





Fármacos en el medio ambiente – la perspectiva global

Incidencia, efectos y acción cooperativa
potencial bajo el SAICM

Pie de imprenta

German Environment Agency
PO Box 14 06
D-06813 Dessau-Roßlau
Alemania
Teléfono: +49 340-2103-0
info@umweltbundesamt.de
www.umweltbundesamt.de

 /umweltbundesamt.de
 /umweltbundesamt

Autores

Frank-Andreas Weber, Tim aus der Beek, Axel Bergmann (IWW, Muelheim, Alemania)
Alexander Carius y Gregor Grüttner (adelphi, Berlín, Alemania)
Silke Hickmann, Ina Ebert, Arne Hein, Anette Küster, Johanna Rose, Juliane Koch-Jugl, Hans-Christian Stolzenberg (Agencia Federal de Medio Ambiente, Dessau-Roßlau, Alemania)

Admisión y financiación

Este proyecto de investigación ha sido promovido y financiado por la Agencia Federal de Medio Ambiente de Alemania (UBA) con el número de plan de investigación medioambiental 3712 65 408

Página web

www.pharmaceuticals-in-the-environment.org

Maquetación

stoffers/steinicke | www.stoffers-steinicke.de

Fecha

Diciembre 2014

Imágenes

Portada:

emeraldphoto | fotolia.com

Página 4:

Racorn / Shutterstock.com
Light & Magic Photography / Shutterstock.com
Pete Spiro / Shutterstock.com
Symbiot / Shutterstock.com
Rob Bouwman / Fotolia
Hxdbzxy / Shutterstock.com
Paul Murphy / Fotolia
Eisenhans / Fotolia
Denis-Tabler / Shutterstock.com
Martina Chirnielewski / Fotolia

Página 8:

hansien / photocase.com
Erni / Shutterstock.com
Edward Westmacott / Shutterstock.com
r.classen / Shutterstock.com
Paul Reeves Photography / Shutterstock.com
Zheltyshev / Shutterstock.com
Kletr / Shutterstock.com
Vladimir Wrangel / Shutterstock.com



Federal Ministry for the
Environment, Nature Conservation,
Building and Nuclear Safety



IWW



adelphi

Resumen

Los fármacos conforman un elemento crucial de la medicina moderna y aportan beneficios considerables para la sociedad. En todo el mundo se administran cerca de 4.000 ingredientes fármacos activos a través de medicamentos con prescripción, medicamentos sin prescripción y medicamentos veterinarios. Los ingredientes activos abarcan una amplia variedad de productos químicos sintéticos fabricados por empresas farmacéuticas tanto en países industrializados como en países en desarrollo a un ritmo de 100.000 toneladas anuales. Si bien los fármacos están sometidos a una regulación estricta en pos de su eficacia y la seguridad del paciente, los efectos secundarios adversos que pueden conllevar en el medio ambiente todavía no se han estudiado lo suficiente y los acuerdos o convenios internacionales no los amparan.

En la última década ha aumentado la medición de residuos farmacéuticos, especialmente en aguas superficiales, pero también en aguas freáticas, el suelo, abonos, biota e incluso en el agua potable. Dado que los fármacos se diseñan específicamente para causar efectos farmacológicos en organismos vivos, no es de extrañar que un número creciente de estudios hayan demostrado que los fármacos tienen efectos adversos en la flora y la fauna y en la salud de los ecosistemas. Evaluar los riesgos potenciales a largo plazo de pequeñas cantidades de fármacos presentes en residuos farmacéuticos en el agua potable conforma todo un reto, sobre todo si tenemos en cuenta que en la actualidad el agua potable no es objeto de monitorización sistemática. Esta situación ha desencadenado la preocupación pública en relación con la calidad estético-higiénica del agua potable.

Se espera que la fabricación, el uso y la eliminación de productos farmacéuticos aumente a consecuencia de un mejor acceso al sistema sanitario en países en desarrollo y el envejecimiento de la población en los países industrializados. Es por ello que si no se toman las medidas adecuadas para gestionar los riesgos relacionados, la presencia de fármacos en el medio ambiente será cada vez mayor.

