

Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum der Universität Ulm  
Klinik für Innere Medizin I  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. G. Adler

**Einfluss einer Protonenpumpenhemmung  
auf die Resorption von oral verabreichten  
Schilddrüsenhormonpräparaten**

**Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der  
Universität Ulm**

Kathrin Nicola Brisseau  
Starnberg

2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Bernhard Böhm

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Reinhard Holl

Tag der Promotion: 17. Juli 2008

Meinen Eltern in Dankbarkeit

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>4</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>5</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>7</b>
1.1 PHYSIOLOGISCHE UND EPIDEMIOLOGISCHE BEDEUTUNG DES HORMONS	
THYROXIN.....	7
<i>Einfluss der peripheren SD-Hormone auf die verschiedenen</i>	
<i>Organsysteme:</i> .....	9
<i>Epidemiologische Bedeutung eines Iod- und Thyroxindefizits</i> .....	12
1.2 ROLLE DER MAGENSÄURE IM PROZESS DER VERDAUUNG UND MÖGLICHE	
KONSEQUENZEN IHRER MEDIKAMENTÖS HERBEIGEFÜHRTEN REDUKTION.....	14
1.3 MECHANISMEN DER SCHILDDRÜSENHORMON- RESORPTION .....	17
1.4 FRAGESTELLUNG .....	20
<b>2. MATERIAL UND METHODIK</b> .....	<b>21</b>
2.1 PROBANDENSELEKTION .....	21
2.2 STRATEGIE UND EXPERIMENTALDESIGN .....	22
2.3 VERFAHREN ZUR LAGERUNG UND LABORTECHNISCHEN AUSWERTUNG DER	
BLUTPROBEN .....	26
2.4 STATISTISCHE ANALYSE .....	26
2.5 ETHISCHE ASPEKTE .....	28
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>29</b>
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>43</b>
4.1 BIOVERFÜGBARKEIT VON ORAL ZUGEFÜHRTEN THYROXIN- PRÄPARATEN.....	43
4.1.1 <i>Einfluss verschiedener Antacida und Nahrungsmittelbestandteile auf</i>	
<i>die Resorption von oral zugeführtem Thyroxin</i> .....	43
4.1.2 <i>Einfluss verschiedener Thyroxin- Präparate und</i>	
<i>Darreichungsformen auf die Bioverfügbarkeit von Levothyroxin</i> .....	45
4.2 EINFLUSS EINER THERAPIE MIT PROTONENPUMPENINHIBITOREN AUF DIE	
RESORPTION VERSCHIEDENER NAHRUNGSMITTELBESTANDTEILE .....	46
4.3 KRITISCHE BETRACHTUNG DER VORLIEGENDEN ERGEBNISSE .....	47
4.4 ROLLE INFLAMMATORISCHER PROZESSE AUF DIE THYROXIN-RESORPTION.....	49
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>51</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>52</b>
<b>7. ANHANG</b> .....	<b>60</b>
<i>Beispiel eines verwendeten Anamnese Fragebogens</i> .....	60
<i>Abbildungs- und Tabellen-Verzeichnis</i> .....	62
<i>Publikationen</i> .....	64
<b>8. DANKSAGUNG</b> .....	<b>65</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AUC	area under the curve
BMI	body mass index
CV	coefficient of variation
EGF	epidermal growth factor
fT3	freies Trijodthyronin
fT4	freies Thyroxin
fT4E	free thyroxine equivalent
HCl	Salzsäure
HDL	high density lipoprotein
IGF	insulin-like growth factor
IL	Interleukin
IU	International Unit
L-Throxin	Levothyroxin
LAT	L-type amino acid transporter
LDL	low density lipoprotein
MCT 8	monocarboxylate transporter
NA	Noradrenalin
NTCP	sodium taurochlorate co-transporting polypeptide
OATP	Na <sup>+</sup> -independent organic anion co-transporting polypeptide
PG	Prostaglandin
PPI	Protonenpumpeninhibitor
SD	Schilddrüse
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TG	Thyreoglobulin
TGF	transforming growth factor
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TRH	Thyreotropin-releasing Hormon
SEM	Standard Error of Mean

