergenti relativi ai contaminanti emergenti presenti nell'acqua come i farmaci, e ha indicato come aree di indagine future la possibilità di: effetti latenti a lungo termine e intergenerazionali; effetti sulla salute interattivi delle miscele di contaminanti emergenti; le sfide poste dalla multifinalità⁸ ed equifinalità degli effetti⁹; l'ipotesi evolutiva di salute e malattia [129].

Infine, bisognerebbe ampliare la ricerca per determinare l'assorbimento di prodotti farmaceutici negli organismi e attraverso la catena alimentare.

8. Il termine *multifinalità* indica che una singola causa o fattore può portare a risultati diversi. In altre parole, un singolo fattore può produrre una gamma di esiti diversi a seconda del contesto o delle circostanze. Per esempio, l'esposizione a una sostanza chimica o un contaminante potrebbe causare effetti diversi su persone diverse, come problemi di salute differenti, a seconda della predisposizione genetica, delle condizioni ambientali o di altri fattori.

9. Il termine *equifinalità* significa che risultati simili o identici possono essere raggiunti attraverso diverse vie o cause. In altre parole, diversi fattori o processi possono portare allo stesso risultato finale. Ad esempio, in campo ecologico, diverse fonti di contaminazione potrebbero causare lo stesso tipo di impatto ambientale, anche se i processi che portano a quel risultato sono diversi.

Come si può ridurre l'impronta ambientale dei trattamenti farmacologici

Al fine di minimizzare il rischio di contaminazione ambientale con i farmaci vanno controllate tutte le fasi delle attività farmaceutiche (ricerca, produzione, prescrizione, distribuzione e smaltimento di medicinali). Spetta alle aziende perseguire l'obiettivo di produrre farmaci più eco sostenibili, e ai medici e ai farmacisti (per i percorsi di auto cura) di ridurre o minimizzare la quota di farmaci prescritti o consigliati in maniera inappropriata e di quelli inutilizzati. Ai pazienti compete l'adesione alle istruzioni ricevute e lo smaltimento corretto.

La figura 3 riassume le azioni necessarie per ridurre l'impronta ambientale dei trattamenti farmacologici.

Il rispetto per l'ambiente comprende non solo l'attenzione alle caratteristiche dei principi attivi, dei conservanti, dei coloranti, e degli altri componenti contenuti nel prodotto ma anche l'utilizzo di imballaggi eco-friendly: le aziende possono adottare materiali di imballaggio più sostenibili come bioplastiche o carta riciclata, infatti, utilizzare imballaggi biodegradabili e ridurre l'uso di plastica non riciclabile può ridurre significativamente l'impatto ambientale dei farmaci.

Le aree di studio, ricerca e produzione che applicate nel loro insieme, pur se in ambiti diversi, dovrebbero contribuire molto

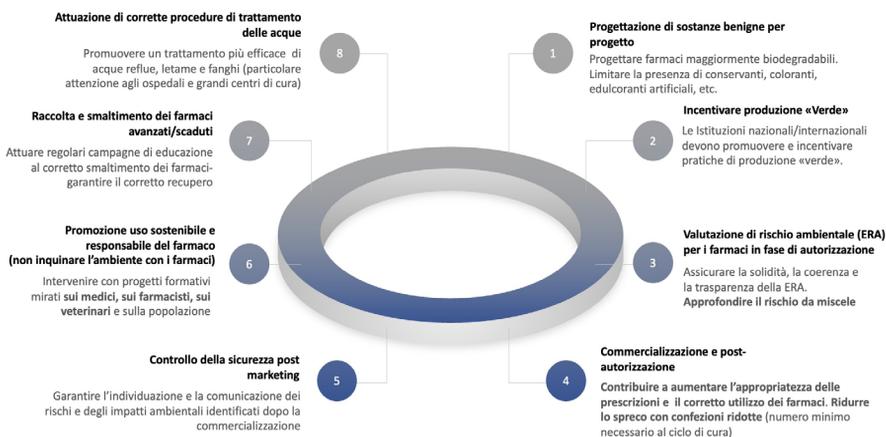


Figura 3. Azioni per ridurre l'impatto ambientale dei trattamenti farmacologici

alla riduzione dell'impronta ecologica dei farmaci o dei loro metaboliti nell'ambiente sono: la Greenpharmacy, strettamente collegata alla green-chemistry, l'ecofarmacovigilanza, la farmacococinetica [152], e la farmaceutica ecocompatibile. Gli ambiti di interesse di queste discipline sono spesso coincidenti e sovrapponibili.

Green Pharmacy

Per Green Pharmacy dovrebbe intendersi la somma di tutte le misure da adottare, per progettare e produrre prodotti medicinali con ingredienti farmaceutici attivi, API, che abbiano il minimo impatto ambientale possibile. Da un punto di vista chimico, gli ingredienti farmaceutici attivi sono un'ampia gamma di piccole molecole con differenti proprietà fisico-chimiche e biologiche, possono essere di natura chimica, vegetale, animale; ne esistono circa 3000 autorizzati sul mercato dell'UE. Bastano

modifiche minori nella struttura chimica di un ingrediente farmaceutico attivo perché il suo destino ambientale, cambi in maniera significativa. Le misure di Green Pharmacy dovrebbero essere applicate durante tutte le attività farmaceutiche, dalla progettazione di nuove molecole alla produzione, distribuzione e smaltimento.

L'industria farmaceutica può adottare processi di produzione più sostenibili, riducendo l'uso di solventi tossici e ottimizzando l'uso delle risorse. Ad esempio, l'utilizzo di processi di sintesi chimica "a flusso continuo" può migliorare l'efficienza e ridurre i rifiuti.

Un esempio di "green pharmacy" è la modifica della molecola di ifosfamide (usata in chemioterapia). Questo farmaco non è biodegradabile ma la semplice aggiunta di una molecola glicidica ne aumenta l'assorbimento intestinale mantenendone intatte le proprietà terapeutiche, riducendo gli effetti collaterali e riducendo la dispersione ambientale (aumenta la biodegradazione) [26].

Green Chemistry

I concetti di Green Pharmacy e Green Chemistry (chimica verde) sono strettamente legati. La "Green Chemistry" si basa essenzialmente sullo studio e sul disegno di processi e prodotti che siano ecosostenibili e poco tossici per l'uomo e per l'ambiente. La chimica verde dovrebbe rispettare una dozzina di principi ben definiti [153]. Un processo chimico verde è "benigno per progetto", cioè è progettato da zero per avere un impatto minimo sull'ambiente; in altre parole, il rispetto dell'ambiente è una caratteristica imprescindibile del processo di produzione. Fare chimica verde non è solo positivo per l'ambiente, ma rende i progetti produttivi più redditizi.

Ecofarmacovigilanza

L'ecofarmacovigilanza è la disciplina che si occupa del destino dei farmaci nell'ambiente, e dei suoi effetti sull'uomo [93]. Come si è già detto, i farmaci sebbene siano presenti nell'ambiente a concentrazioni molto basse, potrebbero interferire con alcune funzioni dell'organismo e contribuire alle resistenze batteriche.

L'ecofarmacovigilanza è l'insieme dei processi di: 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.

Per una migliore comprensione del ciclo di vita di un farmaco, bisogna studiare dove vanno e cosa fanno gli ingredienti farmaceutici attivi (o i loro metaboliti) dopo aver agito sull'organismo umano.