Nominación como tema de interés político emergente bajo el SAICM

El enfoque estratégico para la gestión de los productos químicos a nivel internacional (SAICM) ha identificado los «Agentes contaminantes farmacéuticos persistentes en el medio ambiente» (EPPP) como un posible tema de interés político emergente que la Conferencia Internacional de Gestión de Productos Químicos (ICCM) debe tener en cuenta en su cuarta sesión. El Ministerio de Medio Ambiente de Perú, el Ministerio de Vivienda, Planificación del Territorio y Medio Ambiente de Uruguay y la Sociedad Internacional de Médicos para el Medio Ambiente han redactado un dossier de nominación exhaustivo (SAICM/OEWG.2/INF/15) que debe plantearse en la segunda reunión del Grupo de trabajo de composición abierta (OEWG2) que tendrá lugar en Ginebra del 15 al 17 de diciembre de 2014.

El seminario celebrado en Ginebra los días 8 y 9 de abril de 2014 (www.pharmaceuticals-in-the-environment.org) concluyó que el SAICM se podría utilizar como marco político voluntario para abordar el problema de los fármacos en el medio ambiente a escala global, sin poner en riesgo la eficiencia, disponibilidad o asequibilidad de los tratamientos médicos, especialmente en los países donde el acceso a la sanidad es todavía muy limitado. La acción cooperativa bajo el paraguas del SAICM podría poner en marcha un enfoque multisectorial, con múltiples agentes interesados y a lo largo del ciclo de vida con el objetivo de evitar, reducir y gestionar los fármacos presentes en el medio ambiente.

1. Vías de emisión de fármacos en el medio ambiente

Tras pasar por el cuerpo, los ingredientes activos a nivel farmacéutico son excretados o bien en su misma forma activa, o bien como sustancia metabolizada (Figura 1). Los sistemas de aguas residuales municipales recogen una gran variedad de fármacos humanos (y sus metabolitos) administrados en hogares privados, hospitales y para el cuidado de los mayores. Los medicamentos sin utilizar desechados inadecuadamente en lavabos y sanitarios también desembocan el sistema de aguas residuales municipal. Las instalaciones de tratamiento de aguas residuales convencionales, incluyendo los procesos de fangos activados, no consiguen eliminar en su totalidad los fármacos de las aguas residuales. De hecho, el nivel de eficiencia de eliminación oscila entre por debajo del 20% y por encima del 80% en el caso de los fármacos individuales. De este modo, los residuos llegan a ríos, lagos y acuíferos subterráneos. Además, se ha demostrado que las instalaciones de fabricación de productos farmacéuticos desprenden ingredientes activos en corrientes de agua cercanas (Larsson et al. 2007).

Los fármacos veterinarios empleados en la cría de animales pasan al entorno del suelo, donde se utilizan abonos como fertilizantes. Con el tiempo, los residuos de estos medicamentos se acumulan en el suelo o penetran en las aguas freáticas o superficiales, si bien también pueden ser absorbidos por plantas (Carter et. al. 2014). Los fármacos veterinarios empleados en la acuicultura penetran directamente en las aguas superficiales.

En el medio ambiente, las reacciones de transformación y degradación alteran la movilidad, la persistencia y el destino de los residuos farmacéuticos.



Figura 1: Múltiples vías de emisión de fármacos humanos y veterinarios que penetran en el medio ambiente.

2. Monitorización de los residuos farmacéuticos en el medio ambiente

Para poder monitorizar los fármacos en las distintas matrices medioambientales (p. ej. aguas superficiales, aguas freáticas, suelo) en concentraciones relevantes, que en algunos casos pueden llegar hasta nanogramos por litro, se requieren métodos avanzados. El equipamiento instrumental necesario, como la cromatografía de gases o de líquidos, junto con una espectrometría de masas en tándem (GC-MS/MS o LC-MS/MS), resulta bastante caro, tanto a nivel de adquisición como de mantenimiento. Si bien se han creado métodos fiables en laboratorios de todo el mundo, actualmente no hay un protocolo analítico estandarizado a nivel internacional aplicable a los fármacos. Un protocolo de estas características permitiría garantizar tanto la calidad como la comparabilidad de los datos.



