

ilmedicopediatra 2023;32(4):18-25;
doi: 10.36179/2611-5212-2023-16

Un inquinamento ambientale emergente: i farmaci

Sergio Bernasconi

Microbiome Research Hub, Università degli Studi di Parma

Riassunto

Numerosi studi hanno documentato l'ampia diffusione ambientale dei prodotti farmaceutici (PF), intesi sia come farmaci originali sia come loro metaboliti o prodotti di trasformazione. In Europa essi provengono soprattutto dai sistemi di depurazione che, nella maggior parte dei casi, non riescono a eliminarli completamente, per cui vengono rilasciati nelle acque di effluvio. La loro presenza è stata rilevata sia nelle acque di superficie sia in quelle di profondità. Si trovano anche nei terreni, perché le acque di depurazione e i fanghi vengono spesso utilizzati per uso agricolo. L'ambiente acquatico ne viene coinvolto e tracce di PF sono rintracciabili in varie specie di animali marittimi e fluviali. Da ciò emerge sempre maggiore la preoccupazione che anche la salute umana possa essere danneggiata. In particolare, l'attenzione delle ricerche è posta sul ruolo che i PF possono svolgere nel determinare antibiotico-resistenza in vari batteri. Vi può essere inoltre un ruolo sinergico con gli interferenti endocrini dannosi per l'uomo sia per la co-presenza negli stessi ambienti, sia per la possibilità che anche farmaci di uso comune svolgano un'azione di interferenza endocrina. È pertanto necessario che venga potenziata una comune azione di contrasto a questo tipo di inquinamento, che inizi dalla formulazione di farmaci non dannosi all'ambiente e coinvolga la popolazione in generale, e i sanitari in particolare, in un'opera di educazione all'uso corretto delle terapie farmacologiche.

Corrispondenza

Sergio Bernasconi

sbernasconi3@gmail.com

How to cite this article: Bernasconi S. Un inquinamento ambientale emergente: i farmaci. Il Medico Pediatra 2023;32(4):18-25. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2023-16>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Parole chiave: farmaci dispersi nell'ambiente, rischi per la salute

Introduzione

Una particolare attenzione è stata posta negli ultimi anni ai cosiddetti

ti contaminanti emergenti (*Emerging Contaminants*, ECs) un termine utilizzato per la prima volta dai ricercatori per definire inquinanti che venivano riscontrati sempre più frequentemente nei corsi d'acqua, anche se in quantità molto basse ¹ e successivamente usato per indicare sostanze chimiche non regolamentate, ossia non sottoposte a monitoraggio di routine o a controlli di emissione, ma solo sotto osservazione ai fini di una futura regolamentazione. Si può trattare di prodotti sintetizzati di recente o conosciuti da anni ². Tra gli ECs, oltre a composti per l'igiene e la cura personale, per materiale di costruzione edile, per la protezione delle piante e per l'uso come biocidi o pesticidi, si rilevano varie categorie di prodotti farmaceutici (PF). È stato calcolato che siano circa 4000 le sostanze farmacologicamente attive attualmente utilizzate a livello mondiale ³ ed è previsto in futuro un netto aumento del loro consumo riconducibile a vari fattori quali:

- 1) l'inserimento nelle farmacopee di nuovi PF;
- 2) l'incremento nell'uso di quelli attualmente utilizzati per le maggiori disponibilità economiche in varie aree geografiche continentali e per l'invecchiamento della popolazione, con conseguente incremento delle malattie croniche (cardiovascolari, oncologiche, neurodegenerative);
- 3) la non corretta utilizzazione (abuso e autoprescrizione).

A dimostrazione della necessità da un lato di meglio approfondire le nostre conoscenze sui possibili rischi ecologici e sanitari connessi agli ECs e dall'altro di sensibilizzare i cittadini dell'UE, il Parlamento europeo ha recentemente emesso la Risoluzione "Approccio strategico riguardo all'impatto ambientale dei farmaci" con cui "invita gli Stati membri e la Commissione a promuovere formazioni per gli operatori sanitari, inclusi veterinari, medici e farmacisti e campagne di sensibilizzazione per i pazienti su un uso accorto dei farmaci, quali gli antimicrobici, gli antidepressivi o i liquidi di contrasto; invita gli attori della catena di approvvigionamento farmaceutico a contribuire a fornire

a pazienti e allevatori informazioni adeguate sulle possibili ripercussioni negative sull'ambiente di uno smaltimento scorretto dei farmaci; chiede che l'etichettatura delle confezioni preveda un pittogramma adeguato che informi i consumatori su come smaltire correttamente i medicinali inutilizzati" ⁴.

