

4

NICHTBERÜCKSICHTIGUNG DER PHARMAKOKINETIK FÜHRT ZUR UNTERSCHÄTZUNG DER UMWELTBELASTUNG DURCH ARZNEIMITTELEINNAHME – DAS FALLBEISPIEL PANTOPRAZOL

**Finnian Freeling, Dominic Armbruster,
Karsten Nödler, Marco Scheurer**
TZW: DVGW-Technologiezentrum Wasser, Karlsruhe

Jan Koschorreck
Umweltbundesamt, Berlin

Thomas Ternes
Bundesanstalt für Gewässerkunde, Koblenz

4.1 Einleitung

Humanarzneimittel und/oder deren Metaboliten werden über Urin und Fäkalien ausgeschieden. Da viele dieser Verbindungen in konventionellen Kläranlagen nur unvollständig eliminiert werden können, werden sie regelmäßig in abwasserbeeinflussten Wasserkörpern nachgewiesen (Writer et al. 2013; Li et al. 2016). Einige Arzneimittelwirkstoffe werden im menschlichen Körper stark metabolisiert. Andere werden sogar als sogenannte Prodrugs verabreicht. Dies sind Moleküle mit keiner oder nur geringer pharmakologischen Aktivität, die erst *in vivo* – also im Zielorganismus – enzymatisch und/oder chemisch zur eigentlichen Wirksubstanz umgewandelt werden. In beiden Fällen hat dies zur Folge, dass die ursprünglich vom Patienten eingenommene Substanz nur in geringen Mengen unverändert ausgeschieden wird. Daher sollten die Prozesse denen ein Arzneimittelwirkstoff im Zielorganismus nach dessen Verabreichung unterliegt (zusammengefasst unter dem Begriff Pharmakokinetik) bei der Konzeptionierung und Durchführung von Monitoringvorhaben von Pharmazeutika in der aquatischen Umwelt Berücksichtigung finden, um verlässliche Aussagen bezüglich der Umweltbelastung infolge der Applikation von Arzneimitteln tätigen zu können. Ein limitierender Faktor dabei ist, dass die von Pharmaproduzenten erhobenen Umweltdaten zu Humanarzneimitteln öffentlich kaum zugänglich sind. Ferner sind analytische Standards von Metaboliten häufig kommerziell nicht verfügbar oder deren Beschaffung ist mit einem hohen monetären Aufwand verbunden. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn mehrere Metaboliten aus einer Muttersubstanz gebildet werden und die individuelle Rolle der Metaboliten in der Umwelt (d. h. ihre relative Verteilung und Stabilität) unbekannt ist. Es bedarf daher Forschungsarbeit, um potentiell für die Umwelt und die menschliche Gesundheit relevante Stoffe zu identifizieren und zu priorisieren.

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) gehören zu den weltweit am häufigsten verwendeten Humanarzneimitteln. Gegenwärtig gelten PPI als die wirksamste Therapie zur Behandlung verschiedenster magensäurebedingter Krankheitsbilder. Pantoprazol (PPZ) ist eines der meistverkauften PPI und der mit Abstand am häufigsten verwendete PPI in Deutschland. So lag PPZ beispielsweise im Jahr 2019 auf Platz 2 der Liste der am häufigsten verschriebenen Pharmaka in Deutschland (Schwabe and Ludwig 2020). Zudem ist PPZ in vielen Ländern ein sogenanntes „*Over-the-Counter*“-Arzneimittel und kann folglich auch rezeptfrei erworben werden. Trotz der großen Verbrauchsmengen sind die in der Literatur dokumentierten

Gehalte von PPZ in der aquatischen Umwelt jedoch vergleichsweise gering. So lagen die Höchstkonzentrationen von PPZ in Abwässern und Oberflächengewässern bei 180 ng/L (Gracia-Lor et al. 2012) bzw. 120 ng/L (Gracia-Lor et al. 2011).