Figura 2: Los fármacos se encuentran en aguas superficiales de todo el mundo (Fotografía: IWW).

3. Incidencia global en el medio ambiente

Un número creciente de estudios han demostrado que los fármacos están presentes en el medio ambiente a nivel mundial (IWW 2014; Hughes et al. 2013). Según una revisión efectuada en más de 1.000 publicaciones internacionales, se han detectado residuos farmacéuticos en 71 países de todo el mundo, en los cinco grupos regionales de Naciones Unidas (Número de fármacos detectados en aguas superficiales, aguas freáticas, agua corriente y/o agua potable.). Los fármacos se han detectado mayoritariamente en las aguas superficiales y efluentes sanitarios, pero también se han constatado en aguas subterráneas, abonos, el suelo y otras matrices medioambientales. Se han detectado más de 600 sustancias farmacéuticas activas (o sus metabolitos y productos de transformación) en el medio ambiente que pertenecen a distintos grupos terapéuticos:

- Antibióticos
- Analgésicos
- Medicamentos para la reducción de lípidos
- Beta-bloqueadores
- Medios de contraste de rayos X
- Estrógenos sintéticos

A pesar de que la mayoría de descubrimientos se han publicado en países industrializados, las campañas de monitorización están ganando protagonismo en los países en desarrollo y emergentes. Gracias a estas campañas conocemos la incidencia de fármacos en el medio ambiente a nivel mundial. Así, por ejemplo, el diclofenaco, un medicamento inflamatorio sin esteroides, ha sido detectado en entornos acuáticos en 50 países (Figura 4). Tanto en países en desarrollo como industrializados se han detectado productos farmacéuticos comercializados internacionalmente (Tabla 1). Las variaciones territoriales se deben en parte a los patrones de consumo de medicamentos, el acceso a la sanidad y el tratamiento de aguas residuales.

En ríos y lagos receptores de aguas residuales, la presencia de fármacos suele oscilar en concentraciones de entre 0,1 µg/L y 1,0 µg/L. Sin embargo, las concentraciones máximas en áreas densamente pobladas o en la corriente de las plantas de tratamiento de aguas residuales pueden ser notablemente mayores. Los datos relativos a los fármacos en abonos y el suelo son menos abundantes, pero se han detectado residuos en 28 países, especialmente en las proximidades de centros de cría de animales intensiva.

Número de fármacos detectados en aguas superficiales, aguas freáticas, agua corriente y/o agua potable.

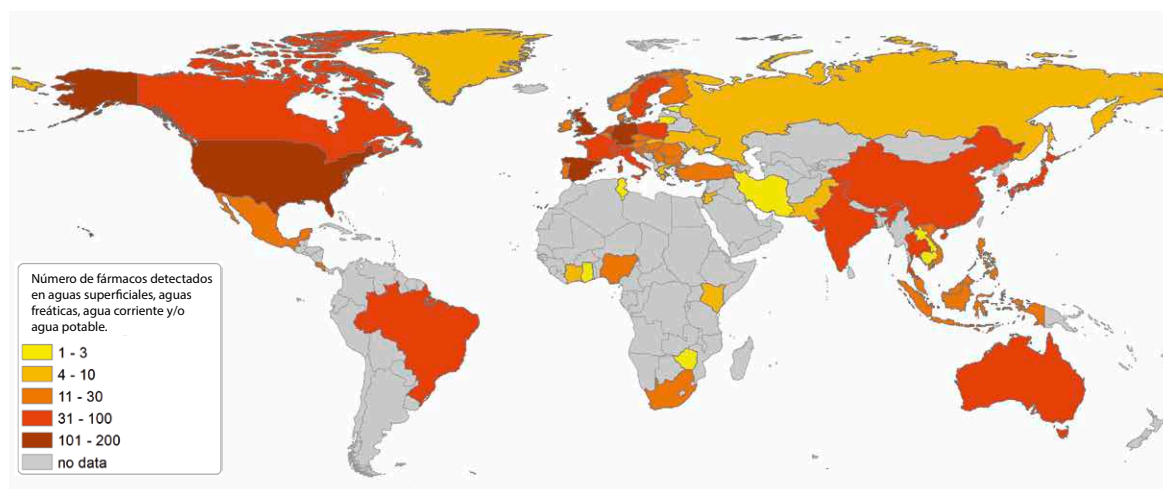


Figura 3: Incidencia global de los fármacos: se han detectado fármacos en todos los grupos regionales de Naciones Unidas (IWW 2014).