Provenienza

Le fonti di provenienza dei PF presenti nell'ambiente sono diverse e coinvolgono le fasi che vanno dalla produzione all'utilizzo nell'uomo e/o nell'animale fino allo smaltimento. In base a un'indagine svolta in vari paesi europei è stata fornita un'informazione articolata sulle modalità di dispersione (vedi Tabella I).

Tra le fonti principali è indicato il sistema di depurazione a cui giungono gli scarichi domestici, ospedalieri, industriali e quelli provenienti da allevamenti animali. Per quanto riguarda l'origine umana va tenuto presente che i PF utilizzati, in percentuale variabile dal 10 al 90%, vengono eliminati dal nostro organismo o immutati sotto forma di porzioni o di metaboliti ⁵ e riversati nel sistema fognario. Per esempio, il 25% della carbamazepina non viene assorbito a livello intestinale, ma eliminato nelle feci e il 2-3% con le urine ⁶. Gli impianti di depurazione convenzionali sono però in grado di estrarre solo una percentuale (differente per le varie tipologie) dei PF che a essi giungono dal sistema fognario, anche con variabilità stagionali, e non riescono quindi a impedire la diffusione ambientale tramite le proprie acque reflue ⁷.

Per esempio, è stato riscontrato che può essere rimosso il 50% di propranololo e solo il 16% di carbamazepina ⁸. Si stanno studiando sistemi tecnologici per migliorare l'efficienza di depurazione ^{9,10}, ma le soluzioni finora proposte non sono completamente soddisfacenti oltre a essere molto costose ¹¹ e, di conseguenza, difficilmente applicabili su scala mondiale anche considerando che in ampie zone dell'Asia, dell'Africa e dell'America Latina i sistemi di depurazione tradizionali, con i limiti sopracitati, sono presenti in percentuali molto basse, variabili dal 20 al 50% ¹¹. Nel sistema fognario vengono riversa-

TABELLA I.**Principali fonti di diffusione ambientale dei PF (Approccio strategico dell'Unione europea riguardo all'impatto ambientale dei farmaci-Bruxelles, 11.3.2019 COM(2019) 128 final).**

La diffusione dei farmaci nell'ambiente avviene principalmente attraverso:

- lo scarico di effluenti provenienti dagli impianti di trattamento di acque reflue urbane (acque di scarico) contenenti farmaci escreti e farmaci inutilizzati gettati nel lavabo o nel gabinetto, nonostante l'esistenza di sistemi di raccolta;
- lo spandimento degli effluenti di allevamento; e
- l'acquacoltura, nell'ambito della quale i farmaci vengono spesso somministrati insieme ai mangimi.

Tra le altre fonti si possono citare:

- lo scarico di effluenti provenienti da impianti di produzione (soprattutto al di fuori dell'Unione);
- lo spandimento di fanghi di depurazione contenenti, ad esempio, farmaci eliminati dalle acque reflue;
- il pascolo del bestiame;
- la cura degli animali da compagnia;
- lo smaltimento improprio in discarica di farmaci inutilizzati e di rifiuti contaminati.

TABELLA II.**Percentuale di persone intervistate in Stati UE e non UE che utilizza/non utilizza la raccolta specifica per farmaci (da Rogowska et al., 2019. mod.)⁸.**

Paese	% di intervistati che elimina i PF non più utilizzati riversandoli nel gabinetto o mescolandoli ai rifiuti generici	% di intervistati che riporta i PF alle farmacie per la raccolta speciale
Portogallo		69
Svezia		43
Gran Bretagna		21,8
Serbia		4
Lituania		3
Cipro	92,4	
Ghana	80	
Polonia	68	
Arabia Saudita	62,9	
Hong Kong	53,9	

ti inoltre anche i farmaci non utilizzati e/o scaduti. Nella Tabella II sono indicate le percentuali di persone intervistate in vari paesi, a cui è stato chiesto di specificare le modalità con cui eliminano i PF a uso domiciliare non più utilizzati. Va tenuto presente, per quanto riguarda gli Stati membri della UE, che le direttive centrali hanno da molti anni stabilito che ogni Stato deve organizzare uno specifico sistema di raccolta, in particolare presso le farmacie.

