IMPATTO DEI RESIDUI DI FARMACI NEL CICLO IDRICO INTEGRATO: EVIDENZE E SCENARI A RISCHIO

Sara Castiglioni, Ettore Zuccato
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri - IRCCS, Milano

Introduzione

I farmaci sono oggi considerati tra i principali inquinanti emergenti poiché sono presenti nell'ambiente in modo ubiquitario. La contaminazione ambientale da farmaci è un problema di recente identificazione, le cui implicazioni per la salute dell'ambiente e dell'uomo sono tuttora in via di definizione. La principale fonte di contaminazione è data dall'utilizzo di queste sostanze a livello terapeutico in medicina umana e veterinaria, mentre altre fonti quali quelle industriali risultano di minor entità e localizzate in aree definite. Le sostanze parentali, ovvero quelle che non vengono metabolizzate dal corpo umano, e i rispettivi metaboliti, prodotti dei processi metabolici che avvengono nell'organismo, sono escreti per via urinaria e/o fecale, raggiungono le acque reflue urbane e gli impianti di depurazione delle acque. Qui generalmente farmaci e metaboliti vengono rimossi solo parzialmente, rimangono quindi nelle acque trattate che vengono immesse in corsi d'acqua, laghi o mare, oppure si legano ai fanghi di depurazione e possono essere riversati sui suoli tramite l'utilizzo dei fanghi come concime in agricoltura. Fonti di immissione diretta nell'ambiente di farmaci ad uso veterinario sono allevamenti e impianti di acquacoltura, mentre lo smaltimento improprio di farmaci scaduti può avere a sua volta una rilevanza relativa.

La contaminazione ambientale da farmaci crea particolare preoccupazione poiché queste sostanze vengono utilizzate e quindi immesse nell'ambiente in modo continuo e in quantità rilevanti (decine di tonnellate annue in Italia), si trovano in acque, suoli e sedimenti. Sono molecole biologicamente attive in quanto vengono sintetizzate per agire su particolari recettori nell'uomo e negli animali. In particolare, la presenza di antibiotici nell'ambiente è correlata allo sviluppo e alla proliferazione di resistenze specifiche nelle comunità batteriche che creano situazioni critiche a livello clinico e zootecnico. I farmaci non sono attualmente inclusi nella legislazione Europea che regola le sostanze prioritarie nel settore delle acque (Europa, 2013). Tuttavia, alcuni farmaci appartenenti alle classi degli estrogeni, antibiotici e antidolorifici sono stati recentemente inclusi in un elenco di controllo di sostanze (*Watch List*) da sottoporre a monitoraggio nell'Unione Europea, in modo da valutarne la possibile inclusione nelle liste di sostanze prioritarie (Europa, 2018).

I farmaci sono stati monitorati per la prima volta in Italia dal nostro gruppo di ricerca in acque di superficie e potabili nel 2000 (Zuccato *et al.*, 2000) e da allora alcuni studi hanno permesso di valutarne la presenza nei principali corsi d'acqua (Calamari *et al.*, 2003; Patrolecco *et al.*, 2015) e la rimozione negli impianti di depurazione identificando le sostanze più persistenti (Castiglioni *et al.*, 2006). Successivamente, è stato stimato che, in Italia, circa 7-14 tonnellate di antibiotici sono immesse nell'ambiente annualmente tramite i reflui urbani trattati (Zuccato *et al.*, 2010).

Farmaci in acque reflue e di superficie

Il nostro gruppo di ricerca ha recentemente studiato la presenza e distribuzione di numerosi contaminati emergenti tra cui i farmaci nell'intero ciclo idrico integrato nella zona più urbanizzata e industrializzata d'Italia, il bacino idrografico del fiume Lambro (Castiglioni *et al.*, 2018). Lo studio, finanziato da Fondazione Cariplo, ha permesso di monitorare la presenza di 37 farmaci appartenenti a 11 classi terapeutiche differenti in acque reflue, di superficie, di falda e potabili, di quantificare le immissioni in ambiente tramite i depuratori delle acque e altre fonti diffuse, e di studiarne il destino ambientale. I farmaci misurati in acque reflue in entrata e uscita ai tre depuratori di Milano (in concentrazioni > 50 ng/L in entrata) e in acque di superficie sono riportati in Tabella 1.