Farmacocinetica degli API

La farmacocinetica (PEK), affianca la farmacovigilanza perché studia il destino degli ingredienti farmaceutici attivi nell'ambiente [154]. Si tratta di una disciplina analoga alla farmacocinetica (PK) che si applica agli uomini, che considera il destino degli ingredienti farmaceutici attivi nell'ambiente (a

partire dal punto in cui un ingrediente farmaceutico attivo o il metabolita viene eliminato); la differenza principale tra PK e PEK sta nel fatto che l'attenzione della PK è sui livelli plasmatici del farmaco mentre la PEK (farmacoecocinetica) è sui livelli ambientali del farmaco, in particolare nelle acque reflue, nell'acqua potabile, nei biosolidi e nel biota. Tutti i percorsi di escrezione degli ingredienti farmaceutici attivi sono importanti per prevenire l'inquinamento. Per lungo tempo si è pensato che le uniche vie di eliminazione fossero l'escrezione tramite l'urina e le feci. Esistono invece diversi percorsi alternativi, quali ad esempio il rilascio di ingredienti farmaceutici attivi immodificati dalla pelle durante il bagno e il lavaggio (anche il lavaggio dei capi di abbigliamento). Questi percorsi sono caratteristici dei farmaci applicati per via topica o per via transdermica e di quelli che vengono espulsi dalla pelle attraverso il sudore. Per esempio, si può limitare l'eliminazione del farmaco per via cutanea progettando un rilascio più efficiente e mirato degli ingredienti farmaceutici attivi transdermici o educando i pazienti sul modo di applicare correttamente i prodotti topici e riducendo il sovra-utilizzo di questi farmaci.

Responsabilità a livello di sistema

La valutazione del rischio ambientale (ERA) dell'EMA in vigore dal dicembre del 2006 (EMA 2006) [134] obbligatoria per i medicinali per uso umano immessi in commercio copre una minoranza dei prodotti; ed inoltre, l'ERA e le misure per la riduzione del rischio non sono vincolanti per l'autorizzazione dei medicinali per l'uomo.

Ad oggi, i livelli di monitoraggio non sono sufficienti; non sono previsti limiti specifici di emissione per gli impianti di

produzione; non ci sono limiti per le concentrazioni di residui farmaceutici nell'acqua potabile, nelle acque superficiali o nelle acque reflue; non esistono norme specifiche per la gestione della maggior parte dei rifiuti di medicinali. Vi sono, dunque, enormi carenze normative ancora da colmare.

Anche il sistema “farmaceutico” ha le sue responsabilità nel fenomeno dell'accumulo dei farmaci e delle prescrizioni “inappropriate”. Questo per l'eccessiva pubblicità diretta al consumatore; le pressioni delle case farmaceutiche sul medico (informazione medica orientata, riunioni sponsorizzate); la campionatura. L'assenza di sistemi di smaltimento o di modalità di smaltimento condivise o inappropriate (a livello internazionale, nazionale o regionale) e la mancanza di regolari campagne di informazione al pubblico contribuiscono a esacerbare il problema.

Tra le responsabilità istituzionali vi è anche quella di promuovere la adozione di metodologie più efficaci per il trattamento delle acque reflue e dei fanghi. Aggiornare o potenziare il processo di filtrazione delle acque reflue può essere una strategia efficace per controllare il livello di concentrazione dei PPCP. Alcuni autori suggeriscono che per migliorare ed estendere la capacità dei processi di filtrazione di rimuovere la materia organica disciolta, inclusi i PPCP, si potrebbero adottare dei processi biologici perché la biofiltrazione combina sia funzioni di biosorbimento che di biodegradazione, offrendo numerosi vantaggi per il trattamento delle acque [155].

Anche un gruppo di tecnologie avanzate per il trattamento delle acque come i processi di ossidazione potrebbero scomporre gli inquinanti complessi in sostanze più semplici e meno nocive [156].

In materia di prevenzione primaria dovrebbero essere adottati provvedimenti per limitare al minimo l'emissione in ambiente di farmaci usati negli allevamenti di bestiame e nella piscicoltura. In letteratura viene sottolineata la necessità di un monitoraggio continuo e di pratiche sostenibili per mitigare le conseguenze a lungo termine degli antibiotici e della resistenza agli antibiotici negli ambienti acquatici. Singh et al. [157] sottolineano che dovrebbe esserci una politica governativa rigorosa che imponga il controllo dello scarico dei residui di antibiotici da varie fonti per ridurre il rischio ambientale di contaminazione da antibiotici.

Prevenzione: uso ecocompatibile dei farmaci

L'uso maggiormente eco compatibile dei farmaci è favorito da numerosi fattori di cui citeremo e commenteremo solo alcuni dei fondamentali quali: l'utilizzo più corretto dei farmaci, che si ottiene con il coinvolgimento attivo degli operatori sanitari (medici, farmacisti) e dei cittadini; una migliore educazione dei pazienti, dei caregiver e dei cittadini allo smaltimento corretto dei farmaci; l'adozione di sistemi tecnologicamente più avanzati per la depurazione dei reflui, in particolare a livello ospedaliero, dove l'uso dei farmaci è particolarmente elevato.

Limitare l'impronta ambientale legata alla prescrizione medica e al consiglio in farmacia

Non si può privare il paziente del farmaco più adeguato alla sua malattia, ma si può certamente limitare la prescrizione o il consiglio di farmaci inutili. L'appropriatezza della prescrizione ha un ruolo centrale nella gestione dell'inquinamento ambientale da farmaci.

Medici e farmacisti devono essere consapevoli che quando si prescrive o si consiglia un farmaco a un paziente, la prescrizione viene fatta involontariamente anche a tutto l'ambiente circostante; questo determina prescrizioni per l'uomo in generale, per gli animali e per tutto il sistema vivente. Se per un problema di salute esiste più di un farmaco o intervento terapeutico, il medico o il farmacista (nell'auto-cura) dovrebbero scegliere sempre l'intervento che ha il minimo impatto sull'ambiente. Un esempio importante è quello degli antibiotici. Questi farmaci sono ampiamente prescritti anche per patologie non di origine batterica e questo concorre ad aggravare il fenomeno delle resistenze batteriche. In pratica, anche se il problema di salute del paziente ha sempre la priorità nella scelta dell'intervento, si può fare molto per limitare l'impronta ambientale legata alla prescrizione medica e al consiglio in farmacia. In questa area di intervento rivestono molta importanza gli interventi di educazione medica continua su medici e farmacisti centrati sul problema della prescrizione/consiglio responsabile e ecosostenibile.

Strumenti per scegliere farmaci meno rischiosi per l'ambiente

Una guida utile al fine di comprendere l'impatto ambientale dei farmaci che vengono prescritti/consigliati è il database *Pharmaceuticals and Environment* predisposto nell'ambito del Programma ambientale del Consiglio di contea di Stoccolma in cui i farmaci sono classificati per la loro ecotossicologia. Il database per ciascun farmaco dà informazioni sulla classificazione del pericolo ambientale e del rischio ambientale. Il testo indica il livello di Persistenza, Bioaccumulabilità, Tossicità (PBT).

Il pericolo ambientale è classificato da 0 a 9, dove un valore elevato indica che il farmaco può avere impatto ambientale elevato. La classificazione del rischio si basa generalmente su calcoli teorici del rischio. Il database elettronico, continuamente aggiornato, è accessibile all'indirizzo: <https://www.janusinfo.se/environment>.

Responsabilità dei pazienti

Anche i pazienti sono responsabili della contaminazione ambientale con ingredienti farmaceutici attivi. I fattori con cui possono concorrere al fenomeno sono:

- la pressione prescrittiva sul medico, si dice che il paziente ritenga che “una buona visita debba sempre concludersi con una prescrizione”;
- gli acquisti in automedicazione, sotto la pressione di informazioni acquisite sul web o da persone non preparate sul problema;
- l’immagazzinamento di scorte eccessive di medicinali a domicilio, dovuto a varie ragioni quali la mancata aderenza al piano terapeutico, il comparire di eventi avversi che porta a interrompere e accumulare il primo farmaco e alla prescrizione di uno o più farmaci diversi; le richieste “inutili” al medico, come ad esempio i farmaci “di scorta” prima di un viaggio ed infine le procedure di smaltimento improprio.
- Il mancato rispetto delle regole per un corretto smaltimento.

Educazione del paziente

L'educazione del paziente al consumo razionale dei medicinali, al rispetto delle indicazioni terapeutiche e al corretto smaltimento dei medicinali inutilizzati o scaduti, dovrebbero far parte della pratica clinica quotidiana dei medici e del lavoro dei farmacisti. Occorrono, inoltre, regolari campagne istituzionali di informazione e diffusione capillare a livello nazionale di procedure adeguate di ritiro e smaltimento dei farmaci. Tutto ciò si rifletterebbe positivamente anche sugli esiti della terapia e potrebbe avere importanti implicazioni sulla salute dell'ambiente.