Tra i sistemi con cui i PF vengono diffusi nell'ambiente, come ricordato nella Tabella I, vi è anche l'utilizzazione di acqua e fanghi di depurazione. Poiché è stato calcolato che in Europa circa il 70% dei reflussi dei depuratori viene impiegato come irrigazione agricola¹² ne consegue che vi può essere una contaminazione dei terreni e un possibile passaggio dei PF nei prodotti agricoli¹³.

Diffusione ambientale

Oltre al suolo ¹⁴ e, in particolare, quello a uso agricolo con la conseguente possibilità che, attraverso i prodotti alimentari (in particolare, frutta e verdura), i PF arrivino all'uomo ¹⁵, l'ambiente più studiato è quello delle acque superficiali e profonde.

Wilkinson et al. ¹⁶ (Wilkinson) hanno valutato 1052 campioni di acqua provenienti da 258 fiumi di 104 paesi rappresentanti tutti i continenti e corrispondenti a un'area di circa 500 milioni di abitanti e hanno concluso che in oltre il 25% delle località la presenza di PF può costituire un fattore di rischio per l'ambiente e/o per la salute umana. I PF possono essere presenti anche nelle acque di profondità, da cui proviene il 60% circa dell'acqua potabile utilizzata nei paesi UE (il rimanente 40% deriva dalle acque superficiali o da altre fonti).

Analisi eseguite in Francia sull'acqua potabile hanno riscontrato la presenza di 25 dei 52 PF testati. L'acido salicilico era quello più frequentemente presente ma piccole quantità di carbamazepina e atenololo erano dosabili in un terzo circa dei campioni ¹⁷. In una regione della Catalogna sono stati riscontrati livelli dosabili di undici antibiotici nelle acque profonde ¹⁸.

Nelle acque marine di tutto il mondo è stata evidenziata la presenza di circa 300 PF appartenenti alle varie classi farmacologiche in concentrazioni variabili da pochi ng/L fino a 100 µ/L ¹⁹. La loro persistenza nell'ambiente è influenzata da molte variabili fisico-chimiche, ma il continuo rilascio conferisce loro un comportamento che è stato definito di pseudo-persistenza ¹⁹.

Quali PF?

Nella Tabella III sono indicati i PF più frequentemente ritrovati a livello ambientale. A dimostrazione di come l'uso di nuovi PF e/o l'aumentato impiego di PF già noti aumenti la contaminazione ambientale, nella recente e attuale epidemia da COVID-19 è stata riscontrata la presenza nelle acque di superficie sia di Desametazone sia dell'antivirale Remdesivir ²⁰, i due farmaci maggiormente utilizzati a scopo terapeutico.

Impatto sugli ecosistemi

L'attenzione dei ricercatori si è focalizzata soprattutto sull'ecosistema marino ²¹, poiché nelle acque dei fiumi, degli estuari e lungo le coste convergono molte delle sostanze contaminanti prodotte dalle attività umane ²² e praticamente non esiste ecosistema marino che non ne sia coinvolto ²³. PF originali o loro prodotti di trasformazione (derivati dalla degradazione e/o dalla metabolizzazione e di cui non conosciamo ancora esattamente la potenziale tossicità ²⁴ e che vengono

TABELLA III.

Farmaci di maggior riscontro nell'ambiente secondo la Letteratura internazionale.

Ibuprofene, acido acetilsalicilico, acetaminofene

Diazepam

Sulfametoxazolo, tetraciline, trimetoprim, eritromicina, claritromicina, ciprofloxacina, lincomicina, clindamicina

Fluoxetina

Carbamazepina

Atenolo, sartani, propranololo

Estrone, estriolo, 17 beta-estradiolo

17 beta-etinilestradiolo

Clofibrato, benzafibrato

TABELLA IV.

Esempi di classi farmacologiche ritrovate in specie acquatiche (da Carter et al., 2019, mod.) ²⁵.