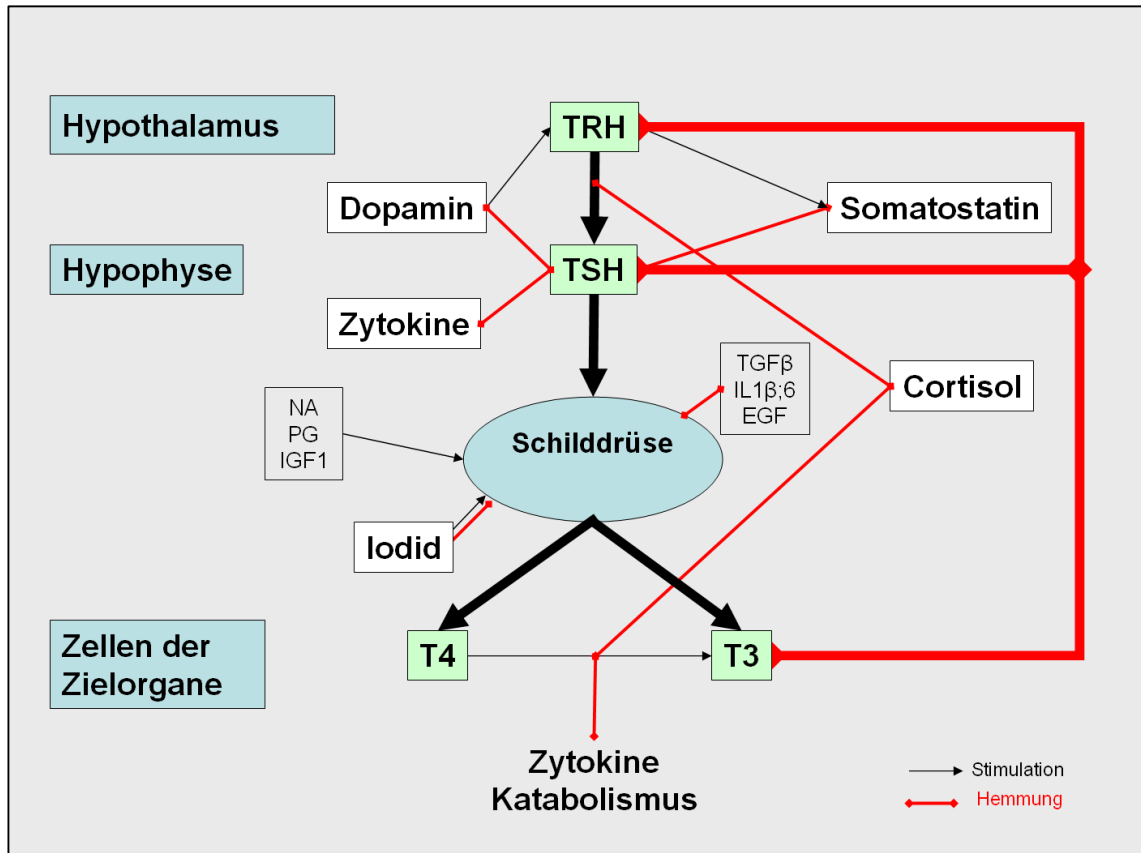
V <sub>0</sub>	Erstuntersuchung
V <sub>1</sub>	1.Tag der Messung der T4-Resorption
V <sub>2</sub>	2. Tag der Messung der T4-Resorption
Vit	Vitamin

# 1. Einleitung

## **1.1 Physiologische und epidemiologische Bedeutung des Hormons Thyroxin**

Ab der 12. Gestationswoche nimmt die fetale Schilddrüse ihre Arbeit auf und beginnt die peripheren Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und das biologisch teilweise wesentlich wirksamere 3,3',5-Triiodthyronin (T3) aus der Aminosäure Thyrosin durch Anlagerung von Iod zu bilden. Die Schilddrüsenhormone liegen dort an das Protein Thyreoglobulin gebunden vor, wobei sich ein Gleichgewichtszustand mit freien Hormonfraktionen herausbildet. 85% der peripheren SD-Hormone wird als T4 produziert und durch renale und hepatische Enzyme durch Monodeiodination später zu T3 konvertiert. In den Zellen der Zielorgane bindet T3 an spezifische nukleäre T3-Rezeptoren und hemmt oder aktiviert dort die Transkription von Genen, über die der Großteil der Wirkungen auf den Körper vermittelt wird (Köhrle, 2003; Taurog, 1996; Janssen, 2003; Klein u. Danzi, 2003).