Etwa 80 % einer oralen oder intravenösen Dosis von PPZ werden in Form von Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden (Huber et al. 1996). Die Metabolisierung von PPZ erfolgt in einer Kombination aus Phase-I- und Phase-II-Reaktionen und umfasst die Oxidation/Reduktion der Sulfinylgruppe sowie die 4'-O-Demethylierung und Sulfatierung/Glucuronidierung von PPZ (Huber et al. 1995; Xie et al. 2005). Fluorierte Arzneimittel wie PPZ, seine fluorierten Metaboliten und Transformationsprodukte gelten als potenziell umweltrelevant, da sie gegenüber nicht-fluorierten Pharmazeutika eine tendenziell erhöhte chemische und metabolische Stabilität aufweisen und sich in der Umwelt anreichern können (Tong et al. 2019). Um die Erkenntnisse aus pharmakokinetischen Studien sowie das Eliminations-/Transformationspotenzial der Metaboliten während der Abwasserbehandlung zu berücksichtigen, wurden der Urin eines PPZ-Konsumenten und das Abwasser einer Kläranlage mittels hochauflösender Massenspektrometrie (HRMS) auf das Vorhandensein bekannter PPZ-Metaboliten untersucht. Dieses Vorgehen ermöglichte die Identifikation der potentiell für ein Umweltscreening relevantesten Verbindung(en). Die als am wichtigsten identifizierte Verbindung, 4'-O-Demethyl-PPZ-Sulfid (PPZ-M1), und weitere PPZ-assoziierte Substanzen (PPZ-Sulfid (M2), PPZ-Sulfon (M3)) wurden in eine umfassende Monitoring-Studie aufgenommen, in der verschiedene Kompartimente des urbanen Wasserkreislaufs untersucht wurden (Tabelle 4.1). Die Muttersubstanz PPZ sowie die Abwasserindikatoren Carbamazepin (CBZ) und das Verhältnis von Valsartan (VAL)/Valsartansäure (VAL-Säure) (Nödler et al. 2016) wurden ebenfalls untersucht. Aktivkohleadsorptionsexperimente wurden durchgeführt, um die Entfernungsleistung dieser Technik zur weitergehenden Abwasserbehandlung für die untersuchten Stoffe zu ermitteln.

Tabelle 4.1: PPZ und PPZ-Metaboliten, die als Zielsubstanzen beim Umweltscreening Verwendung fanden.

Analyt	CAS-Nummer	Summenformel	Molekülstruktur
Pantoprazol (PPZ)	102625-70-7	C ₁₆ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₄ S	
4'-O-Demethyl-PPZ-Sulfid (M1)	141854-21-9	C ₁₅ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₃ S	
PPZ-Sulfid (M2)	102625-64-9	C ₁₆ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₃ S	
PPZ-Sulfon (M3)	127780-16-9	C ₁₆ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₅ S	

4.2 Methoden

Umweltmonitoring: Im Juni 2018 und März 2021 wurden an jeweils fünf konsekutiven Tagen 24-Stunden-Mischproben des Zulaufs und des behandelten Ablaufs einer Kläranlage in Deutschland entnommen. Wasserproben von 55 verschiedenen Oberflächengewässern wurden im November 2018 in Niedersachsen gewonnen. Darüber hinaus wurden zwischen Juli und Dezember 2020 an neun Probenahmestellen in Deutschland entlang des Rheins sowie dreier Rhein-Nebenflüsse (Neckar, Main, Sieg) jeweils sechs Oberflächenwasserproben (Schöpfproben) entnommen (Abbildung 4.1). Schwebstoffproben (n=11) aus dem Rhein bei Koblenz (ca. 2 km flussaufwärts der Moselmündung) wurden von der Umweltprobenbank des Bundes (UPB) bereitgestellt. Die Schwebstoffproben, die den Zeitraum von 2005 bis 2015 abdecken, wurden monatsweise mit Sedimentfallen gesammelt, zu Jahresproben aggregiert und in flüssigem Stickstoff gelagert. Roh- und Trinkwasser wurden von Mai 2018 bis November 2019 von sieben Wasserwerken in Deutschland beprobt. Ergänzend dazu wurden zwischen Juli 2020 und Januar 2021 an neun Uferfiltrationsstandorten am Rhein und an einem Standort am Fluss Sieg an bis zu acht Zeitpunkten Wasserproben entnommen. Zur Quan-

tifizierung der untersuchten Verbindungen in Wasser- und Schwebstoffproben kam die Flüssigchromatographie-Elektrospray-Tandem-Massenspektrometrie (LC-ESI-MS/MS) zum Einsatz.