Classe farmacologica
Analgesici
Antibiotici
Antidepressivi
Antidiabetici
Antiepilettici
Antiipertensivi
Antiinfiammatori
Antineoplastici
Antipsicotici
Antivirali

compresi nella denominazione di ingredienti farmaceutici attivi (*Active Pharmaceuticals substances, APIs*) sono stati trovati in varie specie di animali marini (vedi Tabella IV).

Particolare interesse rivestono recenti studi che dimostrano nei pesci alterazioni comportamentali dovute a farmaci antipsicotici ²⁶.

Tali fenomeni vengono spiegati dal fatto che questi animali condividono con l'uomo molti neurotrasmettitori. Monoamine quali la serotonina, la dopamina e la norepinefrina si ritrovano infatti sia nei vertebrati, sia in molti invertebrati quali insetti, anfibi e pesci ²⁷.

Attualmente risulta difficile determinare con esattezza quale sia l'effettivo rischio tossicologico nei vari ecosistemi; è necessario approfondire le ricerche tenendo conto delle molte variabili che possono entrare in gioco quali, per esempio, i diversi meccanismi di bio-accumulazione (condizionati da pH, concentrazione di ossigeno e salinità), il ruolo delle miscele di contaminanti, le caratteristiche fisico chimiche dei vari ambientali naturali e quelle biologiche degli animali che li abitano ²⁸. Per esempio, i pesci onnivori accumulano una maggiore varietà di PF delle diverse categorie rispetto ai co-abitanti pesci carnivori e insettivori ²⁹. Non va inoltre dimenticato che evidenziare i possibili danni può richiedere un lungo periodo di osservazione di un determinato habitat o naturale o ricostruito in laboratorio, perché i PF sono presenti a basse dosi per cui è difficile evidenziare un danno acuto, perché questo si può evidenziare a distanza di tempo.

Rischi per la salute umana

L'ampia diffusione ambientale dei PF induce a valutare i possibili effetti sulla salute umana. Le attuali conoscenze non ci permettono di giungere a conclusioni definitive, ma l'attenzione è stata posta in particolare sul ruolo che i PF dispersi nell'ambiente possono svolgere nel creare popolazioni batteriche antibiotico-resistenti. Dallo studio degli effluenti dei sistemi di depurazione ospedalieri e cittadini è emerso che spesso si crea un'ideale piattaforma per la coesistenza e l'interazione tra

antibiotici, batteri e geni di resistenza (ARGs). Questi ultimi possono essere trasmessi in maniera orizzontale da un batterio a un altro con meccanismi di coniugazione, transduzione o trasformazione ³⁰.

Va infine ricordato che tra gli inquinanti chimici potenzialmente dannosi per la salute umana vi sono gli interferenti endocrini (EDCs), sostanze chimiche nella maggior parte dei casi di produzione industriale, in grado sia di interferire sulla normale omeostasi di vari sistemi endocrini (steroidogenesi per esempio), sia di contribuire alla patogenesi di malattie metaboliche e cardiovascolari ³¹⁻³³. Si può ipotizzare che si crei un'interazione tra PF e EDCs, poiché le due categorie di sostanze sono spesso presenti nello stesso ambiente ³⁴ e poiché, inoltre, vari PF sono in grado di agire su recettori specifici nucleari e interferire quindi sui processi di crescita, di fertilità e di sviluppo del sistema nervoso centrale ³⁵ particolarmente nel periodo fetale ³⁶.

Conclusioni e prospettive future

L'indubbia, ampia dispersione ambientale degli APIs e la loro potenziale tossicità sia su vari ecosistemi sia sull'uomo (anche con i limiti conoscitivi a cui si è accennato) hanno stimolato una serie di azioni atte a raggiungere una migliore conoscenza del fenomeno, ai fini di eliminarlo o per lo meno contenerlo quanto più possibile.

Alcuni esempi che riguardano la produzione industriale di farmaci, la legislazione, lo sviluppo delle tecnologie e della ricerca e il richiamo alla responsabilità sia generale sia di particolari categorie di operatori, ci offrono un'idea delle direzioni intraprese.

Per quanto riguarda la produzione industriale, si cerca di dare sempre maggior impulso ai cosiddetti Greener Concepts, i cui capisaldi sono sintetizzati nella Tabella V ³⁷.