Tabella 1. Concentrazioni medie (ng/L) e deviazione standard misurate in acque reflue in entrata (IN) e uscita (OUT) a tre depuratori di Milano e in acque di superficie (fiumi Lambro, Seveso e Olona)

Farmaci	Concentrazioni medie depuratori (IN)	Concentrazioni medie depuratori (OUT)	Concentrazioni medie in acque di superficie
Paracetamolo	2715 ± 334	8 ± 13	17 ± 10
Atenololo	1682 ± 206	526 ± 487	220 ± 95
Ibuprofene	1406 ± 470	60 ± 96	98 ± 43
Naproxene	1057 ± 435	209 ±258	86 ± 28
Ketoprofene	1011 ± 180	173 ± 83	14 ± 12
Claritromicina	960 ± 61	466 ± 292	195 ± 66
Bezafibrato	829 ± 1172	457 ± 707	46 ± 51
Diclofenac	675 ± 160	469 ± 88	260 ± 233
Carbamazepina	636 ± 587	245 ± 50	121 ± 65
Ciprofloxacina	618 ± 75	202 ± 81	34 ± 19
Ofloxacina	546 ± 119	294 ± 89	97 ± 46
Idroclorotiazide	531 ± 146	349 ± 185	174 ± 232
Furosemide	508 ± 68	554 ±400	59 ± 21
Deidro-eritromicina	269 ±63	202 ± 69	62 ± 20
Gemfibrozil	211 ± 54	23 ± 19	16 ± 7
Ranitidina	115 ± 3	78 ±70	8 ± 4
Sulfametossazolo	90 ± 113	75 ± 6	7 ± 5
Enalapril	87 ± 22	12± 0	5 ± 2
Vancomicina	65 ± 0	22± 21	8 ± 6
Atorvastatina	64 ± 13	11± 9	2 ± 1

Delle 37 sostanze analizzate, 20 risultano sempre presenti in acque reflue e di superficie. Le sostanze più abbondanti in acque non trattate sono antidolorifici e atenololo (farmaco ad azione cardiovascolare), misurati a concentrazioni superiori a 1µg/L, ma risultano presenti anche diversi antibiotici (claritromicina, ciprofloxacina e ofloxacina), ipolipemizzanti (bezafibrato), diuretici (idroclorotiazide e furosemide) e l'antiepilettico carbamazepina a livelli superiori a 0.5µg/L.

Si può osservare come la maggior parte delle sostanze permanga nelle acque in uscita e nei fiumi, sebbene i livelli delle sostanze siano generalmente inferiori. Queste concentrazioni dipendono direttamente dalla capacità di rimozione dei depuratori che risulta molto variabile e sostanza/specifica. Si può osservare come la maggior parte degli antidolorifici, in particolare paracetamolo e ibuprofene, vengono rimossi molto bene, mentre i diuretici, il diclofenac (antidolorifico) e alcuni antibiotici quali deidro-eritromicina e claritromicina sono molto stabili.

In generale, nei fiumi le sostanze che si rilevano in concentrazioni più elevate sono quelle più stabili durante il trattamento delle acque nei depuratori.

I carichi complessivi dei farmaci misurati (ossia le concentrazioni moltiplicate per le portate giornaliere dei fiumi) evidenziano un aumento progressivo e rilevante lungo il corso del fiume Lambro (Figura 1). Infatti, nei fiumi Olona, Seveso e Lambro (O1, S1 e L1) a nord di Milano i farmaci, pur essendo presenti, presentando dei carichi contenuti, mentre nei punti a valle della città di Milano (L2-L5) vi è un aumento progressivo dei carichi fino ad arrivare a un carico complessivo di quasi 7 kg/giorno alla foce del fiume Lambro (L5). Questo valore rappresenta il quantitativo dei farmaci analizzati che viene immesso quotidianamente nel fiume Po.