In merito al corretto utilizzo e smaltimento dei farmaci sono stati predisposti diversi opuscoli a livello regionale che probabilmente avrebbero meritato una diffusione più ampia su tutto il territorio nazionale. Ne citiamo una a solo titolo di esempio, perché probabilmente si possono trovare numerose iniziative locali altrettanto lodevoli; si tratta della "Guida all'uso consapevole del farmaco", fascicolo realizzato dall'associazione "A.P.M.A.R. Onlus" [158], in partenariato con AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, e molte altre istituzioni e Associazioni. Il fascicolo contiene informazioni rilevanti e di facile fruizione per il pubblico.

Per accompagnare l'opera di sensibilizzazione nei confronti di questo problema possono essere utili le raccomandazioni riportate nella tabella 3, in parte tratte dal fascicolo dell'A.P.M.A.R. sopra citato. Queste possono essere stampate ed esposte in sala d'attesa o distribuite ai pazienti o inviate loro per via telematica.

Tabella 3. Raccomandazioni da dare ai pazienti per sensibilizzarli

Siate prudenti nell'uso dei farmaci!
Fatevi prescrivere o acquistate farmaci di libera vendita solo per i problemi di salute in cui l'uso del farmaco è indispensabile;
Seguite scrupolosamente le indicazioni del medico e/o del farmacista per il dosaggio, gli orari o altre precauzioni necessarie;
Se avanzasse del farmaco al termine della cura non gettatelo nel lavandino o nel WC;
Utilizzate un contenitore in cui raccogliere i farmaci avanzati/scaduti che dovrete smaltire, ve li troverete pronti alla prima occasione in cui andrete in farmacia;
Conferite negli appositi cassonetti per la raccolta dei farmaci scaduti presenti nelle farmacie: sciroppi; pastiglie e compresse; flaconi con residui di medicinale; pomate e fiale per iniezioni; disinfettanti.
Differenziate in casa i vari materiali: il blister va smaltito secondo le indicazioni dei vari sistemi di raccolta/riciclaggio; i flaconi dei medicinali liquidi invece si conferiscono tali e quali in farmacia; le confezioni di carta e cartone devono essere smaltite nella carta;
Le procedure descritte sono valide sia per i farmaci prescritti che per i farmaci da banco. In caso di dubbi sul corretto smaltimento di un farmaco, chiedete al vostro medico o al farmacista.

Attività di ISDE Italia dedicate alla limitazione del fenomeno dell'inquinamento da PPCP

ISDE-Italia ha una conoscenza approfondita di questo tema e lo studia da oltre 10 anni. L'associazione si è impegnata su molti fronti per sensibilizzare medici, farmacisti e veterinari sulla necessità di limitare questo tipo d'inquinamento e sul ruolo che questi professionisti possono svolgere. La prima manifestazione di interesse risale a oltre dieci anni fa con la partecipazione a un workshop nazionale organizzato dalla Scuola Internazionale per l'Ambiente, la Salute e lo Sviluppo Sostenibile intitolato: Farmaci, Salute e Ambiente. Nel 2018 nel corso della 11^a Giornata dei Medici per l'Ambiente durante il 13° Forum Gestione del Rischio in Sanità (Firenze) ha contribuito alla sessione con un intervento dal titolo: Sostanze chimiche di origine farmaceutica nell'ambiente. Un gruppo di lavoro ISDE ha progettato e realizzato un corso e-learning accreditato dal Sistema Nazionale di Educazione Continua in Medicina (ECM) italiano intitolato "Contaminazione delle acque da farmaci" rivolto a medici, farmacisti e operatori sanitari. Il corso è stato accreditato nel sistema ECM nel 2019, 2020 e 2022 ed è stato completato complessivamente, da oltre 2000 tra medici e farmacisti. Una edizione completamente rivista e aggiornata del corso e-learning è stata accreditata nel novembre 2023, dal

Sistema Nazionale di Educazione Continua in Medicina e verrà riaccreditata per il 2025.

All'azione di sensibilizzazione e formazione sull'argomento è stata affiancata una importante azione di ricerca. Infatti, ISDE Italia ha collaborato con l'Istituto di Ricerca Sulle Acque (IRSA) del Consiglio nazionale delle Ricerche (CNR) alla realizzazione di un progetto pilota di definizione del potenziale di rischio ambientale di un gruppo di sostanze farmaceutiche la cui presenza era stata segnalata in letteratura scientifica nelle acque italiane. Sui risultati del progetto è stato presentato un poster al 33° convegno annuale della *Society of Environmental Toxicology and Chemistry* (SETAC) 2023 [159].

È in corso uno studio molto più ampio in cui ISDE Italia collabora come referente scientifico per gli aspetti ambientali, informativi e formativi. Lo studio è sviluppato da diversi centri di ricerca ed in particolare dall'Istituto di Ricerca Sulle Acque (IRSA) nell'ambito del progetto del National Biodiversity Future Center (NBFC), finanziato dall'Unione Europea - programma Next Generation EU. PNRR, Missione 4, Componente 2, Investimento 1.4 - National Biodiversity Future Center (NBFC) – CUP n° B63D21015220004. In questo studio verranno ricercati 300 composti utilizzati nei prodotti farmaceutici (come API, conservanti, dolcificanti artificiali, coloranti) in un centinaio di campioni d'acqua italiani. Verranno raccolti i dati presenti in letteratura sulla loro persistenza, tossicità e bioaccumulo. In alcuni casi specifici, per le sostanze considerate particolarmente rilevanti, per le quali non sono presenti dati di ecotossicità, verranno condotti studi sperimentali. Tutti i dati verranno organizzati in schede tecniche riportanti il livello presunto di “ potenziale di rischio ambientale “ calcolato con

uno scoring system originale. Le schede saranno rese disponibili per i professionisti sanitari in un sito web dedicato. L'obiettivo è promuovere una nuova cultura tra medici, farmacisti e pazienti per un uso più consapevole e ambientalmente sostenibile dei farmaci, in vista della nuova strategia europea "One Health". Infatti, la disponibilità di dati relativi all'ecotossicità di PPCP, nella fase di prescrizione terapeutica e di consiglio di prodotti per la cura personale, guiderà medici e farmacisti nella scelta di farmaci più sostenibili per l'ambiente. Tutto ciò senza privare il paziente della necessaria e più adeguata cura per il suo problema di salute.

Conclusioni

Si può brevemente richiamare che l'inquinamento ambientale derivante dai prodotti farmaceutici per uso umano e veterinario costituisce una minaccia certa per la fauna selvatica e per il biota, come dimostrano i danni provocati su alcune specie animali come pesci, uccelli, rane, etc. I metodi di ricerca attuali sono insufficienti per una valutazione corretta del rischio: si studiano poco gli effetti più sottili dell'inquinamento e gli effetti cronici; la valutazione dei rischi viene fatta per singolo composto e non, come sarebbe corretto fare, per le miscele.

È necessario un migliore monitoraggio ambientale dei farmaci e dei loro prodotti di trasformazione, nel biota, nell'acqua e nei sedimenti. Andrebbe accuratamente valutato il rischio di trasferimento della resistenza agli antibiotici tra le popolazioni microbiche nel suolo e batteri patogeni per l'animale e l'uomo. La ricerca ha dimostrato che se non verrà intrapresa alcuna azione di mitigazione, la minaccia ambientale del solo diclofenac aumenterà del 65% entro il 2050. I miglioramenti tecnologici da soli non saranno sufficienti nemmeno per ridurre gli attuali livelli di concentrazione e se non verrà attuata una sostanziale riduzione dei consumi, gran parte degli ecosistemi fluviali globali non sarà sufficientemente protetta.

In quanto al rischio per l'uomo non si può attendere di avere certezze di danno ma bisogna agire sulla base del principio di precauzione. Questo, in primo luogo, perché vi sono prove crescenti che le misure precauzionali non ostacolano l'innovazione, ma possono invece incoraggiarla, in particolare se questa viene supportata da una regolamentazione intelligente o da modifiche fiscali ben progettate. Come la stessa European Environmental Agency sostiene, il passato ci insegna che se il principio di precauzione fosse stato applicato sulla base di avvertimenti precoci, ove giustificato da "ragionevoli motivi di preoccupazione", sarebbero state salvate molte vite e si sarebbero evitati molti danni agli ecosistemi.