A livello legislativo, la Commissione europea ³⁸ ha pubblicato alla fine del 2020 un documento, in cui si propone una nuova strategia per ridurre l'impatto ambientale, basata su cinque punti fondamentali:

- innovare per ottenere sostanze chimiche sicure e sostenibili nell'UE;

TABELLA V.

Greener concepts per la scoperta e lo sviluppo di ingredienti farmacologicamente attivi con minore impatto sull'ambiente dopo il loro uso da parte dei pazienti (da Moermond et al., 2022, mod.)³⁷.

G ood practice for patients	Il benessere del paziente è prioritario. Le medicine devono essere sicure ed efficaci
R educe off-target effects	Gli APIs devono avere un'azione specifica e vi deve essere un ampio margine tra effetti farmacologici e side effects
E xposure reduction via less emissions	Minori emissioni dopo l'uso, per esempio con impiego di prodotti a basse dosi, personalizzati e con migliori sistemi di rilascio
E nvironmental (bio) degradability	Gli APIs non devono persistere nell'ambiente ed essere trasformati in molecole non persistenti nei sistemi di depurazione o nell'ambiente naturale
N o PBT (persistent, bioaccumulative as well as toxic) substances	Vanno eliminate le sostanze che tendono ad accumularsi nei vari passaggi della catena del cibo
E ffect reduction: avoid undesirable moieties	Alcuni farmaci contengono frazioni molecolari (quali i PFAS: sostanze perfluoroalchinate) di per sé stesse potenzialmente tossiche. Vanno eliminate, se non assolutamente indispensabili
R isk and hazard mitigation	Nel caso si preveda che gli APIs possano essere dannosi all'ambiente è necessario studiare ulteriori forme di mitigazione del rischio

TABELLA VI.

Raccomandazioni da seguire nella pratica medica per ridurre e prevenire l'inquinamento da farmaci.

Evitare le prescrizioni dubbie
 Partecipare a momenti formativi per medici e loro staff
 Contribuire al miglioramento degli standard di igiene e di organizzazione in ospedale
 Informare i pazienti per evitare la dispersione di farmaci nel gabinetto o nel lavabo
 Implementare la restituzione in farmacia dei farmaci scaduti e/o non utilizzati
 Cercare di utilizzare farmaci meno dannosi per l'ambiente
 Limitare al necessario l'uso di antibiotici
 Agire sulla prevenzione delle malattie e, dove possibile, utilizzare terapie non farmacologiche
 Prescrivere confezioni ridotte e rapportate al ciclo di cura
 Ricordare ai pazienti di acquistare farmaci da banco solo se necessario e a non fare scorte eccessive poi non utilizzate

- rafforzare il quadro giuridico dell'UE, per affrontare preoccupazioni urgenti in materia di ambiente e di salute;
- semplificare e consolidare le misure per migliorare il quadro giuridico;
- costruire una base di conoscenze completa sulle sostanze chimiche;
- dare l'esempio di una corretta gestione globale delle sostanze chimiche.

A livello tecnologico è in atto un'ampia serie di ricerche per stabilire quale possa essere il sistema di

depurazione più efficace ed economicamente sostenibile³⁹.

A livello di ricerca è utile che si formino gruppi multidisciplinari di ricercatori, che si stabiliscano modelli sperimentali condivisi che permettano il paragone tra i risultati delle varie ricerche, che si condivida una modalità di calcolo del rischio sia per l'ambiente sia per la salute umana.

Una riflessione particolare merita infine il fondamentale ruolo che il personale sanitario e i farmacisti dovrebbero svolgere. Poiché molti di loro non hanno

avuto una formazione specifica su questa problematica né durante il corso di laurea, né nella formazione e aggiornamento post-laurea⁴⁰⁻⁴², sarebbe utile stimolare le autorità accademiche e sanitarie a includere nei percorsi formativi problematiche connesse al rapporto tra salute e ambiente con particolare attenzione, in questo caso, all'inquinamento farmacologico. A livello operativo, nella comune pratica professionale, alcune raccomandazioni sono state formulate da vari Organismi internazionali (vedi Tabella VI) e tra gli strumenti utilizzabili a livello informativo va ricordata la *wise list* farmacologica di Stoccolma, ampiamente consultata dai medici svedesi⁴³.