Fármaco	Grupo terapéutico	Número de países en el mundo donde se han encontrado fármacos en el medio acuático
Diclofenaco	Analgésicos	50
Carbamazepina	Medicamentos antiepilépticos	48
Ibuprofeno	Analgésicos	47
Sulfametoxazol	Antibióticos	47
Naproxeno	Analgésicos	45
Estrona	Estrógenos	35
17-β-estradiol	Estrógenos	34
17-α-etinilestradiol	Estrógenos	31
Trimetoprima	Antibióticos	29
Paracetamol	Analgésicos	29
Ácido clofibrico	Medicamentos para la reducción de lípidos	23
Ciprofloxacino	Antibióticos	20
Ofloxacino	Antibióticos	16
Estriol	Estrógenos	15
Norfloxacino	Antibióticos	15
Ácido acetilsalicílico	Analgésicos	15

Tabla 1: Se han detectado varios fármacos comercializados a nivel mundial en el medio acuático de todos los grupos regionales de Naciones Unidas (IWW 2014).

4. Efectos medioambientales

Los fármacos son sustancias biológicamente activas que afectan específicamente a los mecanismos de control de organismos vivos, por ejemplo, regulando del metabolismo, influenciando el equilibrio hormonal o mitigando la transmisión intercelular de señales. Cuando se liberan en el medio ambiente, esta actividad biológica puede tener consecuencias negativas para la flora y la fauna (los llamados organismos no objetivo) y afectar a la salud del ecosistema. Este proceso se puede producir debido a una gran variedad de mecanismos, algunos de los cuales ya han sido demostrados en observaciones de laboratorio y de campo (Tabla 2), mientras que otros están todavía por descubrir.

Algunos ejemplos destacables de efectos ecotoxicológicos demostrados incluyen (1) la casi extinción de buitres en el subcontinente indio, causada por la alimentación de estas aves a base de cadáveres de vacuno tratado con el fármaco antiinflamatorio diclofenaco, (2) un experimento en un lago que incluía el estrógeno sintético etinilestradiol, empleado en las píldoras anticonceptivas y que provoca peces macho feminizados y (3) los efectos del uso veterinario del parasiticida ivermectina en la descomposición de estiércol, poblaciones de insectos en el estiércol e invertebrados acuáticos.

Para evaluar los riesgos medioambientales se comparan las concentraciones previstas (o medidas) de fármacos en el medio ambiente con las concentraciones previstas sin efecto (PNEC), fruto de experimentos de laboratorio estandarizados con organismos modelo, tales como algas, dafnias, peces o plantas. En la Unión Europea, es obligatorio hacer una evaluación del riesgo medioambiental para los medicamentos de nueva comercialización (CE 2001a, b), pero los fármacos más habituales se introdujeron en el mercado antes de dicha regulación y, por tanto, no han sido objeto de evaluación.

El fármaco antiinflamatorio diclofenaco es un claro ejemplo de ello. Las concentraciones de este medicamento encontradas en aguas superficiales han demostrado estar por encima de los niveles PNEC en 34 países (Figura 4), hecho que sugiere unos efectos ecotoxicológicos adversos para los organismos que habitan estos lugares. Las concentraciones más elevadas suelen detectarse en las corrientes de las plantas de tratamiento de aguas residuales en áreas densamente pobladas.