Si può concludere con l'esortazione di alcuni ricercatori che si sono occupati intensamente di questo problema dicendo che: "forse è tempo di smettere o meglio di non limitarsi a misurare i livelli di inquinamento da farmaci nell'acqua ma di cominciare a fare qualcosa per contrastare il fenomeno!".

Bibliografia

1. Dulio V, van Bavel B, Brorström-Lundén E, Harmsen J, Hollender J, Schlabach M, Slobodnik J, Thomas K, Koschorreck J. Emerging pollutants in the EU: 10 years of NORMAN in support of environmental policies and regulations. *Environ Sci Eur.* 2018;30(1):5. doi: 10.1186/s12302-018-0135-3. Epub 2018 Feb 22.
2. Illinois Sustainable Technology Center. https://www.istc.illinois.edu/research/pollutants/PPCPs_in_the_environment
3. Naik AQ, Zafar T, Shrivastava VK. Environmental Impact of the Presence, Distribution, and Use of Artificial Sweeteners as Emerging Sources of Pollution. *J Environ Public Health.* 2021 Apr 14;2021:6624569. doi: 10.1155/2021/6624569.
4. Luo J, Wu L, Zhang Q, Wu Y, Fang F, Feng Q, Li C, Xue Z, Cao J. Review on the determination and distribution patterns of a widespread contaminant artificial sweetener in the environment. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019 Jul;26(19):19078-19096. doi: 10.1007/s11356-019-05261-4.
5. Scheurer M, Brauch HJ, Lange FT. Analysis and occurrence of seven artificial sweeteners in German waste water and surface water and in soil aquifer treatment (SAT). *Anal Bioanal Chem.* 2009 Jul;394(6):1585-94. doi: 10.1007/s00216-009-2881-y. Epub 2009 Jun 16.
6. Wei F, Mortimer M, Cheng H, Sang N, Guo LH. Parabens as chemicals of emerging concern in the environment and humans: A review. *Sci Total Environ.* 2021 Jul 15;778:146150. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146150.
7. Bolujoko NB, Unuabonah EI, Alfred MO, Ogunlaja A, Ogunlaja OO, Omorogie MO, Olukanni OD. Toxicity and removal of parabens from water: A critical review. *Sci Total Environ.* 2021 Oct 20;792:148092. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.148092.

8. Reyes NJDG, Geronimo FKF, Yano KAV, Guerra HB, Kim L-H. Pharmaceutical and Personal Care Products in Different Matrices: Occurrence, Pathways, and Treatment Processes. *Water*. 2021; 13(9):1159. <https://doi.org/10.3390/w13091159>
9. Kallenborn R, Brorström-Lundén E, Reiersen LO, Wilson S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Arctic environments: indicator contaminants for assessing local and remote anthropogenic sources in a pristine ecosystem in change. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018 Nov;25(33):33001-33013. doi: 10.1007/s11356-017-9726-6.
10. Schwarzenbach RP, Escher BI, Fenner K, Hofstetter TB, Johnson CA, von Gunten U, Wehrli B. The challenge of micropollutants in aquatic systems. *Science*. 2006 Aug 25;313(5790):1072-7. doi: 10.1126/science.1127291.
11. Yicheng Yang, Yulin Zheng, Jinsheng Huang, Yue Zhang, Bin Gao. Chapter 2 - Occurrences and impacts of pharmaceuticals and personal care products in soils and groundwater, Editor(s): Bin Gao, *Emerging Contaminants in Soil and Groundwater Systems*, Elsevier, 2022, Pages 5-47, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824088-5.00006-9>.
12. Keller, citato in Sofia Tsiouli, Georgios Fytianos. Chapter 6 - Water pollution by personal care products, Editor(s): Philippa D. Darbre, *Personal Care Products and Human Health*, Academic Press, 2023, Pages 115-137. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99684-6.00002-1>.
13. BIO Intelligence Service (2013), Study on the environmental risks of medicinal products, Final Report prepared for Executive Agency for Health and Consumers. https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/study_environment_0.pdf
14. Oliveira TS, Murphy M, Mendola N, Wong V, Carlson D, Waring L. Characterization of Pharmaceuticals and Personal Care products in hospital effluent and waste water influent/effluent by direct-injection LC-MS-MS. *Sci Total Environ*. 2015 Jun 15;518-519:459-78. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.02.104.
15. Caban, M., Stepnowski, P. How to decrease pharmaceuticals in the environment? A review. *Environ Chem Lett* 19, 3115–3138 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01194-y>
16. Boxall AB et al. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? *Environ Health Perspect*. 2012 Sep;120(9):1221-9. doi: 10.1289/ehp.1104477.
17. Silori R, Shrivastava V, Singh A, Sharma P, Aouad M, Mahlkecht J,

- Kumar M. Global groundwater vulnerability for Pharmaceutical and Personal care products (PPCPs): The scenario of second decade of 21st century. *J Environ Manage.* 2022 Oct 15;320:115703. doi: 10.1016/j.jenvman.2022.115703.
18. Dey S, Bano F, Malik A. Pharmaceuticals and personal care product (PPCP) contamination—a global discharge inventory. Chapter: 1 of the Book: *Pharmaceuticals and Personal Care Products: Waste Management and Treatment Technology.* Elsevier. 2019.
 19. Cousins IT, Ng CA, Wang Z, Scheringer M. Why is high persistence alone a major cause of concern? *Environ Sci Process Impacts.* 2019 May 22;21(5):781-792. doi: 10.1039/c8em00515j. Erratum in: *Environ Sci Process Impacts.* 2019 May 1.
 20. Chen W, Xu J, Lu S, Jiao W, Wu L, Chang AC. Fates and transport of PPCPs in soil receiving reclaimed water irrigation. *Chemosphere.* 2013 Nov;93(10):2621-30. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.09.088.
 21. Sigmund G, Arp HPH, Aumeier BM, et al. Sorption and Mobility of Charged Organic Compounds: How to Confront and Overcome Limitations in Their Assessment *Environ. Sci. Technol.* 2022, 56, 8, 4702–4710 <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c00570>
 22. Loos R, Carvalho R, António DC, Comero S, Locoro G, Tavazzi S, Paracchini B, Ghiani M, Lettieri T, Blaha L, Jarosova B, Voorspoels S, Servaes K, Haglund P, Fick J, Lindberg RH, Schwesig D, Gawlik BM. EU-wide monitoring survey on emerging polar organic contaminants in wastewater treatment plant effluents. *Water Res.* 2013 Nov 1;47(17):6475-87. doi: 10.1016/j.watres.2013.08.024.
 23. Padhye LP, Yao H, Kung'u FT, et al. Year-long evaluation on the occurrence and fate of pharmaceuticals, personal care products, and endocrine disrupting chemicals in an urban drinking water treatment plant. *Water Res.* 2014 Mar 15;51:266-76. doi: 10.1016/j.watres.2013.10.070.
 24. Hofman-Caris R, ter Laak T, Huiting H, Tolkamp H, de Man A, van Diepenbeek P, Hofman J. Origin, Fate and Control of Pharmaceuticals in the Urban Water Cycle: A Case Study. *Water.* 2019; 11(5):1034. <https://doi.org/10.3390/w11051034>.
 25. Yang Y, Ok YS, Kim KH, Kwon EE, Tsang YF. Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. *Sci Total Environ.* 2017 Oct 15;596-597:303-320. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.04.102.
 26. European Environment Agency (EEA), 2010. "Pharmaceuticals in the Environment: Results of an EEA Workshop," Technical Report No.