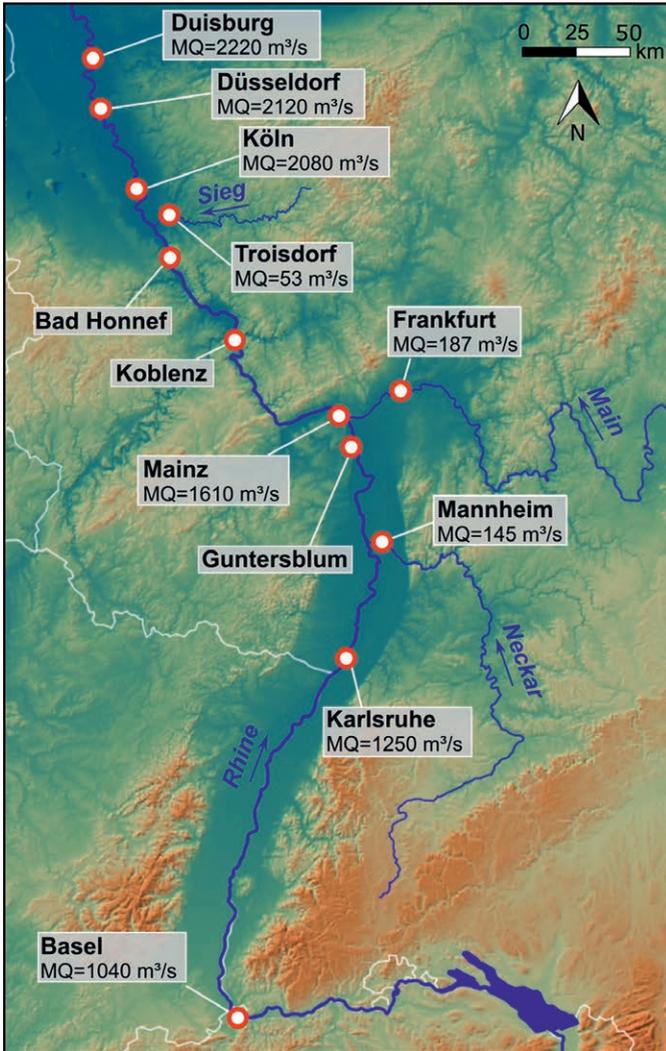


Bild 4.1: Probenahmestellen am Rhein und den Rheinzulüssen Neckar, Main und Sieg. Die Basiskarte wurde mit Hilfe des Europäischen Digitalen Höhenmodells (EU-DEM) generiert (EEA 2016). MQ: Mittlerer Abfluss.

Laborversuch: In einem Batchversuch wurde die Wirksamkeit von Pulveraktivkohle (PAK; NORIT®SAE SUPER) bei der Entfernung von M1 in der weitergehenden Abwasserbehandlung untersucht. Für den Versuch wurde Abwasser aus dem Nachklärbecken einer konventionellen Kläranlage herangezogen. Davon wurden Probenaliquote gebildet, filtriert, in Braunglasflaschen gefüllt und mit verschiedenen Konzentrationen getrockneter PAK (5 mg/L; 10 mg/L; 20 mg/L) versetzt. Um möglichst praxisnahe Bedingungen abzubilden, wurden die Abwasserproben in ihrer nativen Form, d. h. ohne vorangegangene Dotierung mit den Zielanalyten, verwendet. Nach Durchmischung der Proben in einem Überkopfschüttler für 1 h bzw. 24 h wurde die PAK mittels Filtration entfernt und die Restkonzentrationen der Zielverbindungen bestimmt. Anhand von Probenahmen vor jedem Filtrationsschritt wurde ein eventueller Verlust von Analyten während des Filtrationsvorgangs ermittelt.

4.3 Ergebnisse und Diskussion

Die mittleren Tageskonzentrationen von PPZ im Abwasser reichten von 16 ng/L bis 82 ng/L im Zulauf bzw. von 36 ng/L bis 96 ng/L im Ablauf der Kläranlage. Für beide Untersuchungszeiträume lag die durchschnittliche PPZ-Konzentration im Ablauf ca. 20 % über der durchschnittlichen Konzentration im Zulauf. Negative Entfernungsraten könnten auf die Umwandlung von PPZ-Metaboliten (z. B. durch enzymatische Spaltung von Glucuroniden und anderen konjugierten Metaboliten) und die anschließende Freisetzung der Muttersubstanz während der Abwasserbehandlung hinweisen. Die bei weitem höchsten Konzentrationen der untersuchten PPZ-Metaboliten im Abwasser wurden für M1 gefunden (mittlere Abwasserkonzentration: 990 ng/L) (Abbildung 4.2). Tatsächlich lag die Ablaufkonzentrationen von M1 etwa 15-mal höher als die der Muttersubstanz PPZ. Die durchschnittlichen Entfernungsraten von M1 während der ersten und zweiten Probenahme betragen 33 % bzw. 12 %. Die Konzentrationen von M2 im Zu- und Ablauf lagen stets im niedrigen ng/L-Bereich. M3 wurde nur in einigen der Kläranlagenzuflüsse und -abflüsse nachgewiesen.