Diclofenaco en aguas superficiales: concentraciones más elevadas medidas

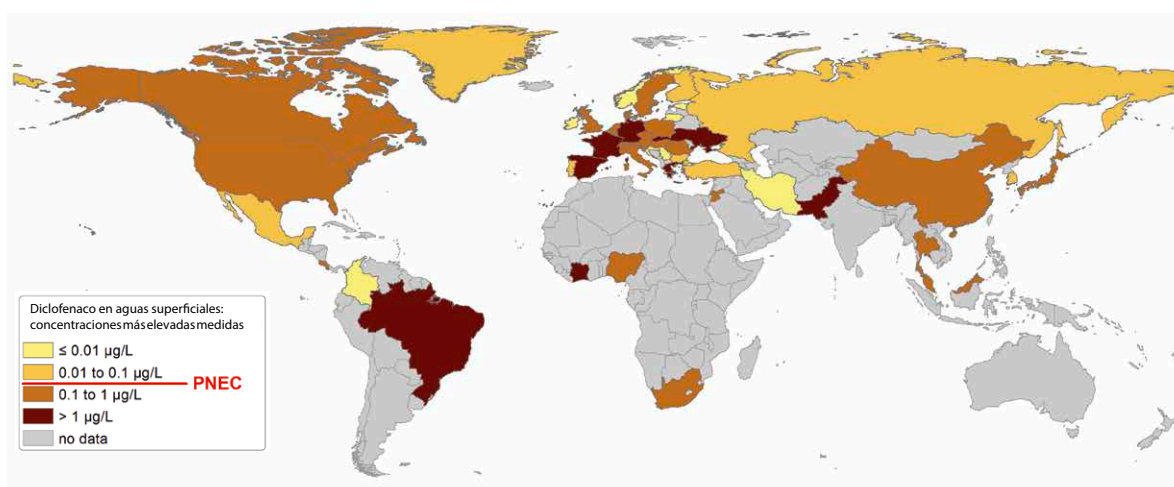


Figura 4: Concentración más elevada de diclofenaco en aguas superficiales en comparación con la concentración sin efectos (PNEC) de 0,1 µg/L.

Resistencia antibiótica

Una amenaza alarmante para la salud pública es la expansión de organismos patógenos resistentes a los agentes antimicrobianos. La presencia de agentes antimicrobianos en los intestinos de humanos y animales tratados conlleva el desarrollo de bacterias y genes resistentes que se pueden excretar en las heces y penetrar en las aguas residuales, fangos, abonos o el suelo. Sin embargo, los genes resistentes también se pueden desarrollar en el medio ambiente ante la presencia de residuos antibióticos y ser transferidos a bacterias patógenas (Allenas et al. 2013). También hay evidencias del intercambio de genes resistentes entre bacterias medioambientales y aislados clínicos (Forsberg et al. 2012). Así pues, las estrategias para reducir la introducción de antibióticos en el medio ambiente también puede contribuir a contener la resistencia antimicrobiana (OMS 2014).

Fármacos de alteración endocrina

Ciertos fármacos poseen una función endocrina, es decir, que pueden afectar al sistema hormonal. Algunos ejemplos de estos fármacos son los anticonceptivos, los tratamientos contra el cáncer, medicamentos para enfermedades de tiroides y del sistema nervioso y numerosos medicamentos veterinarios. Se ha demostrado que algunos fármacos de alteración endocrina tienen efectos adversos para la flora y la fauna en concentraciones muy bajas, como feminizar los peces macho, impedir la reproducción o causar la regresión de la población (Kidd et al. 2007). Estos fármacos conforman un subgrupo de químicos de alteración endocrina (EDC) contemplados por el SAICM como un tema de interés político emergente desde 2012 (PNUMA y OMS 2013).