- 1/2010 ISSN 1725-2237, EEA, Copenhagen, 2010. <https://www.eea.europa.eu/publications/pharmaceuticals-in-the-environment-result-of-an-eea-workshop/file>
27. The Global Use of Medicines 2024: Outlook to 2028. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/the-global-use-of-medicines-2024-outlook-to-2028>
 28. WHO, 2004. The world medicines situation. © World Health Organization 2004. <https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6160e/s6160e.pdf>
 29. Approccio strategico dell'Unione europea riguardo all'impatto ambientale dei farmaci. <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2019/IT/COM-2019-128-F1-IT-MAIN-PART-1.PDF>
 30. Grand View Research. 2023. Active Pharmaceutical Ingredient (API). Market analysis report. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/active-pharmaceutical-ingredients-market>
 31. Weber, F. et al. (2014), Pharmaceuticals in the environment - The global perspective: Occurrence, effects, and potential cooperative action under SAICM, German Federal Environmental Agency. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/pharmaceuticals_in_the_environment_0.pdf
 32. Burns EE, Carter LJ, Snape J, Thomas-Oates J, Boxall ABA. Application of prioritization approaches to optimize environmental monitoring and testing of pharmaceuticals. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2018;21(3):115-141. doi: 10.1080/10937404.2018.1465873.
 33. Klatte S, Schaefer HC, Hempel M. Pharmaceuticals in the environment – A short review on options to minimize the exposure of humans, animals and ecosystems. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, Volume 5, 2017, Pages 61-66. doi.org/10.1016/j.scp.2016.07.001.
 34. OECD POLICY HIGHLIGHTS. 2019. Pharmaceutical Residues in Freshwater Hazards and Policy Responses. <https://www.oecd.org/environment/resources/pharmaceutical-residues-in-freshwater-policy-highlights.pdf>
 35. Kümmerer K. Pharmaceuticals in the Environment. *Annual Review of Environment and Resources* 2010 35:1, 57-75
 36. K NAPPE project (2008). Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters. Final report, available at: environmentalhealthcollaborative.org/images/KNAPPE_REPORT_FINAL.pdf
 37. Brigoli F. The fate of pharmaceuticals in freshwaters: a new global model

- for decision making. 2018 <https://www.un-ihe.org/news/fate-pharmaceuticals-freshwaters-new-global-model-decision-making>
38. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2019. 'Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2017'. (EMA/294674/2019) https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2017_en.pdf
 39. Active Pharmaceutical Ingredient Market size, 2024. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/active-pharmaceutical-ingredients-market>
 40. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on triclosan. Antimicrobial Resistance. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_023.pdf.
 41. The Danish Environmental Protection Agency. 2016. Survey of triclosan in cosmetic products. <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2016/12/978-87-93529-47-2.pdf>
 42. Paraben market report 2022. <https://www.alliedmarketresearch.com/paraben-market-A17414>
 43. EMA 22 October 2015. Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. EMA/CHMP/SWP/272921/2012
 44. Final amended report on the safety assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in cosmetic products. *Int J Toxicol*. 2008;27 Suppl 4:1-82. doi: 10.1080/10915810802548359.
 45. Synthetic Sweeteners Global Market Report 2022. <https://www.reportlinker.com/p06281533/Synthetic-Sweeteners-Global-Market-Report.html>
 46. Executive Agency for Health and Consumers (EAHC). Study on the environmental risks of medicinal products. FINAL REPORT., 12 December 2013. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/environment/study_environment.pdf
 47. Zuccato E. et al. Inquinamento da farmaci: le evidenze. *R&P* 2007; 23: 67-73.
 48. Zuccato E et al. Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet*. 2000 May 20;355(9217):1789-90.
 49. Zuccato et al. (B) I farmaci: inquinanti ambientali ubiquitari. *Quaderni ACP* 2007; 14(5): 203-206

50. Marchese, S., Perret, D., Gentili, A. et al. Determination of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Surface Water and Wastewater by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Chromatographia* 58, 263–269 (2003). <https://doi.org/10.1365/s10337-003-0052-4>.
51. 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 Jan 1;40(1):357-63. doi: 10.1021/es050991m.
52. Perret, D., Gentili, A., Marchese, S. et al. Sulphonamide Residues in Italian Surface and Drinking Waters: A Small Scale Reconnaissance. *Chroma* 63, 225–232 (2006). <https://doi.org/10.1365/s10337-006-0737-6>.
53. Zuccato E, Castiglioni S, Bagnati R, Melis M, Fanelli R. Source, occurrence and fate of antibiotics in the Italian aquatic environment. *J Hazard Mater.* 2010 Jul 15;179(1-3):1042-8. doi: 10.1016/j.jhazmat.2010.03.110.
54. Verlicchi P, Al Aukidy M, Galletti A, Petrovic M, Barceló D. Hospital effluent: investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment. *Sci Total Environ.* 2012 Jul 15;430:109-18. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.04.055.
55. Grenni P, Patrolecco L, Ademollo N, Di Lenola M, Barra Caracciolo A. Capability of the natural microbial community in a river water ecosystem to degrade the drug naproxen. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2014 Dec;21(23):13470-9. doi: 10.1007/s11356-014-3276-y.
56. Castiglioni S, Davoli E, Riva F, Palmiotto M, Camporini P, Manenti A, Zuccato E. Mass balance of emerging contaminants in the water cycle of a highly urbanized and industrialized area of Italy. *Water Res.* 2018 Mar 15;131:287-298. doi: 10.1016/j.watres.2017.12.047.
57. Riva F, Castiglioni S, Fattore E, Manenti A, Davoli E, Zuccato E. Monitoring emerging contaminants in the drinking water of Milan and assessment of the human risk. *Int J Hyg Environ Health.* 2018 Apr;221(3):451-457. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.01.008.
58. Distefano GG, Zangrando R, Basso M, Panzarin L, Gambaro A, Volpi Ghirardini A, Picone M. Assessing the exposure to human and veterinary pharmaceuticals in waterbirds: The use of feathers for monitoring antidepressants and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sci Total Environ.* 2022 May 15;821:153473. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.153473.
59. Cappelli F, Longoni O, Rigato J, Rusconi M, Sala A, Fochi I, Palumbo MT, Polesello S, Roscioli C, Salerno F, Stefani F, Bettinetti R, Valsecchi

- S. Suspect screening of wastewaters to trace anti-COVID-19 drugs: Potential adverse effects on aquatic environment. *Sci Total Environ.* 2022 Jun 10;824:153756. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.153756.
60. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW, Leung KMY et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Feb 22;119(8):e2113947119. doi: 10.1073/pnas.2113947119.
 61. Katsikaros AG, Chrysikopoulos CV. Occurrence and distribution of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) detected in lakes around the world - A review. *Environmental Advances*, Volume 6, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.envadv.2021.100131>.
 62. Lozano I, Pérez-Guzmán CJ, Mora A, Mahlknecht J, Aguilar CL, Cervantes-Avilés P. Pharmaceuticals and personal care products in water streams: Occurrence, detection, and removal by electrochemical advanced oxidation processes. *Sci Total Environ.* 2022 Jun 25;827:154348. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.154348.
 63. Hao Chen, Linta Akhtar. Chapter 3 - Fate and transport of pharmaceuticals and personal care products in soils and groundwater, Editor(s): Bin Gao, *Emerging Contaminants in Soil and Groundwater Systems*, Elsevier, 2022, Pages 49-82. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824088-5.00004-5>.
 64. Zhi D, Yang D, Zheng Y, Yang Y, He Y, Luo L, Zhou Y. Current progress in the adsorption, transport and biodegradation of antibiotics in soil. *J Environ Manage.* 2019 Dec 1;251:109598. doi: 10.1016/j.jenvman.2019.109598.
 65. Cycoń M, Mroziak A and Piotrowska-Seget Z. Antibiotics in the Soil Environment—Degradation and Their Impact on Microbial Activity and Diversity. *Front Microbiol.* 2019 Mar 8;10:338.
 66. Arvaniti OS, et al. Study on the Occurrence of Artificial Sweeteners, Parabens, and Other Emerging Contaminants in Hospital Wastewater Using LC-QToF-MS Target Screening Approach. *Water.* 2023; 15(5):936. <https://doi.org/10.3390/w15050936>
 67. Batchu SR, Quinete N, Panditi VR, Gardinali PR. Online solid phase extraction liquid chromatography tandem mass spectrometry (SPE-LC-MS/MS) method for the determination of sucralose in reclaimed and drinking waters and its photo degradation in natural waters from South Florida. *Chem Cent J.* 2013 Aug 22;7(1):141. doi: 10.1186/1752-153X-7-141.
 68. Li D, O'Brien JW, Tscharke BJ, Choi PM, Zheng Q, Ahmed F, Thompson J, Li J, Mueller JF, Sun H, Thomas KV. National wastewater recon-

