Agosto 2013 anno 12
numero **34**

Rivista medico-scientifica
dell'Ordine dei Medici
Chirurghi e degli Odontoiatri
della Provincia di Arezzo

IL CESALPINO

APPROFONDIMENTI

- Gli effetti sul feto e sul bambino del consumo di alcol in gravidanza: la sindrome feto-alcolica e le sue varianti

PREVENZIONE

- Ecofarmacovigilanza per una salute migliore

Il Cesalpino - Periodico quadrimestrale - N° Registrazione ROC 16902
Poste Italiane SpA - Spedizione in abbonamento postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27-02-2004 n. 46) art. 1, comma 1, CB Arezzo
Direttore Responsabile Roberto Romizi - Aut. Trib. n°7 - 2001/del resgistro stampa n°522/2001 - Stampa L.P. Grafiche Arezzo
ISSN 0394-6231

Ecofarmacovigilanza per una salute migliore

GIAMPAOLO VELO

Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Università di Verona - AOUI Verona Reference Centre for Education and Communication within the WHO International Programme for Drug Monitoring Presidente Sezione Provinciale di Verona, Associazione Italiana Medici per l'Ambiente – ISDE Italia

Per corrispondenza: giampaolo.velo@univr.it

Abstract

L'ecofarmacovigilanza concerne il destino dei farmaci nell'ambiente, inclusi gli effetti nell'uomo. Nel ventesimo secolo più di 100.000 sostanze chimiche sono state introdotte ad uso quotidiano, sia nelle case che nell'industria ed in agricoltura. Ciò è stato fatto senza considerare le conseguenze per l'ambiente e la salute umana. I farmaci utilizzati sono innumerevoli ed i danni causati dal loro utilizzo possono anche essere seri per l'ambiente. Essi inquinano terreno, fauna e flora e potrebbero essere nocivi per l'uomo ed anche per altre specie animali. Tali composti, sebbene si trovino nell'ambiente a concentrazioni molto basse, potrebbero interferire con gli effetti dei farmaci nell'uomo (interazioni) e contribuire alle resistenze batteriche. Non dobbiamo scordare a questo riguardo il principio di precauzione che tutti noi conosciamo!
Farmaci sono stati rintracciati in fiumi, laghi, mari ed anche nella nostra acqua potabile. Questa problematica meriterebbe di essere presa in considerazione per i rischi potenziali nell'uomo.

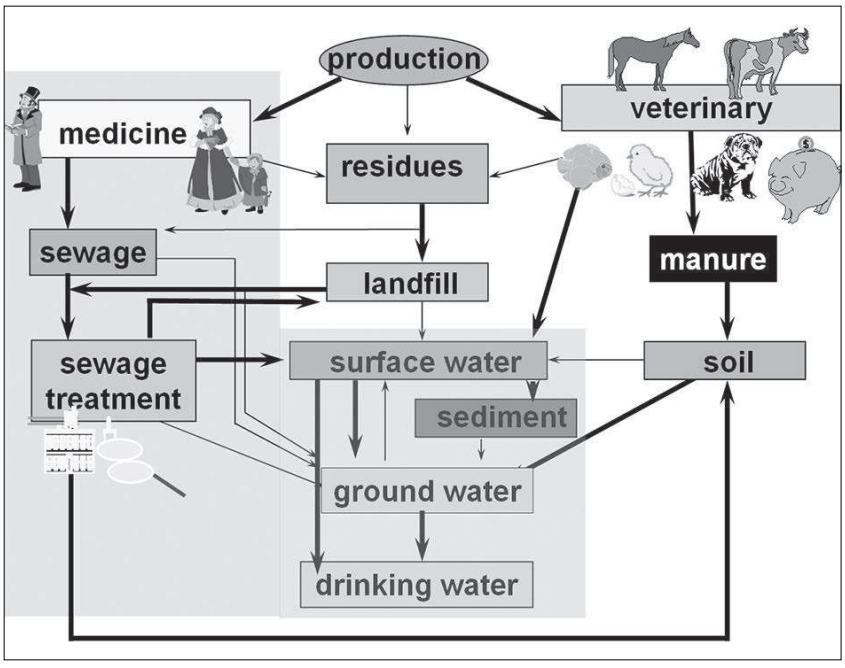

Figura 1. *Il destino dei farmaci dopo l'utilizzo nell'uomo ed in veterinaria*[3]