Bibliografia

- 1 Maddela NR, Ramakrishnan B, Kakarla D, et al. Major contaminants of emerging concern in soils: a perspective on potential health risks. *RSC Adv* 2022;12:12396-12415.
- 2 Dulio V, van Bavel B, Brorström-Lundén E, et al. Emerging pollutants in the EU: 10 years of NORMAN in support of environmental policies and regulations. *Environ Sci Eur* 2018;30:5-18.
- 3 Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Pharmaceutical residues in freshwater hazards and policy responses (Available from: <https://www.oecd.org/publications/pharmaceutical-residues-in-freshwater-c936f42d-en.htm> [cited 8 October 2020]).
- 4 Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea. Approccio strategico riguardo all'impatto ambientale dei farmaci. C385/59 del 22.9.2021.
- 5 Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R. Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment. *J Hazard Mater* 2005;122:205-209.
- 6 Mohapatra DP, Brar SK, Tyagi RD, et al. Analysis and advanced oxidation treatment of a persistent pharmaceutical compound in wastewater and wastewater sludge-carbamazepine. *Sci Total Environ* 2014;1:58-75.
- 7 Krzeminski P, Tomei MC, Karaolia P, et al. Performance of secondary wastewater treatment methods for the removal of contaminants of emerging concern implicated in crop uptake and antibiotic resistance spread: a review. *Sci Total Environ* 2019;15:1052-1081.
- 8 Rogowska J, Zimmermann A, Muszyńska A, et al. Pharmaceutical household waste practices: preliminary findings from a case study in Poland. *Environ Manage* 2019;64:97-106.
- 9 Zhang H, Wang XC, Zheng Y, et al. Removal of pharmaceutical active compounds in wastewater by constructed wetlands: performance and mechanisms. *J Environ Manage* 2023;1:116478.
- 10 Caravaca M, Vicente-Martínez Y, Soto-Meca A, et al. Total removal of amoxicillin from water using magnetic core nanoparticles functionalized with silver. *Environ Res* 2022;211:113091.
- 11 Mezzelani M, Gorbi S, Regoli F. Pharmaceuticals in the aquatic environments: Evidence of emerged threat and future challenges for marine organisms. *Mar Environ Res* 2018;140:41-60.
- 12 Sato T, Qadir M, Yamamoto S, et al. Global, regional, and country level need for data on wastewater generation, treatment, and use. *Agricultural Water Manag* 2013;130:1-13.
- 13 Ben Mordechay E, Mordehay V, Tarchitzky J, et al. Fate of contaminants of emerging concern in the reclaimed wastewater-soil-plant continuum. *Sci Total Environ* 2022;20:153574.
- 14 Snow DD, Cassada DA, Biswas S, et al. Detection, occurrence, and fate of emerging contaminants in agricultural environments. *Water Environ Res* 2019;91:1103-1113.
- 15 Shi Q, Xiong Y, Kaur P, et al. Contaminants of emerging concerns in recycled water: fate and risks in agroecosystems. *Sci Total Environ* 2022;25:152527.
- 16 Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022;119:E2113947119.
- 17 Vulliet E, Cren-Olivé C. Screening of pharmaceuticals and hormones at the regional scale, in surface and groundwaters intended to human consumption. *Environ Pollut* 2011;159:2929-2934.
- 18 Boy-Roura M, Mas-Pla J, Petrovic M, et al. Towards the understanding of antibiotic occurrence and transport in groundwater: findings from the Baix Fluvià Alluvial Aquifer (NE Catalonia, Spain). *Sci Total Environ* 2018;612:1387-1406.
- 19 Mezzelani M, Gorbi S, Regoli F. Pharmaceuticals in the aquatic environments: evidence of emerged threat and future challenges for marine organisms. *Mar Environ Res* 2018;140:41-60.
- 20 Desgens-Martin V, Keller AA. COVID-19 treatment agents: do they pose an environmental risk? *ACS ES&T Water* 2021;1:1555-1565.
- 21 Mezzelani M, Regoli F. The biological effects of pharmaceuticals in the marine environment. *Ann Rev Mar Sci* 2022;3:105-128.
- 22 Hans WP. Evolving Paradigms and challenges in estuarine and coastal eutrophication dynamics in a culturally and climatically stressed world. *Estuaries Coasts* 2014;37:243-258.
- 23 Halpern BS, Walbridge S, Selkoe KA, et al. A global map of human impact on marine ecosystems. *Science* 2008;319:948-952.
- 24 Maculewicz J, Kowalska D, Świacka K, et al. Transformation products of pharmaceuticals in the environment: Their fate, (eco)toxicity and bioaccumulation potential. *Sci Total Environ* 2022;802:149916.
- 25 Carter LJ, Chefetz B, Abdeen Z, et al. Emerging investigator series: towards a framework for establishing the impacts of pharmaceuticals in wastewater irrigation systems on agro-ecosystems and human health. *Environ Sci Process Impacts* 2019;21:605-622.
- 26 Sehonova P, Svobodova Z, Dolezelova P, et al. Effects of waterborne antidepressants on non-target animals living in the aquatic environment: a review. *Sci Total Environ* 2018;631-632:789-794.
- 27 Argaluz J, Domingo-Echaburu S, Orive G, et al. Environmental pollution with psychiatric drugs. *World J Psychiatry* 2021;11:791-804.
- 28 Jesus F, Tremblay LA. Key challenges to the effective management of pollutants in water and sediment. *Toxics* 2022;27:219.
- 29 Huerta B, Rodriguez-Mozaz S, Lazorchak J, et al. Presence of pharmaceuticals in fish collected from urban rivers in the US EPA 2008-2009 National Rivers and Streams Assessment. *Sci Total Environ* 2018;634:542-549.
- 30 Mutuku C, Gazdag Z, Melegh S. Occurrence of antibiotics and bacterial resistance genes in wastewater: resistance mechanisms and antimicrobial resistance control approaches. *World J Microbiol Biotechnol* 2022;38:152.
- 31 Bernasconi S. Interferenti endocrini e salute del bambino: interrogativi aperti e ruolo del pediatra. *Area pediatrica* 2022;23:6-13. <https://doi.org/10.1725/3778.37632>
- 32 Iughetti L, Lucaccioni L, Street ME, et al. Clinical expression of endocrine disruptors in children. *Curr Opin Pediatr* 2020;32:554-559.
- 33 Street ME, Angelini S, Bernasconi S, et al. Current knowledge on Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) from animal biology to humans, from pregnancy to adulthood: highlights from a national Italian meeting. *Int J Mol Sci* 2018;2:1647.