				
Fármaco	Diclofenaco	17 α -etinilestradiol	Diclofenaco	Sulfonamida
Grupo terapéutico	Analgésicos	Estrógenos sintéticos	Analgésicos	Antibiótico
Organismo no objetivo	Buitre (gyps bengalensis)	Carpita cabezona (pimephales promelas)	Trucha arcoiris (oncorhynchus mykiss)	Maíz (zea mays) Mimbrera (salix fragilis)
Efectos	Regresión de la población por insuficiencia renal	Regresión de la población por feminización de peces macho	Reacciones fuertes de hígado, riñón y branquias	Efectos adversos en el crecimiento de la raíz. Muerte del maíz en conc. altas
Tipo de estudio	Flora y fauna	Experimento en un lago entero	Laboratorio	Invernadero
Referencia	Oakes et al. 2004	Kidd et al. 2007	Triebkorn et al. 2007	Michelini et al. 2012
				
Fármaco	Fluoxetina	Oxazepam	Ivermectina	Enrofloxacin, ciprofloxacino
Grupo terapéutico	Antidepresivo	Ansiolíticos	Parasiticida veterinario	Antibióticos
Organismo no objetivo	Rana leopardo (rana pipiens)	Perca europea (perca fluviatilis)	Moscas y escarabajos del estiércol	Cianobacteria (anabaena flosaqueae) Lenteja de agua (lemna minor)
Efectos	Retraso en el desarrollo de renacuajos	Alteraciones en el comportamiento y la tasa de alimentación	Mortalidad de huevas y larvas	Inhibición del crecimiento
Tipo de estudio	Laboratorio	Laboratorio	Laboratorio y campo	Laboratorio
Referencia	Foster et al. 2010	Brodin et al. 2013	Liebig et al. 2010	Ebert et al. 2011

Tabla 2: Ejemplos seleccionados de productos farmacéuticos con efectos adversos en organismos no objetivo fruto de observaciones en laboratorios, de campo y medioambientales.

5. Conocimiento actual sobre fármacos en agua potable

También se han detectado fármacos en agua potable, mayoritariamente en varias órdenes de magnitud por debajo de las dosis mínimas terapéuticas. Los márgenes substanciales de seguridad para sustancias individuales indican que los efectos adversos apreciables en la salud humana son muy improbables con los niveles actuales de exposición en agua potable (OMS 2012). No obstante, a nivel local, la producción de fármacos ha conllevado unas concentraciones relativamente altas en aguas de pozos utilizados como fuente de agua potable (Fick et al. 2009). Los programas de monitorización sistemática son escasos y se han realizado pocos estudios exhaustivos y sistemáticos sobre la presencia de fármacos en agua potable. Esta falta de información supone un reto central a la hora de evaluar los riesgos potenciales para la salud a largo plazo de la exposición de bajo nivel a fármacos en agua potable, especialmente para las subpoblaciones vulnerables, como niños y enfermos crónicos.

Asimismo, si la constatación de fármacos en agua potable es constante, incluso en concentraciones por debajo de los niveles considerados perjudiciales, la opinión pública perderá su confianza en la calidad general del agua potable que consume. El principio de precaución apela a acciones que minimicen la presencia de fármacos en el agua potable.

6. Acción cooperativa potencial

La acción cooperativa bajo el paraguas del SAICM podría poner en marcha un enfoque multisectorial, con múltiples agentes interesados con el objetivo de evitar, reducir y gestionar los fármacos presentes en el medio ambiente a escala global. Esta acción podría desarrollarse sin afectar la eficiencia, la disponibilidad o la asequibilidad de los tratamientos médicos. Para poder implementar un enfoque con estas características, los siguientes actores deberían actuar de forma conjunta y coordinada:

- Organizaciones intergubernamentales
- Gobiernos nacionales, agencias y autoridades de regulación
- Empresas farmacéuticas, tanto de innovación como genéricas
- Profesionales sanitarios, incluyendo médicos, hospitales y farmacéuticos
- Pacientes
- Veterinarios, ganaderos, agricultores y explotadores de acuicultura
- Explotadores de plantas de tratamiento de aguas residuales municipales
- Cooperación al desarrollo
- ONGs
- Instituciones de seguros sanitarios
- Instalaciones de agua potable
- Sector académico

A continuación, se presenta una selección de ejemplos de áreas de trabajo y actividades asociadas que se proponen para su discusión. Cada una de ellas podría contribuir a reducir la presencia y los efectos de fármacos en el medio ambiente. Estas áreas de trabajo y actividades se estructuran de acuerdo con las cinco categorías de objetivos de las principales cuestiones de interés político bajo el paraguas del SAICM.