■ Ecofarmacovigilanza: uno sguardo d'insieme

Mi piace cominciare questo articolo con una frase di Al Gore "*Our home -Earth- is in danger. What is at risk of being destroyed is not the planet itself, but the conditions that have made it hospitable for human beings*"[1]. Sostanze chimiche, inclusi i farmaci, contribuiscono certamente a ciò.
Di farmaci ed ambiente si è cominciato a parlare solo da alcuni anni. Se ne sono occupati l'International Society of Doctors for the Environment (ISDE), l'International Society of Pharmacovigilance (ISoP) e anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la quale ha organizzato sulla tematica un meeting di due giornate intitolato "Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in Drinking Water", nel giugno 2009 a Singapore. Nello stesso periodo il senatore USA Kirten E. Gillibrand informava che l'Environment and Public Works Committee" del Senato degli Stati Uniti aveva approvato un progetto di studio sui farmaci nell'acqua potabile ed i loro effetti a lungo termine sulla salute dei bambini e delle famiglie. Il 21 settembre 2010 è stato organizzato il workshop "Ecopharmacovigilance: Which Future?" presso l'Académie Nationale de Pharmacie di Parigi e il 31 ottobre 2011 si è tenuto il workshop "Drugs in the Environment: Ecopharmacovigilance for Better Health" presso la Royal Society of Medicine di Londra, dove sono state trattate e discusse a fondo le varie problematiche attinenti l'ecofarmacovigilanza (termine coniato dal sottoscritto nel 2007[2]). L' ecofarmacovigilanza è definita come scienza ed attività relative a 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.

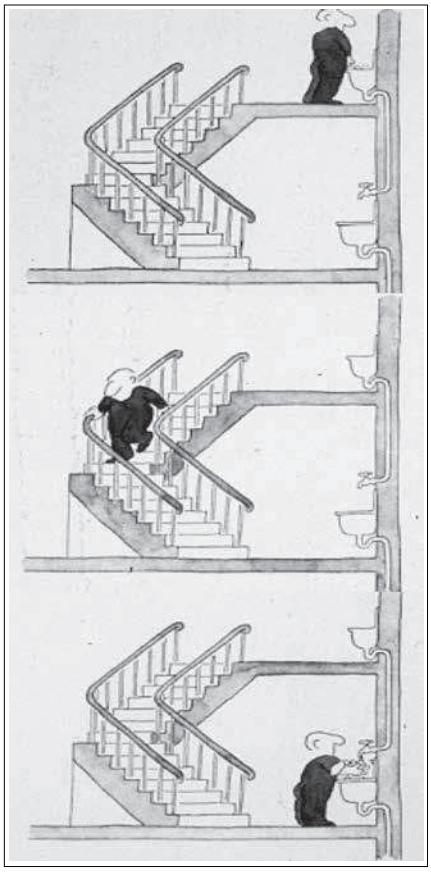

Figura 2.
Il ciclo dell'acqua[3]

Come tutti sanno c'è un uso esagerato di prodotti farmaceutici: si parla di centinaia di migliaia di tonnellate di farmaci consumati nel mondo all'anno: i paesi che maggiormente ne fanno uso sono, in ordine decrescente, USA (43,6%), Giappone (11,6%), Francia (5,9%), Germania (5,9%) ed Italia (3,4%). Dove finiscono queste sostanze una volta utilizzate dall'uomo ed in veterinaria?
La risposta è: nell'ambiente (vedi Figura 1)
Esse vengono eliminate dal corpo, sia in forma immodificata che come metaboliti, anche attivi, attraverso le urine e le feci, e vanno nelle fognature cittadine, dove i sistemi di filtraggio e di purificazione sono spesso insufficienti. Una volta raggiunto l'ambiente si diffondono nel suolo, nei fiumi, nei laghi, nei mari e la loro presenza viene individuata anche nell'acqua potabile (vedi Figura 2).
Il tutto è stato pubblicizzato in maniera originale in Francia tramite lo slogan "Vous prendrez bien un petit comprimé dans votre verre d'eau!". L'Agenzia Nazionale di Sicurezza Sanitaria Francese ha infatti rilevato in uno studio del 2011 che un quarto dei campioni di acqua potabile analizzati conteneva tracce di farmaci, in particolare antiepilettici ed ansiolitici. L'obiettivo di tale progetto era quello di capire le relative conseguenze ambientali e sanitarie, in modo da intervenire in un'ottica di precauzione. Nell'ambiente sono stati rintracciati diversi farmaci: fluoxetina nel Tamigi, cocaina nel Po, antidepressivi, antiepilettici e statine nel fiume Niagara e nel laghi Ontario ed Erie. Sono stati trovati inoltre analgesici e antinfiammatori non steroidei, antibiotici, preparazioni ormonali, antipertensivi ed inoltre spasmolitici e sedativi (la Tabella1 contiene una lista più completa di farmaci).
Un recente studio europeo del 2013 relativo a farmaci antitumorali ed antibiotici ha rivelato un nuovo primato italiano: Milano risulta infatti fra le città maggiormente colpite dall'inquinamento delle acque di superficie[4]
Una parte non indifferente dell'inquinamento da farmaci è determinato dal loro scorretto smaltimento: i risultati di uno studio pilota effettuato nel veronese nel 2012 hanno mostrato che il 22% della popolazione oggetto dell'indagine li disperde nella spazzatura, nel WC o nel lavandino, contribuendo in tal modo a contaminare acque e suolo.
Ma quali sono gli effetti? In generale si tratta di concentrazioni di farmaci minime (si parla di nanogrammi per litro. Nello specifico: acque di scarico e acque reflue, 100-1000 ng/l; fiumi e laghi, 10-100 ng/l; acqua potabile, 1-10 ng/l; mari, 0,1-1 ng/l), perciò per l'uomo si può parlare solamente di rischi potenziali. Tuttavia, gli ormoni sessuali sono farmacologicamente attivi già a concentrazioni molto basse e l'esposizione ad antibiotici può contribuire alla resistenza batterica. Va ricordato che l'ecosistema non è costituito da scomparti isolati ed i farmaci possono entrare nella catena alimentare. Non dobbiamo dimenticare che gli effetti derivanti da un'esposizione cronica a farma-