Die Synthese und Sekretion der SD-Hormone werden durch einen komplexen Regelkreis gesteuert, dessen Hauptelemente das in hypothalamischen Neuronen produzierte Tripeptid TRH, das in der Adenohypophyse gebildete Glycopeptid-Hormon Thyreotropin (TSH) und die von den Follikelzellen der SD gebildeten Hormone T3 und T4 sind.



**Abb.1: T4–Regelkreis  
(modifiziert nach Gärtner, 2003)**

Verwendete Abkürzungen: NA = Noradrenalin, PG = Prostaglandine, IGF 1 = insulin-like growth factor 1, TGF• = transforming growth factor •, IL = Interleukin, EGF = epidermal growth factor, TRH = Thyreotropin-Releasendes Hormon, TSH = Thyreostimulierendes Hormon, T3 = Trijodthyronin, T4 = Thyroxin

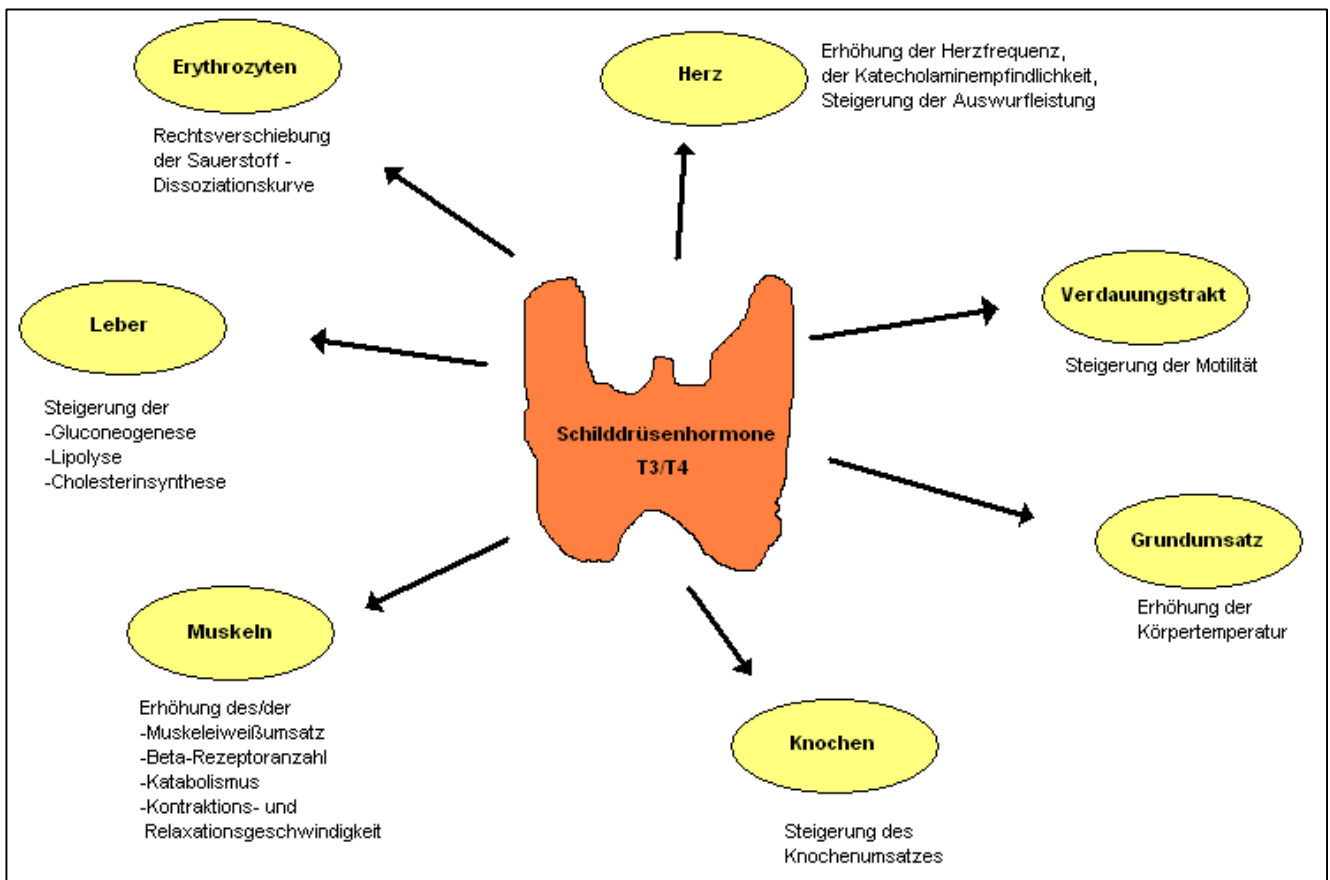
Zusätzlich zu den abgebildeten Faktoren existieren noch zahlreiche weitere, zum Teil noch unbekannte Modulatoren auf den SD-Regelkreis, wie Psyche, Temperaturschwankungen, tageszeitliche Einflüsse und – so die Hypothese einer neuen Studie - das Immunsystem, das über TSH, welches nicht in der Adenohypophyse, sondern in hämatopoetischen Knochenmarkszellen gebildet wird, den Bedarf an Schilddrüsenhormonen den Bedürfnissen des Körpers in Abhängigkeit des immunologischen Stress anpassen kann (Gärtner, 2003; Klein, 2006).