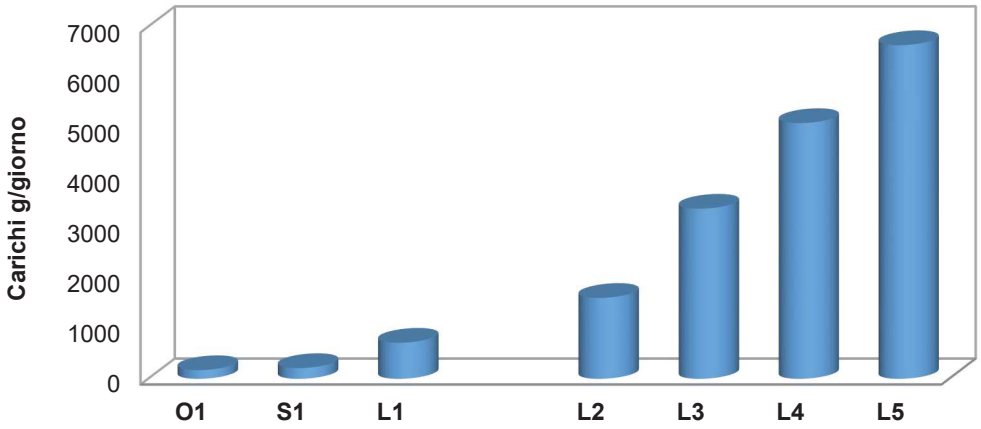

Figura 1. Carichi dei farmaci analizzati nei fiumi Olona (O1), Seveso (S1) e Lambro (L1-L5)

Farmaci in acque di falda e potabili

Le analisi effettuate in acque di falda superficiale e profonda nella città di Milano hanno mostrato presenza di un numero ridotto di farmaci (<10 sostanze) in tracce, concentrazioni generalmente di pochi ng/L (Castiglioni *et al.*, 2018). La frequenza di misurazione nei campioni è risultata inferiore al 30%, ad eccezione dell'antiepilettico carbamazepina che è stato trovato in tutti i campioni analizzati. Ciò conferma la stabilità di questa sostanza documentata precedentemente in letteratura. La distribuzione della carbamazepina mostra, inoltre, un possibile contributo della contaminazione delle acque superficiali nelle acque di prima falda, mentre i livelli risultano uniformi nell'acqua di falda profonda.

Nelle acque potabili analizzate a Milano (21 campioni) la carbamazepina è risultata l'unico farmaco presente (3 campioni) in tracce (concentrazione < 10 ng/L) (Riva *et al.*, 2018).

Scenari a rischio

Lo studio effettuato ha permesso di evidenziare possibili scenari a rischio valutando il rischio ambientale legato alla contaminazione delle acque superficiali (Riva *et al.*, 2019) e quello umano legato al consumo di acqua potabile (Riva *et al.*, 2018). Sulla base delle valutazioni effettuate al momento non sussiste alcun rischio per l'uomo vista l'esigua presenza di farmaci nelle acque

potabili, mentre si evidenziano possibili rischi per l'ambiente. Infatti, si evidenzia un rischio superiore alla soglia accettabile in tutti i fiumi analizzati (Riva *et al.*, 2019).

Uno scenario particolarmente critico è dato dall'evidenziata presenza in modo ubiquitario di antibiotici nell'ambiente. Ciò implica il rischio di trasmissione di resistenze dall'ambiente antropizzato a patogeni umani e il conseguente abbattimento degli effetti positivi di azioni mirate in ambito clinico e veterinario. L'antibiotico-resistenza è ad oggi uno dei principali problemi di Sanità Pubblica, risulta quindi fondamentale comprendere i fattori che la promuovono, inclusa la presenza di antibiotici nell'ambiente.

Bibliografia

Calamari D, Zuccato E, Castiglioni S, Bagnati R, Fanelli R. A strategic survey of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in Northern Italy. *Environ Sci Technol* 2003;37:1241-8.

Castiglioni S, Bagnati R, Fanelli R, Pomati F, Calamari D, Zuccato E. Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. *Environ Sci Technol* 2006;40(1):357-63.

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;131:287-98.

Europa. Direttiva del 12 agosto 2013, n. 2013/39/UE, che modifica le direttive 2000/60/CE e 2008/105/CE per quanto riguarda le sostanze prioritarie nel settore della politica delle acque. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 226, 24 agosto 2013.

Europa. Decisione di esecuzione del 5 giugno 2018, n. 2018/840/UE, che istituisce un elenco di controllo delle sostanze da sottoporre a monitoraggio a livello dell'Unione nel settore della politica delle acque in attuazione della direttiva 2008/105/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e che abroga la decisione di esecuzione (UE) 2015/495 della Commissione. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* L 141 del 7 giugno 2018.

Patrolecco L, Capri S, Ademollo N. Occurrence of selected pharmaceuticals in the principal sewage treatment plants in Rome (Italy) and in the receiving surface waters. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22(8):5864-76.

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;221(3):451-7.

Riva F, Zuccato E, Davoli E, Fattore E, Castiglioni S. Risk assessment of a mixture of emerging contaminants in surface water in a highly urbanized area in Italy, *J Hazard Mater* 2019;361:103-10.

Zuccato E, Calamari D, Natangelo M, Fanelli R. Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet* 2000;355(9217):1789-90.

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;179(1-3):1042-48.