- naissance of artificial sweetener consumption and emission in Australia. *Environ Int.* 2020 Oct;143:105963. doi: 10.1016/j.envint.2020.105963
69. Buerge IJ, Keller M, Buser HR, et al. Saccharin and other artificial sweeteners in soils: estimated inputs from agriculture and households, degradation, and leaching to groundwater. *Environ Sci Technol.* 2011 Jan 15;45(2):615-21. doi: 10.1021/es1031272.
 70. Scheurer M, Brauch HJ, Lange FT. Analysis and occurrence of seven artificial sweeteners in German waste water and surface water and in soil aquifer treatment (SAT). *Anal Bioanal Chem.* 2009 Jul;394(6):1585-94. doi: 10.1007/s00216-009-2881-y. Epub 2009 Jun 16.
 71. Subedi B, Kannan K. Fate of artificial sweeteners in wastewater treatment plants in New York State, U.S.A. *Environ Sci Technol.* 2014 Dec 2;48(23):13668-74. doi: 10.1021/es504769c.
 72. Yang Y, Liu Z, Zheng H, Zhu S, Zhang K, Li X, Ma X, Dietrich AM. Sucralose, a persistent artificial sweetener in the urban water cycle: insights into occurrence, chlorinated byproducts formation, and human exposure, *Journal of Environmental Chemical Engineering*, Volume 9, Issue 4, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.105293>.
 73. Selim J. *The Chemistry of Artificial Sweeteners*. 2005. <https://www.discovermagazine.com/mind/the-chemistry-of-artificial-sweeteners>
 74. de Oliveira DN, de Menezes M, Catharino RR. Thermal degradation of sucralose: a combination of analytical methods to determine stability and chlorinated byproducts. *Sci Rep.* 2015 Apr 15;5:9598. doi: 10.1038/srep09598.
 75. Kahl S, Kleinstaub S, Nivala J, van Afferden M, Reemtsma T. Emerging Biodegradation of the Previously Persistent Artificial Sweetener Acesulfame in Biological Wastewater Treatment. *Environ Sci Technol.* 2018 Mar 6;52(5):2717-2725. doi: 10.1021/acs.est.7b05619.
 76. Torres CI, Ramakrishna S, Chiu C, Nelson KG, Westerhoff P, Krajmalnik-Brown R. Fate of Sucralose During Wastewater Treatment *Environmental Engineering Science* 2011 28:5, 325-331
 77. Sang Z, Jiang Y, Tsoi YK, Leung KS. Evaluating the environmental impact of artificial sweeteners: a study of their distributions, photo-degradation and toxicities. *Water Res.* 2014 Apr 1;52:260-74. doi: 10.1016/j.watres.2013.11.002.
 78. Richardson SD, Kimura SY. *Water Analysis: Emerging Contaminants and Current Issues.* *Anal Chem.* 2016 Jan 5;88(1):546-82. doi: 10.1021/acs.analchem.5b04493.
 79. González-Mariño I, Quintana JB, Rodríguez I, Cela R. Evaluation

- of the occurrence and biodegradation of parabens and halogenated by-products in wastewater by accurate-mass liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry (LC-QTOF-MS). *Water Res.* 2011 Dec 15;45(20):6770-80. doi: 10.1016/j.watres.2011.10.027.
80. Rudel RA, Perovich LJ. Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. *Atmos Environ* (1994). 2009 Jan 1;43(1):170-181. doi: 10.1016/j.atmosenv.2008.09.025.
 81. Lincho, João & Martins, Rui & Gomes, João. (2021). Paraben Compounds—Part I: An Overview of Their Characteristics, Detection, and Impacts. *Applied Sciences*. 11. 2307. 10.3390/app11052307.
 82. Haman C, Dauchy X, Rosin C, Munoz JF. Occurrence, fate and behavior of parabens in aquatic environments: a review. *Water Res.* 2015 Jan 1;68:1-11. doi: 10.1016/j.watres.2014.09.030.
 83. Sundelin A. 2015. Ecotoxicological effects on a food- web exposed to pharmaceuticals. Uptake and effects of oxazepam, fexofenadine and a mixture of both in algae, zooplankton and sticklebacks.
 84. Ramirez AJ, Brain RA, Usenko S, Mottaleb MA, O'Donnell JG, Stahl LL, Wathen JB, Snyder BD, Pitt JL, Perez-Hurtado P, Dobbins LL, Brooks BW, Chambliss CK. Occurrence of pharmaceuticals and personal care products in fish: results of a national pilot study in the United States. *Environ Toxicol Chem.* 2009 Dec;28(12):2587-97.
 85. Du B, Haddad SP, Luek A, et al. Bioaccumulation and trophic dilution of human pharmaceuticals across trophic positions of an effluent-dependent wadeable stream. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014 Nov 19;369(1656).
 86. Manjarrés-López DP, Peña-Herrera JM, Benejam L, Montemurro N, Pérez S. Assessment of wastewater-borne pharmaceuticals in tissues and body fluids from riverine fish. *Environ Pollut.* 2023 May 1;324:121374. doi: 10.1016/j.envpol.2023.121374.
 87. Duarte IA, Reis-Santos P, Fick J, Cabral HN, Duarte B, Fonseca VF. Neuroactive pharmaceuticals in estuaries: Occurrence and tissue-specific bioaccumulation in multiple fish species. *Environ Pollut.* 2023 Jan 1;316(Pt 1):120531. doi: 10.1016/j.envpol.2022.120531.
 88. Ramaswamy BR, Kim JW, Isobe T, Chang KH, Amano A, Miller TW, Siringan FP, Tanabe S. Determination of preservative and antimicrobial compounds in fish from Manila Bay, Philippines using ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, and assessment of human dietary exposure. *J Hazard Mater.* 2011 Sep 15;192(3):1739-45. doi: 10.1016/j.jhazmat.2011.07.006.

89. Chiesa LM, Pavlovic R, Panseri S, Arioli F. Evaluation of parabens and their metabolites in fish and fish products: a comprehensive analytical approach using LC-HRMS. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2018 Dec;35(12):2400-2413. doi: 10.1080/19440049.2018.1544721.
90. UNEP and WHO Joint Report, 2015. Connecting Global Priorities: Biodiversity and Human Health. A State of Knowledge Review. A State of Knowledge Review. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241508537>
91. Brown AR, Gunnarsson L, Kristiansson E, Tyler CR. Assessing variation in the potential susceptibility of fish to pharmaceuticals, considering evolutionary differences in their physiology and ecology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014 Nov 19;369(1656):20130576. doi: 10.1098/rstb.2013.0576.
92. van der Oost R, Beyer J, Vermeulen NP. Fish bioaccumulation and biomarkers in environmental risk assessment: a review. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2003 Feb;13(2):57-149. doi: 10.1016/s1382-6689(02)00126-6.
93. Velo GP. Ecofarmacovigilanza per una salute migliore. *Il Cesalpino*, 34/2013. Prevenzione.
94. Nespoli et al. Presenza di residui di farmaci nelle acque. *Il Cesalpino* 44/2017. Medicina e Sanità pubblica.
95. Pomati F, Jokela J, Castiglioni S et al. Water-borne pharmaceuticals reduce phenotypic diversity and response capacity of natural phytoplankton communities. *PLoS One.* 2017 Mar 22;12(3):e0174207.
96. Tyler CR, Jobling S. Roach, Sex, and Gender-Bending Chemicals: The Feminization of Wild Fish in English Rivers. *BioScience* December 2008 / Vol. 58 No. 11.
97. Tang T, Wang Y, Wang C, Zhao Y, Nie X. Acetaminophen exposure alters the DNA methylation pattern of *Mugilogobius chulae*, along with the changes in the Nrf2-Keap1 signaling pathway. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2023 Aug;270:109655. doi: 10.1016/j.cbpc.2023.109655.
98. Brodin T, Piovano S, Fick J, Klaminder J, Heynen M, Jonsson M. Ecological effects of pharmaceuticals in aquatic systems--impacts through behavioural alterations. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014 Nov 19;369(1656). pii: 20130580.
99. Schonova P, Plhalova L, Blahova J, Doubkova V, Marsalek P, Prokes M, Tichy F, Skladana M, Fiorino E, Mikula P, Vecerek V, Faggio C, Svobo-