PENICILLINS	Amoxycillin
TETRACYCLINES	Tetracycline, chlortetracycline, oxytetracycline
CHINILONS	Cyprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin, enrofloxacin
MACROLIDES - LINCOSAMIDES	Clarithromycin, erythromycin, dehydroerythromycin, lincomycin, spiramycin, roxithromycin
SULFONAMIDES	Sulphamethoxazole, sulphadimethoxine, sulphamethazine, sulphathiazole
ANTI-INFLAMMATORY – ANALGESICS	Ibuprofen, paracetamol, ASA, diclofenac, 4-aminoantipyrine, aminophenazone, codeine, fenoprofen, hydrocortone, indometacine, ketoprofen, mefenamic acid, naproxem phenazone, propyphenazone
CARDIOVASCULAR	Atenolol, metoprolol, propanolol, betaxolol, bisoprolol, nadolol, sotalol, enalapril, enalaprilat, nifedipine, diltiazem
LIPID REGULATOR	Bezafibrate, clofibric acid, gemfibrozil, fenofibric acid
DIURETICS	Furosemide, hydrochlorothiazide
ANTIDIABETIC DRUGS	Glibenclamide, metformin, chlorpropamide
GASTROINTESTINAL	Omeprazole, ranitidine, cimeditine
CNS DRUGS	Carbamazepine, primidone, diazepam, fluoxetine, pentobarbital, phensuximide
BRONCODILATORS	Salbutamol, terbutaline, clenbuterol, fenoterol
ESTROGENS – HORMONS	Ethinylestradiol, mestranol
ANTICANCER DRUGS	Cyclophosphamide, ifosfamide
VETERINARY DRUGS	Oleandomycin, oxytetracycline, tilmicosin, tylosin, chloramphenicol
VARIOUS	Trimethoprim, pheneturide, pentoxifylline
CONTRAST MEDIA	Diatrizoate, iohexol, iopamicol, iomeprol, iothalamic acid, ioxithalamic acid, amidotrizoic acid, gacolinium organic complexes

Tabella 1. Lista di farmaci individuati in fiumi e laghi[5]

ci a livelli molto bassi sull'uomo rimangono sconosciuti, e lo stesso vale nel caso di interazioni tra più farmaci a così bassa concentrazione, ma ingeriti nell'arco di una vita. Popolazioni particolari, come neonati e bambini, donne in gravidanza, anziani e pazienti con particolari patologie, potrebbero influenzare la cinetica dei farmaci, e pertanto possono essere particolarmente vulnerabili.
Il principio di precauzione dev'essere sempre tenuto in considerazione: non dobbiamo negare i rischi, semplicemente perché sono meno che certi. Al contrario si dovrebbero sapere in anticipo i possibili danni per la salute umana e per l'ambiente in modo da essere in grado di impedirli. Quando ci sono motivi ragionevoli di temere che i rischi potenziali possano influenzare l'ambiente o la salute umana, di animali o vegetali e quando allo stesso tempo i dati disponibili precludono una valutazione dettagliata del rischio, il principio di precauzione è stato politicamente accettato come strategia di gestione del rischio in diversi settori[6].