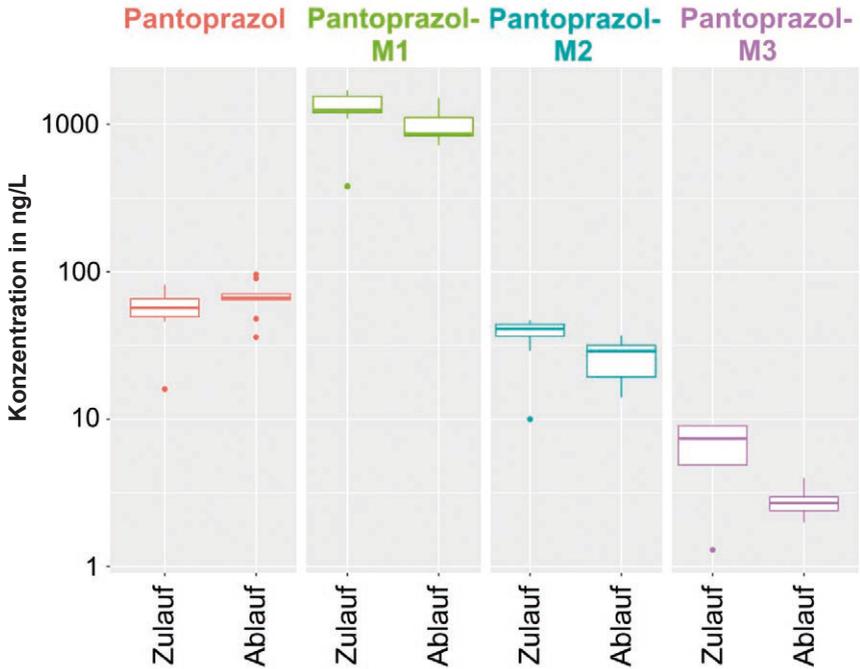


Bild 4.2: Konzentrationen von Pantoprazol sowie dreier Metaboliten von Pantoprazol im Zu- und Ablauf einer konventionellen Kläranlage in Deutschland.

In den untersuchten niedersächsischen Oberflächengewässern reichten die Konzentrationen von <math><1,6\text{ ng/L}</math> bis 60 ng/L für PPZ und von <math><1,1\text{ ng/L}</math> bis 1400 ng/L für PPZ-M1. Die durchschnittliche Konzentration von M1 (190 ng/L) überstieg die der Muttersubstanz PPZ (6,4 ng/L) um etwa das 30-fache. Dieser Quotient ist etwa doppelt so hoch wie das für Kläranlagenabwässer ermittelte Verhältnis und könnte darauf hinweisen, dass M1 in Oberflächengewässern persistenter ist als die Ausgangsverbindung. Trotz der großen Unterschiede in den Konzentrationen im Oberflächenwasser zeigten die Konzentrationen von PPZ und PPZ-M1 eine stark positive lineare Korrelation zueinander ($r=0,95$; $p<0,001$) (Abbildung 4.3). Die lineare Korrelation ($r=0,85$; $p<0,001$) zwischen M1 und dem persistenten Abwassermarker CBZ lässt vermuten, dass die natürliche Entfernung von M1 während des Flusstransports vernachlässigbar ist.

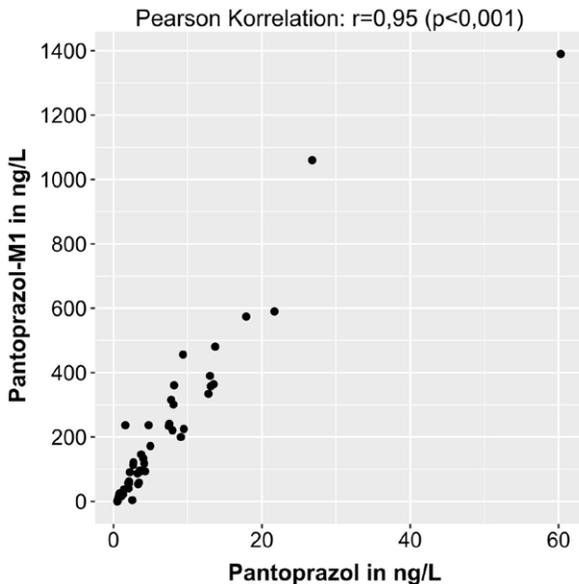


Bild 4.3: Konzentrationen von Pantoprazol-M1 und der Muttersubstanz Pantoprazol in Oberflächengewässer Niedersachsens.

In Abbildung 4.4 sind die Konzentrationen von M1 und CBZ entlang des untersuchten Rheinabschnitts von Basel bis Duisburg und der drei Rhein Nebenflüssen dargestellt. Es zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg der M1- und CBZ-Konzentrationen im Rhein in Fließrichtung, der bereits für andere abwasserbürtige Kontaminaten, wie z. B. Amidosulfonsäure (Freeling et al. 2020), beobachtet wurde und durch die Zunahme des Abwasseranteils des Flusses vom Oberrhein zum Niederrhein erklärt werden kann.