A. Reducción del riesgo

□ Priorizar la acción

Desarrollar un plan de trabajo basado en actividades nacionales e internacionales preexistentes.

□ Campañas de monitorización

Crear campañas de monitorización para identificar cuencas afectadas con el fin de apoyar al proceso de toma de decisiones, priorizar las acciones y las herramientas de orientación y formación incluyendo a los expertos pertinentes.

□ Una producción más limpia

Fomentar la transferencia y adopción de tecnologías de producción más limpias y políticas de prevención de contaminación, más concretamente, las mejores técnicas y prácticas medioambientales disponibles (BAT/BEP).

Reforzar las buenas prácticas de producción (GMP) para incorporar pautas de calidad medioambiental.

□ Contratación ecológica

Fomentar la contratación ecológica en el sector sanitario, p. ej. en base al Programa conjunto de Naciones Unidas para la contratación ecológica en el sector sanitario.

□ Medicina veterinaria

Promover medidas para reducir la suscripción metafláctica en la cría de animales y la acuicultura, incluyendo la promoción de alternativas no químicas.

□ Eliminación de fármacos sin utilizar/caducados

Establecer y fomentar las buenas prácticas de gestión en materia de planes de recolección y eliminación, p. ej. programas de devolución de medicamentos.

Crear las instalaciones adecuadas para la gestión de residuos farmacéuticos (p. ej. instalaciones de incineración).

□ Mejorar el tratamiento sanitario y de aguas residuales

Fomentar el acceso a la conexión de aguas residuales y tratamiento de aguas residuales biológico por razones sanitarias e higiénicas que, como efecto secundario, contribuirían a reducir la cantidad de fármacos que penetran en el medio acuático.

B. A.Reforzar los conocimientos y la información

□ Concienciación global

Incrementar la concienciación global sobre los efectos adversos de la penetración de fármacos en el medio ambiente, haciendo hincapié en los patrones de prescripción, uso y eliminación (p. ej. explicar a la población por qué no se deben tirar por el retrete medicamentos sin utilizar).

□ Asesoramiento científico

Proporcionar información actualizada y apoyar a los responsables de la toma de decisiones, por ejemplo, mediante la creación de una red internacional de científicos y gestores de riesgo para facilitar el intercambio de información y solicitar al Programa Internacional de Seguridad Química (IPCS) la redacción de un informe que refleje el estado más avanzado de la ciencia.

□ Programa de clasificación y etiquetado

Ofrecer información sobre los fármacos benignos con el medio ambiente para orientar la adquisición, prescripción, compra y comportamiento de utilización en los casos en que existan fármacos alternativos con una eficacia equiparable.

C. Gobernanza: reforzar las instituciones, la legislación y las políticas

□ Coordinación y sinergias

Mejorar la coordinación y crear sinergias en iniciativas preexistentes a nivel internacional, regional y nacional (p. ej. el Programa conjunto de Naciones Unidas para la contratación ecológica en el sector sanitario, el Programa de la OMS sobre la calidad y la seguridad de los medicamentos, iniciativas relevantes del SAICM, tales como la estrategia EDC, así como otras iniciativas regionales y nacionales existentes).

□ Consultar con la industria

Fomentar la participación y responsabilidad de la industria.

□ Estándares medioambientales

Fijar límites/umbrales para fármacos relevantes a nivel ecotoxicológico en aguas superficiales.

D. Aumentar la creación de capacidades y la cooperación técnica

□ Creación de capacidades

Implementar la creación de capacidades y la cooperación técnica para apoyar a los países en desarrollo y países con economías en transición.

□ Monitorización y análisis

Establecer campañas de monitorización, protocolos estandarizados y capacidades analíticas para medir las concentraciones relevantes de fármacos en matrices medioambientales.

E. Tráfico internacional ilegal

□ Abordaje del tráfico ilegal

Retirar del mercado mundial productos médicos por debajo de los estándares, adulterados, con etiquetado falso, falsificados o de contrabando.