- ³⁴ Shi Q, Xiong Y, Kaur P, et al. Contaminants of emerging concerns in recycled water: fate and risks in agroecosystems. *Sci Total Environ* 2022;25;814:152527.
- ³⁵ Wee SY, Aris AZ. Endocrine disrupting compounds in drinking water supply system and human health risk implication. *Environ Int* 2017;106:207-233.
- ³⁶ Street ME, Bernasconi S. Endocrine disrupting chemicals inhuman fetal growth. *Int J Mol Sci* 2020;21:1430-1441.
- ³⁷ Moermond CTA, Puhlmann N, Brown AR, et al. GREENER pharmaceuticals for more sustainable healthcare. *Environ Sci Technol Lett* 2022;13:699-705.
- ³⁸ Communication COM/2020/667: chemicals strategy for sustainability towards a toxic-free environment.
- ³⁹ Dos Santos CR, Lebron YAR, Moreira VR, et al. Biodegradability, environmental risk assessment and ecological footprint in wastewater technologies for pharmaceutically active compounds removal. *Bioresour Technol* 2022;343:126150.
- ⁴⁰ Becker A, Tawk R, Kirov G, et al. Physician training relate to environmental hazards near ash superfund sites. *Eur J Environ Public Health* 2021;5:EM0086.
- ⁴¹ Sammut Bartolo N, Azzopardi LM, Serracino-Inglott A. Pharmaceuticals and the environment. *Early Hum Dev* 2021;155:105218.
- ⁴² Bernasconi S, Levy C, Cohen R, et al. Climate change and environmental pollution induced risks on children's health: are pediatricians prepared to meet the challenge? *J Pediatr* 2021;238:346-347.
- ⁴³ Eriksen J, Ovesjö ML, Vallin M, et al. Primary care physicians report high trust in and usefulness of the Stockholm drug and therapeutic committee's list of recommended essential medicines (the 'Wise List'). *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:131-138.