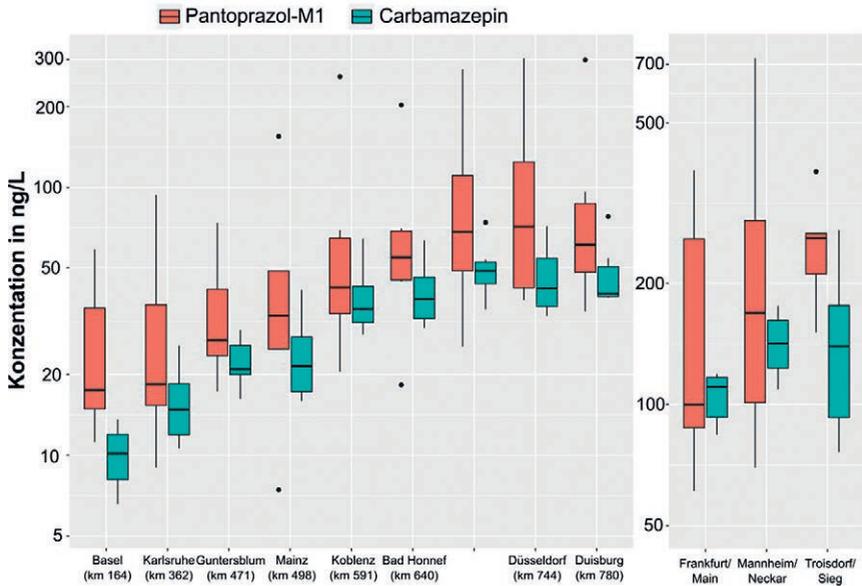


Bild 4.4: Änderung der Gehalte von Pantoprazol-M1 und Carbamazepin im Rhein in Fließrichtung. Gehalte an den Probenahmestellen der Rheinzufüsse Main, Neckar und Sieg sind gesondert dargestellt.

Es konnten keine experimentellen Daten zur Ökotoxizität der in dieser Studie untersuchten PPZ-Metaboliten gefunden werden. Um die in den untersuchten Oberflächengewässern ermittelten Konzentrationen dennoch ökotoxikologisch einordnen zu können, wurden mit Hilfe des ToxTrAMS-Modells (Aalizadeh et al. 2017) Süßwasser-PNECs berechnet. Als PNEC (predicted no effect concentration) bezeichnet man die vorausgesagte Konzentration einer Substanz, bis zu der sich keine Auswirkungen auf die Umwelt zeigen. Lag der Süßwasser-PNEC für die Muttersubstanz PPZ bei 28 µg/L, wurden für die Metaboliten stets niedrigere Werte ermittelt (PPZ-M1: 4,7 µg/L; PPZ-M2: 6,1 µg/L; PPZ-M3: 18 µg/L). Die Verhältnisse der modellierten PNEC-Werte zueinander sind durchaus plausibel, da die Metaboliten von Prodrugs, zu denen auch PPZ zählt, tendenziell eine höhere Toxizität aufweisen als die pharmakologisch nicht oder geringwirksamen Muttersubstanzen (Markovic et al. 2020). Die in dieser Studie ermittelten Gehalte in Oberflächengewässern in Deutschland unterschritten allesamt die jeweiligen PNECs. An dieser Stelle sei jedoch darauf hingewiesen, dass es sich dabei um

modellierte Werte handelt und diese mit einer größeren Unsicherheit behaftet sind.

Abbildung 4.5 zeigt die mittleren Jahreskonzentrationen von M1 für untersuchte Schwebstoffproben des Rheins bei Koblenz und die jährliche Verschreibungsmenge von PPZ in Deutschland für den Zeitraum 2005 bis 2015. Deutlich erkennbar ist ein Anstieg der M1-Konzentrationen von $0,53 \pm 0,09$ ng/g Trockengewicht im Jahr 2005 auf $3,4 \pm 0,09$ ng/g Trockengewicht im Jahr 2015. Darüber hinaus war die M1-Konzentration positiv ($r=0,91$; $p<0,001$) mit der Verschreibungsmenge der Muttersubstanz PPZ korreliert. Zu beachten ist, dass die Daten nur die Verordnungen für gesetzlich Versicherte (ca. 90 % der Gesamtbevölkerung in Deutschland) enthalten. Außerdem wurde PPZ im Jahre 2009 aus der Verschreibungspflicht in Deutschland entlassen. Es ist daher davon auszugehen, dass der tatsächliche Gebrauch von PPZ in Deutschland, insbesondere nach 2009, deutlich höher war, als es die Verschreibungsmengen widerspiegeln.