- dova Z. Effects of selected tricyclic antidepressants on early-life stages of common carp (*Cyprinus carpio*). *Chemosphere*. 2017 Oct;185:1072-1080. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.07.092.
100. Yeh A, Marcinek DJ, Meador JP, Gallagher EP. Effect of contaminants of emerging concern on liver mitochondrial function in Chinook salmon. *Aquat Toxicol*. 2017 Sep;190:21-31. doi: 10.1016/j.aquatox.2017.06.011. Epub 2017 Jun 16.
 101. Impellitteri F, Curpăn A-S, Plăvan G, Ciobica A, Faggio C. Hemocytes: A Useful Tool for Assessing the Toxicity of Microplastics, Heavy Metals, and Pesticides on Aquatic Invertebrates. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(24):16830. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416830>
 102. Pagano M, Savoca S, Impellitteri F, Albano M, Capillo G, Faggio C. Toxicological Evaluation of Acetylsalicylic Acid in Non-Target Organisms: Chronic Exposure on *Mytilus galloprovincialis* (Lamarck, 1819). *Front Physiol*. 2022 Jul 11;13:920952. doi: 10.3389/fphys.2022.920952.
 103. Gao Y, Ji Y, Li G, An T. Theoretical investigation on the kinetics and mechanisms of hydroxyl radical-induced transformation of parabens and its consequences for toxicity: Influence of alkyl-chain length. *Water Res*. 2016 Mar 15;91:77-85. doi: 10.1016/j.watres.2015.12.056.
 104. Terasaki M, Abe R, Makino M, Tatarazako N. Chronic toxicity of parabens and their chlorinated by-products in *Ceriodaphnia dubia*. *Environ Toxicol*. 2015 May-Jun;30(6):664-73. doi: 10.1002/tox.21944.
 105. Hay ME. Marine chemical ecology: chemical signals and cues structure marine populations, communities, and ecosystems. *Ann Rev Mar Sci*. 2009;1:193-212. doi: 10.1146/annurev.marine.010908.163708.
 106. Yarmolinsky DA, Zuker CS, Ryba NJ. Common sense about taste: from mammals to insects. *Cell*. 2009 Oct 16;139(2):234-44. doi: 10.1016/j.cell.2009.10.001.
 107. Peñalva-Arana DC, Lynch M, Robertson HM. The chemoreceptor genes of the waterflea *Daphnia pulex*: many Grs but no Ors. *BMC Evol Biol*. 2009 Apr 21;9:79. doi: 10.1186/1471-2148-9-79.
 108. Eriksson-Wiklund AK, Breitholtz M, Bengtsson BE, Adolfsson-Erici M. Sucralose - an ecotoxicological challenger? *Chemosphere*. 2012 Jan;86(1):50-5. doi: 10.1016/j.chemosphere.2011.08.049
 109. Eriksson-Wiklund AK, Adolfsson-Erici M, Liewenborg B, Gorokhova E. Sucralose induces biochemical responses in *Daphnia magna*. *PLoS One*. 2014 Apr 3;9(4):e92771. doi: 10.1371/journal.pone.0092771.
 110. Saucedo-Vence K, Elizalde-Velázquez A, Dublán-García O, Galar-

- Martínez M, Islas-Flores H, SanJuan-Reyes N, García-Medina S, Hernández-Navarro MD, Gómez-Oliván LM. Toxicological hazard induced by sucralose to environmentally relevant concentrations in common carp (*Cyprinus carpio*). *Sci Total Environ*. 2017 Jan 1;575:347-357. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.09.230.
111. Cruz-Rojas C, SanJuan-Reyes N, Fuentes-Benites MPAG, Dublan-García O, Galar-Martínez M, Islas-Flores H, Gómez-Oliván LM. Acesulfame potassium: Its ecotoxicity measured through oxidative stress biomarkers in common carp (*Cyprinus carpio*). *Sci Total Environ*. 2019 Jan 10;647:772-784. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.08.034.
 112. Lee W, Wang YC. Assessing developmental toxicity of caffeine and sweeteners in medaka (*Oryzias latipes*). *Springerplus*. 2015 Sep 8;4:486. doi: 10.1186/s40064-015-1284-0.
 113. Liu Y, Hu H, Wang Y, Wang L, Feng Y. Effects of heavy metals released from sediment accelerated by artificial sweeteners and humic acid on a green algae *Scenedesmus obliquus*. *Sci Total Environ*. 2020 Aug 10;729:138960. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138960.
 114. Hu H, Deng Y, Fan Y, Zhang P, Sun H, Gan Z, Zhu H, Yao Y. Effects of artificial sweeteners on metal bioconcentration and toxicity on a green algae *Scenedesmus obliquus*. *Chemosphere*. 2016 May;150:285-293. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.02.043.
 115. Hu C, Sun B, Tang L, Liu M, Huang Z, Zhou X, Chen L. Hepatotoxicity caused by methylparaben in adult zebrafish. *Aquat Toxicol*. 2022 Sep;250:106255. doi: 10.1016/j.aquatox.2022.106255.
 116. Shultz S, Baral HS, Charman S, Cunningham AA, Das D, Ghalsasi GR, Goudar MS, Green RE, Jones A, Nighot P, Pain DJ, Prakash V. Diclofenac poisoning is widespread in declining vulture populations across the Indian subcontinent. *Proc Biol Sci*. 2004 Dec 7;271 Suppl 6(Suppl 6):S458-60. doi: 10.1098/rsbl.2004.0223.
 117. Green, Rhys & Newton, Ian & Shultz, Susanne & Cunningham, Andrew & Gilbert, Martin & Pain, Deborah & Prakash, Vibhu. (2004). Diclofenac Poisoning as a Cause of Vulture Population Declines across the Indian Subcontinent. *Journal of Applied Ecology*. 41. 793 - 800. 10.1111/j.0021-8901.2004.00954.x.
 118. Swan G, Naidoo V, Cuthbert R, Green RE, Pain DJ, Swarup D, Prakash V, Taggart M, Bekker L, Das D, Diekmann J, Diekmann M, Killian E, Meharg A, Patra RC, Saini M, Wolter K. Removing the threat of diclofenac to critically endangered Asian vultures. *PLoS Biol*. 2006 Mar;4(3):e66. doi: 10.1371/journal.pbio.0040066.