7. Referencias

- Allen H, Donato J, Wang H, Cloud-Hansen K, Davies J, Handelsman J (2010): Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat. Rev. Microbiol.* 8, 251-259.
- Brodin T, Fick J, Johnsson M, Klaminder J. (2013): Dilute Concentrations of a Psychiatric Drug Alter Behaviour of Fish from Natural Populations. *Science* 339, 418-815.
- Carter LJ, Harris E, Williams M, Ryan JJ, Kookana RS, Boxall ABA. (2014): Fate and uptake of pharmaceuticals in soil plant systems. *J. Agr. Food Chem.* 62, 816-825
- CE (2001a): Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/dir_2001_82/dir_2001_82_en.pdf
- CE (2001b): Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
- Ebert I, Bachmann J, Kühnen U, Küster A, Kussatz C, Maletzki D, Schlüter C. (2011): Toxicity of the fluoroquinolone antibiotics enrofloxacin and ciprofloxacin to photoautotrophic aquatic organisms. *Environ. Toxicol. Chem.* 30, 2786-2792.
- Fick J, Söderström H, Lindberg RH, Chau P, Tysklind M, Larsson DGJ (2009): Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environ. Toxicol. Chem.* 28, 2522–2527.
- Foster HR, Burton GA, Basu N, Werner EE (2010): Chronic exposure to fluoxetine (Prozac) causes developmental delays in *Rana pipiens* larvae. *Environ. Toxicol. Chem.* 29, 2845-2850.
- Forsberg K, Reyes A, Wang B, Selleck E, Sommer M, Dantas G (2012) The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science* 337, 1107-11110.
- Hughes SR, Kay P, Brown LE (2012): Global Synthesis and Critical Evaluation of Pharmaceutical Data Sets Collected from River Systems. *Environ. Sci. Technol.* 47, 661-677.
- IWW (2014): Pharmaceuticals in the environment: Occurrence, effects, and options for action. Research project funded by the German Federal Environment Agency (UBA) within the Environmental Research Plan No. 3712 65 408. <http://www.pharmaceuticals-in-the-environment.org>
- Kidd KA, Mills KH, Palace VP, Evans RE, Lazorchak JM, Flick RW (2007): Collapse of a fish population after exposure to synthetic estrogen. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 8897-8901.
- Larsson DGJ, de Pedro C, Paxeus N (2007): Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J. Hazard. Mater.* 148, 751-755.
- Liebig M, Fernandez AA, Blübaum-Gronau E, Boxall A, Brinke M, Carbonell G, Egeler P, Fenner K, Fernandez C, Fink G, Garric J, Halling-Sørensen B, Knacker T, Krogh KA, Küster A, Löffler D, Ángel M, Cots P, Pope L, Prasse C, Römbke J, Rönnefahrt I, Schneider MK, Schweitzer N, Tarazona JV, Ternes TA, Traunspurger W, Wehrhan A, Duisy K (2010): Environmental risk assessment of ivermectin: A case study. *Integr. Environ. Assess. Manag.* 6, 567-587.
- Michellini LA, Reichel RB, Werner WC, Ghisi RA, Thiele-Bruhn S (2012): Sulfadiazine uptake and effects on *salix fragilis* L. and *zea mays* L. plants. *Water Air Soil Poll.* 223, 5243-5257.
- Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, Shivaprasad HL, Ahmed S, Chaudry MJI, Arshad M, Mahmood S, Ali A, Khan AA (2004): Diclofenac residues as the cause of population decline of vultures in Pakistan. *Nature* 427, 630–633.
- OMS (2012): Pharmaceuticals in drinking-water.
http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2012/pharmaceuticals/en/
- OMS (2014): Antimicrobial Resistance. Global Report on Surveillance.
<http://www.who.int/drugresistance/en/>
- PNUMA & OMS (2013): State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012.
<http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>
- Triebkorn R, Casper H, Scheil V, Schwaiger J (2007): Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamacepine, clofbric acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*). *Anal. Bioanal. Chem.* 387, 1405-1416.
- www.pharmaceuticals-in-the-environment.org