Während M1 in vier von sieben Rohwasserproben in Konzentrationen von bis zu 250 ng/L gefunden wurde, war es in den korrespondierenden Trinkwasserproben nicht nachweisbar ($<1,1$ ng/L) (Tabelle 4.2). Dies deutet darauf hin, dass M1 durch gängige Aufbereitungsverfahren (Mehrschichtfilter/Sandfiltration; Ozonung; granuliert Aktivkohle; UV-Desinfektion; Chlorung) aus kontaminierten Rohwässern hinreichend entfernt werden kann, auch wenn die Daten keine Informationen über die Effizienz der einzelnen Aufbereitungsschritte liefern. PPZ wurde nur in den Rohwasserproben zweier Wasserwerke gefunden (bis zu 2,0 ng/L). An den untersuchten Uferfiltrationsstandorten nahmen die verdünnungs bereinigten M1-Gehalte im Zuge der Boden- und Aquiferpassage deutlich ab. Die mittlere Entfernung von M1 lag bei keinem der Standorte unter 50 %. An sechs von zwölf Probenahmestellen (Förderbrunnen) betrug die durchschnittliche Entfernung von M1 mehr als 80 %. Eine allgemeine Tendenz zu einer höheren oder niedrigeren Entfernung bei unterschiedlichen Redoxbedingungen war nicht erkennbar, was vor dem Hintergrund der Persistenz der Verbindung in Abwasserbehandlung und Fließgewässer als Hinweis auf einen überwiegend sorptiven Rückhalt des Stoffes interpretiert werden kann.

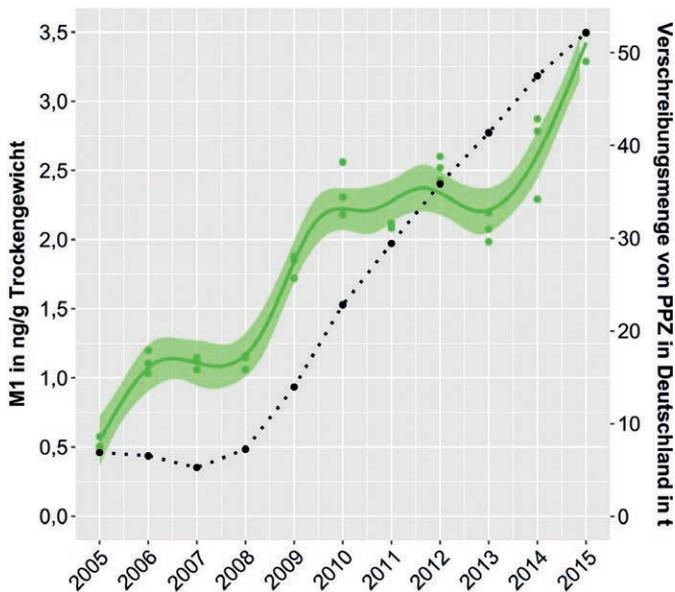


Bild 4.5: Mittlere Jahreskonzentrationen von Pantoprazol-M1 in Schwebstoffproben des Rhein bei Koblenz (grüne Punkte) und jährliche Verschreibungsmengen von Pantoprazol in Deutschland (gestrichelte Linie) von 2005 bis 2015. Die Schwebstoffanalysen wurden in dreifacher Ausführung durchgeführt. Die durchgezogene grüne Linie stellt die mittels eines generalisierten additiven Modells (GAM) geglättete Zeitreihe einschließlich des punktweisen 95%-Konfidenzintervalls (schattierte Fläche) dar.

Tabelle 4.2: Konzentrationen von Pantoprazol-M1 in ng/L im Roh- und Reinwasser von sieben Wasserwerken (WW), bei denen verschiedene Techniken zur Trinkwasseraufbereitung zum Einsatz kommen. Filt.: Filtration (Multi-Layer-Filter oder Sandfilter); O₂: Belüftung; Floc.: Flockung; ArRe: Künstliche Grundwasseranreicherung; O₃: Ozonung; GAC: Granulierte Aktivkohle; DeAc: Entsäuerung; UV: UV-Desinfektion; ClO₂: Chlorung.