119. Cuthbert, R., Taggart, M., Saini, M., Sharma, A., Das, A., Kulkarni, M., . . . Green, R. (2016). Continuing mortality of vultures in India associated with illegal veterinary use of diclofenac and a potential threat from nimesulide. *Oryx*, 50(1), 104-112. doi:10.1017/S003060531500037X
120. Oaks, J., Gilbert, M., Virani, M. et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 427, 630–633 (2004).
121. Prakash, Vibhu & Galligan, Th & Chakraborty, Ss & Dave, R & Kulkarni, Md & Prakash, Nithin & Shringarpure, Rohan & Ranade, Sachin & Green, Rhys. (2017). Recent changes in populations of Critically Endangered Gyps vultures in India. 10.17863/CAM.210
122. Ashbolt NJ, Amézquita A, Backhaus T, et al. Human Health Risk Assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance. *Environ Health Perspect.* 2013 Sep;121(9):993-1001. doi: 10.1289/ehp.1206316.
123. Cycoń M, Mroziak A and Piotrowska-Seget Z. Antibiotics in the Soil Environment—Degradation and Their Impact on Microbial Activity and Diversity. *Front Microbiol.* 2019 Mar 8;10:338.
124. Fahimipour AK, Ben Mamar S, McFarland AG, Blaustein RA, Chen J, Glawe AJ, Kline J, Green JL, Halden RU, Van Den Wymelenberg K, Huttenhower C, Hartmann EM. Antimicrobial Chemicals Associate with Microbial Function and Antibiotic Resistance Indoors. *mSystems.* 2018 Dec 11;3(6):e00200-18. doi: 10.1128/mSystems.00200-18.
125. Harpaz D, Yeo LP, Cecchini F, Koon THP, Kushmaro A, Tok AIY, Marks RS, Eltzov E. Measuring Artificial Sweeteners Toxicity Using a Bioluminescent Bacterial Panel. *Molecules.* 2018 Sep 25;23(10):2454. doi: 10.3390/molecules23102454.
126. de Oliveira VA, de Oliveira VMA, de Oliveira TWN, et al. (2017). Evaluation of cytotoxic and mutagenic effects of two artificial sweeteners using eukaryotic test systems. *African Journal of Biotechnology.* 16. 10.5897/AJB2016.15695.
127. Kobetičová K, Mocová CK, Mrhálková L, Petrová S. Effects of Artificial Sweeteners on *Lemna minor*. *Czech J. Food Sci.*, 36, 2018 (5): 386–391; DOI: 10.17221/413/2016-CJFS
128. Reinders A, Sivitz AB, Hsi A, Grof CP, Perroux JM, Ward JM. Sugarcane ShSUT1: analysis of sucrose transport activity and inhibition by sucralose. *Plant Cell Environ.* 2006 Oct;29(10):1871-80. doi: 10.1111/j.1365-3040.2006.01563.x.
129. Marumure J, Simbanegavi TT, Makuvara Z, Karidzagundi R, Alufasi R, Goredema M, et al. Emerging organic contaminants in drinking

- water systems: Human intake, emerging health risks, and future research directions. *Chemosphere*. 2024;356:141699
130. UNEP 2023. Bracing for Superbugs: Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance. <https://www.unep.org/resources/superbugs/environmental-action>
 131. Dagher Z, Borgie M, Magdalou J, Chahine R, Greige-Gerges H. p-Hydroxybenzoate esters metabolism in MCF7 breast cancer cells. *Food Chem Toxicol*. 2012 Nov;50(11):4109-14. doi: 10.1016/j.fct.2012.08.013.
 132. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol*. 2004 Jan-Feb;24(1):5-13. doi: 10.1002/jat.958.
 133. Pugazhendhi D, Pope GS, Darbre PD. Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines. *J Appl Toxicol*. 2005 Jul-Aug;25(4):301-9. doi: 10.1002/jat.1066.
 134. EMEA/CHMP/SWP/4447/00, 2006. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version_en.pdf
 135. EMEA/CHMP/SWP/4447/00 Rev. 1, 2024. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf
 136. Gildemeister D, Moermond CTA, Berg C, Bergstrom U, Bielská L, Evandri MG, Franceschin M, Kolar B, Montforts MHMM, Vaculik C. Improving the regulatory environmental risk assessment of human pharmaceuticals: Required changes in the new legislation. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2023 Aug;142:105437. doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105437.
 137. DIRECTIVE OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on the Union code relating to medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/83/EC and Directive 2009/35/EC. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52023PC0192>
 138. European medicines agencies network strategy to 2025. Protecting public health at a time of rapid change. <https://www.ema.europa.eu/>

- en/documents/report/european-union-medicines-agencies-network-strategy-2025-protecting-public-health-time-rapid-change_en.pdf
139. Health Care Without Harm (HCWH) Europe. RECOMMENDATIONS FOR GREENER HUMAN MEDICINES. IN THE REVISION OF THE EU GENERAL PHARMACEUTICALS. March 2022. LEGISLATION. https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/7065/2022-03-29_Position-paper_Recommendations-for-greener-medicines.pdf
 140. Understanding REACH <https://echa.europa.eu/regulations/reach/understanding-reach>
 141. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/it/>
 142. Paris P. Corso FAD ECM-I farmaci come contaminanti emergenti: la situazione normativa italiana e europea. 2019. https://medik.videoformazioneonline.it/j/index.php?option=com_gantry5&view=custom&Itemid=189
 143. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals_72d77764-en
 144. Goodson WH 3rd, Lowe L, Carpenter DO, Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead. *Carcinogenesis*. 2015 Jun;36 Suppl 1(Suppl 1):S254-96. doi: 10.1093/carcin/bgv039. Erratum in: *Carcinogenesis*. 2016 Mar;37(3):344.
 145. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev*. 2012 Jun;33(3):378-455. doi: 10.1210/er.2011-1050.
 146. Lagarde F, Beausoleil C, Belcher SM, Belzunces LP, Emond C, Guerbet M, Rousselle C. Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. *Environ Health*. 2015 Feb 11;14:13. doi: 10.1186/1476-069X-14-13.
 147. UE (2019). Approccio strategico dell'Unione europea riguardo all'impatto ambientale dei farmaci. <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2019/IT/COM-2019-128-F1-IT-MAIN-PART-1.PDF>
 148. de Souza DN, Mounteer AH, Arcanjo GS. Estrogenic compounds in drinking water: A systematic review and risk analysis. *Chemosphere*. 2024 Jul;360:142463. doi: 10.1016/j.chemosphere.2024.142463.
 149. Thrupp TJ, Runnalls TJ, Scholze M, Kugathas S, Kortenkamp A,

- Sumpter JP. The consequences of exposure to mixtures of chemicals: Something from 'nothing' and 'a lot from a little' when fish are exposed to steroid hormones. *Sci Total Environ.* 2018 Apr 1;619-620:1482-1492. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.11.081.
150. Caballero-Gallardo K, Olivero-Verbel J, Freeman JL. Toxicogenomics to Evaluate Endocrine Disrupting Effects of Environmental Chemicals Using the Zebrafish Model. *Curr Genomics.* 2016 Dec;17(6):515-527.
 151. Goodson WH 3rd, Lowe L, Carpenter DO, et al. Assessing the carcinogenic potential of low-dose exposures to chemical mixtures in the environment: the challenge ahead. *Carcinogenesis.* 2015 Jun;36 Suppl 1(Suppl 1):S254-96. doi: 10.1093/carcin/bgv039. Erratum in: *Carcinogenesis.* 2016 Mar;37(3):344. doi: 10.1093/carcin/bgv155.
 152. Daughton CG, Ruhoy IS. Green pharmacy and pharmEcovigilance: prescribing and the planet. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011 Mar;4(2):211-32. doi: 10.1586/ecp.11.6.
 153. Anastas P, Eghbali N. Green Chemistry: Principles and Practice. (Critical Review) *Chem. Soc. Rev.*, 2010, 39, 301-312
 154. Daughton CG, Ruhoy IS. Environmental footprint of pharmaceuticals: the significance of factors beyond direct excretion to sewers. *Environ Toxicol Chem.* 2009 Dec;28(12):2495-521. <https://setac.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1897/08-382.1>
 155. Lin P, Liao Z, Wu G, Yang L, Fu J, Luo Y. Recent Advances in Biofiltration for PPCP Removal from Water. *Water.* 2024; 16(13):1888. <https://doi.org/10.3390/w16131888>
 156. Akhter S, Bhat MA, Ahmed S, Siddiqui WA. Antibiotic residue contamination in the aquatic environment, sources and associated potential health risks. *Environ Geochem Health.* 2024 Aug 21;46(10):387. doi: 10.1007/s10653-024-02146-5.
 157. Singh A, Pratap SG, Raj A. Occurrence and dissemination of antibiotics and antibiotic resistance in aquatic environment and its ecological implications: a review. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2024 Jul;31(35):47505-47529. doi: 10.1007/s11356-024-34355-x.
 158. APMAR. Guida all'uso consapevole del farmaco. https://www.apmarr.it/wp-content/uploads/2017/03/Libretto_illustrativo_GreenHealth.pdf
 159. Cappelli F, Murgia V, Polesello S, et al. 6.11.P-Tu428 Toward a Greener Pharmacy: How to involve Doctors and Pharmacists in The Environmentally Conscious Prescription of Medicines. Abstract Book SETAC EUROPE 33 RD ANNUAL MEETING 30 APRIL-4 MAY

2023 | DUBLIN, IRELAND, "DATA-DRIVEN ENVIRONMENTAL
DECISION-MAKING", pp. 826-827