■ I rischi nelle specie animali

Gli estrogeni contribuiscono alla "femminizzazione" di alcune specie animali: ad esempio il maschio della trota arcobaleno, esposto nei fiumi a sostanze chimiche ad azione estrogenica, produce proteine che sono tipiche della femmina. È nota la strage di avvoltoi da diclofenac (gyps bengalensis) in Pakistan (oltre il 95% della popolazione), dovuta ad insufficienza renale acuta. Questi volatili si erano nutriti delle carcasse di mucche trattate con tale farmaco, altamente tossico per tale specie. Alle concentrazioni riscontrabili in acqua dolce, diclofenac causa inoltre lesioni nei reni e nelle branchie delle trote.

■ I rischi nell'uomo

Nel 2011 è stato pubblicato un articolo sul British Medical Journal[7], il quale sostiene che ci sia una correlazione fra contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva e carcinoma della prostata: l'ipotesi è che tale effetto sia mediato dai livelli di estrogeni ambientali. Come si può capire il messaggio è molto forte e, per la gravità della patologia implicata, va approfondito ulteriormente. Si tratta di uno studio ecologico, come indicato dagli stessi autori dell'Università di Toronto, quindi con alcune limitazioni. L'introduzione di queste sostanze avverrebbe con l'acqua potabile e ciò fa comprendere bene come nell'ambiente i farmaci che noi eliminiamo dal nostro organismo si muovano e possano raggiungere anche le falde acquifere.
La comparsa di resistenze batteriche da antibiotici è un altro punto da tenere in considerazione. Un esempio interessante è quello dell'avoparcin, chimicamente simile alla vancomicina. Esso era utilizzato in molti paesi europei negli anni '70 come promotore di crescita negli allevamenti, in particolare di polli. Negli anni '80 vennero riscontrati enterococchi resistenti alla vancomicina, ma solo negli anni '90 ciò venne associato all'uso dell'avoparcin negli allevamenti e alla conseguente resistenza batterica.

■ Quadro normativo

La Direttiva 2004/27/EC del Parlamento e del Consiglio Europeo, che impone alle aziende farmaceutiche di presentare una valutazione del rischio ambientale come parte della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, è indicativa dell'importanza che viene annessa alla presenza di farmaci nell'ambiente. L'articolo 8 della stessa stabilisce infatti la necessità di valutazione dell'impatto ambientale, caso per caso, per intraprendere specifiche disposizioni che possano limitarlo. La successiva Direttiva 2010/84/EU del Parlamento Europeo e del Consiglio stabilisce che "L'inquinamento delle acque e dei suoli determinato da residui farmaceutici rappresenta un problema ambientale emergente. Gli Stati membri dovrebbero prospettare misure per monitorare e valutare il rischio di effetti ambientali prodotti da detti medicinali, compresi quelli che possono avere un impatto sulla salute pubblica." Ad inizio luglio di quest'anno è stato approvato il nuovo testo della normativa inerente le "Sostanze prioritarie nel settore della politica delle acque"[8].
Tre farmaci (diclofenac, 17-beta-estradiolo e 17-alpha-ethinylestradiolo) sono stati inseriti nel primo elenco di controllo di sostanze che potrebbero presentare un rischio significativo per l'ambiente acquatico o tramite esso, per le quali sostanze i dati di monitoraggio sono insufficienti. Ciò al fine di raccogliere dati che permettano di determinare delle misure appropriate per affrontare i rischi presentati da tali sostanze.

■ Come si può intervenire?

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

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

Bibliografia

1. Al Gore., Moving beyond Tokyo, New York Times, 1 luglio 2007.
2. Velo, GP. Drug Saf. 30(10): 919, 2007.
3. Kümmerer K. and Velo GP., Workshop Ecopharmacology, Verona 2006.
4. Oldenkamp, R., Huijbregts M. A. J., Hollander, A., Versporten, A., Goossens, H., Ragas, a. M. J. Spatially explicit prioritization of human antibiotics and antineoplastics in Europe, Environment International., 51: 13–26, 2013.
5. Heberer, 2002.
6. Comunicazione della Commissione, 2 febbraio 2000, sul ricorso al principio di precauzione, COM(2000)
7. Margel, D., Fleshner, N. E., Oral contraceptive use is associated with prostate cancer: an ecological study, BMJ Open 2011;1:e000311. doi:10.1136/bmjopen-2011-000311.
8. Direttive 2000/60 CE e 2008/105/CE.