WW	Rohwasser	M1 im Rohwasser in ng/L	Aufbereitung	M1 im Reinwasser in ng/L
1	Oberflächenwasser	250	Filt.→O ₂ →Floc.→ArRe→O ₃ →Floc. →Filt.→GAC→DeAc→UV	<1,1
2	Oberflächenwasser	87	Uferfiltration→O ₂ →Filt.→DeAc	<1,1
3	Oberflächenwasser	110	Uferfiltration→O ₂ →Filt.→DeAc	<1,1
4	Oberflächenwasser	42	Floc.→DeAc→O ₃ →Floc.→Filt.→GAC →UV→ClO ₂	<1,1
5	Grundwasser	<1,1	O ₂ →Filt.	<1,1
6	Grundwasser	<1,1	O ₂ →Filt.	<1,1
7	Grundwasser	<1,1	O ₂ →Filt.	<1,1

Adsorptionsversuche im Labormaßstab mit Pulveraktivkohle zeigten, dass bei Anwendung dieser Aufbereitungstechnik M1 und PPZ effizient aus dem Abwasser entfernt werden kann. Die beobachtete Adsorption war höher als bei CBZ (Ausgangskonzentration (C₀): 470 ng/L), einer Verbindung, die eine vergleichsweise hohe Affinität zur Adsorption an Aktivkohle aufweist (Altmann et al. 2014). Nach einer Kontaktzeit von einer Stunde und einer PAK-Dosierung von 20 mg/L wurden M1 (C₀: 2000 ng/L) und PPZ (C₀: 120 ng/L) zu mehr als 97 % entfernt (Abbildung 4.6).

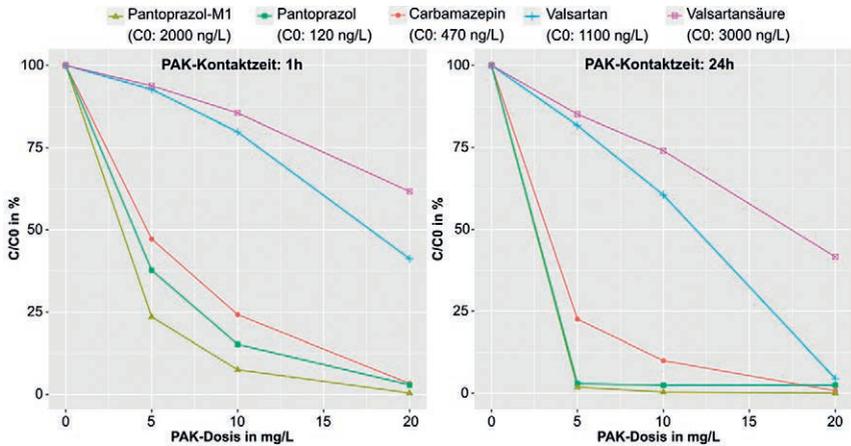


Bild 4.6: Änderung der relativen Konzentration in % der in dieser Studie untersuchten Verbindungen für Kontaktzeiten von 1 h (links) und 24 h (rechts) und verschiedenen PAK-Dosierungen. Die Experimente wurden mit Abwasser aus dem Nachklärbecken einer konventionellen Kläranlage durchgeführt.

4.4 Schlussbemerkungen

Mit Ausnahme weniger Pharmazeutika beschränken sich zahlreiche nationale und internationale Vorhaben zum Umweltmonitoring dieser Stoffe in der Regel lediglich auf die Muttersubstanzen. Die präsentierte Studie verdeutlicht anhand des häufig in Deutschland verwendeten Medikamentes PPZ, dass die Pharmakokinetik von Arzneimittelwirkstoffen berücksichtigt werden muss, um eine Unterschätzung der Umweltbelastung von Medikamenten für die aquatische Umwelt zu vermeiden. So überstieg in den untersuchten niedersächsischen Oberflächenwasserproben die durchschnittliche Konzentration von M1, dem Metaboliten, der als der für die Umweltüberwachung relevanteste Verbindung identifiziert wurde, die Konzentration der Muttersubstanz PPZ um das ca. 30-fache. In vorangegangenen Monitoringstudien wurde M1 bisher nicht berücksichtigt. In Anbetracht der fehlenden experimentellen Daten zur Ökotoxizität können Auswirkungen von M1 auf das aquatische Ökosystem von abwasserbeeinflussten Gewässern bisher nicht ausgeschlossen werden. Modellrechnungen deuten auf eine höhere Ökotoxizität untersuchter PPZ-Metaboliten gegenüber der Muttersubstanz hin. Adsorptionsexperimente im Labormaßstab konnten zeigen, dass eine Nachbehandlung mit Aktivkohle die Entfernung von M1 bei der Abwasserreinigung erheblich ver-

bessern und somit dessen Freisetzung in die aquatische Umwelt verringern kann. Die Uferfiltration als naturnahe Technik zur Trinkwasseraufbereitung ermöglicht eine mittlere bis gute Entfernungsleistung für M1 (durchschnittliche Entfernung untersuchter Uferfiltratstandorte: >50% bis >99 %).

4.5 Literatur

Aalizadeh, Reza; Ohe, Peter C. von der; Thomaidis, Nikolaos S. (2017): Prediction of acute toxicity of emerging contaminants on the water flea *Daphnia magna* by Ant Colony Optimization-Support Vector Machine QSTR models. In *Environmental science. Processes & impacts* 19 (3), pp. 438–448. DOI: 10.1039/c6em00679e.

Altmann, Johannes; Ruhl, Aki Sebastian; Zietzschmann, Frederik; Jekel, Martin (2014): Direct comparison of ozonation and adsorption onto powdered activated carbon for micropollutant removal in advanced wastewater treatment. In *Water research* 55, pp. 185–193. DOI: 10.1016/j.watres.2014.02.025.

EEA (2016): European Digital Elevation Model (EU-DEM), version 1.1. European Environment Agency (EEA) under the framework of the Copernicus programme. Available at: <https://land.copernicus.eu/imagery-in-situ/eu-dem/eu-dem-v1.1?tab=download>. Last accessed: 19.04.2021.

Freeling, Finnian; Scheurer, Marco; Sandholzer, Anna; Armbruster, Dominic; Nödler, Karsten; Schulz, Manoj et al. (2020): Under the radar – Exceptionally high environmental concentrations of the high production volume chemical sulfamic acid in the urban water cycle. In *Water research* 175, p. 115706. DOI: 10.1016/j.watres.2020.115706.

Gracia-Lor, Emma; Sancho, Juan V.; Hernández, Félix (2011): Multi-class determination of around 50 pharmaceuticals, including 26 antibiotics, in environmental and wastewater samples by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. In *Journal of chromatography. A* 1218 (16), pp. 2264–2275. DOI: 10.1016/j.chroma.2011.02.026.

Gracia-Lor, Emma; Sancho, Juan V.; Serrano, Roque; Hernández, Félix (2012): Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia. In *Chemosphere* 87 (5), pp. 453–462. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2011.12.025.

Huber, R.; Hartmann, M.; Bliesath, H.; Lühmann, R.; Steinijans, V. W.; Zech, K. (1996): Pharmacokinetics of pantoprazole in man. In *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 34 (1 Suppl), S7-16.

Huber, R.; Kohl, B.; Sachs, G.; Senn-Bilfinger, J.; Simon, W. A.; Sturm, E. (1995): Review article. The continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole. In *Alimentary pharmacology & therapeutics* 9 (4), pp. 363–378.

Li, Zhe; Sobek, Anna; Radke, Michael (2016): Fate of Pharmaceuticals and Their Transformation Products in Four Small European Rivers Receiving Treated Wastewater. In *Environmental science & technology* 50 (11), pp. 5614–5621. DOI: 10.1021/acs.est.5b06327.

Markovic, Milica; Ben-Shabat, Shimon; Dahan, Arik (2020): Prodrugs for Improved Drug Delivery. Lessons Learned from Recently Developed and Marketed Products. In *Pharmaceutics* 12 (11). DOI: 10.3390/pharmaceutics12111031.

Nödler, Karsten; Tsakiri, Maria; Aloupi, Maria; Gatidou, Georgia; Stasinakis, Athanasios S.; Licha, Tobias (2016): Evaluation of polar organic micropollutants as indicators for wastewater-related coastal water quality impairment. In *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)* 211, pp. 282–290. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.01.014.

Schwabe, Ulrich; Ludwig, Wolf-Dieter (2020): *Arzneiverordnungs-Report 2020*. 1st ed. 2020. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Tong, Wei; Huang, Qun; Li, Min; Wang, Jian-bo (2019): Enzyme-catalyzed C–F bond formation and cleavage. In *Bioresour. Bioprocess.* 6 (1), p. 61. DOI: 10.1186/s40643-019-0280-6.

Writer, Jeffrey H.; Ferrer, Imma; Barber, Larry B.; Thurman, E. Michael (2013): Widespread occurrence of neuro-active pharmaceuticals and metabolites in 24 Minnesota rivers and wastewaters. In *The Science of the total environment* 461-462, pp. 519–527. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.04.099.

Xie, Z. Y.; Huang, H. H.; Zhong, D. F. (2005): Biotransformation of pantoprazole by the fungus *Cunninghamella blakesleeana*. In *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* 35 (5), pp. 467–477. DOI: 10.1080/00498250500111414.