Die Wichtigkeit dieses fein abgestimmten Regelkreises liegt vor allem darin, dass die alimentäre Iodaufnahme des Menschen erheblichen Schwankungen unterworfen ist und von wenigen Mikrogramm bis zu einem Milligramm reichen kann, eine leichte Erhöhung oder Erniedrigung des aktiven T3 jedoch schwerwiegende Beeinträchtigungen des



Gesundheitszustands nach sich ziehen kann, da die peripheren SD-Hormone mit zahlreichen unterschiedlichen Organsystemen interagieren und von enormer Bedeutung für die Entwicklung und den Stoffwechsel des Menschen sind (Gärtner, 2003; Janssen, 2003). Bei einer Thyroxin-Substitution muss deshalb auf eine exakte Einhaltung des physiologischen Wirkspiegels geachtet werden, da eine zu hohe oder niedrige Hormonaktivität sich in vielfältiger Weise negativ auf den Organismus auswirken kann. Einige wichtige Aspekte sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

### **Einfluss der peripheren SD-Hormone auf die verschiedenen Organsysteme:**



**Abb.2: Effekt von Schilddrüsenhormonen auf verschiedene Organsysteme (modifiziert nach Bätge, 2001)**

Verwendete Abkürzungen: T3 = Trijodthyronin, T4 = Thyroxin

### Herzkreislaufsystem:

T3 übt einen direkten Einfluss auf die Myozyten aus, in dem es an ihren spezifischen nukleären Rezeptoren anbindet und dort die Transkription von Genen bewirkt, die über Steigerung und Hemmung der Aktivität spezifischer Enzyme, wie beispielsweise der  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, die Kontraktilität des Myokards steuern. Indirekt wirkt T3 auf das Herzkreislaufsystem über eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur und dadurch bedingter Verminderung des systemischen Widerstands.

Im Fall einer Hyperthyreose kann es zu einer Hypertrophie mit Hyperkontraktilität des Herzmuskels in Ruhe kommen, dessen Leistung dann unter Belastung nicht mehr genügend gesteigert werden kann, was letztlich zu einer Herzinsuffizienz verbunden mit einer myokardialen Relaxationsstörung führen kann. Weiterhin kommt es durch SD-Hormone über eine Up-Regulation von Beta-Rezeptoren zu einer erhöhten Katecholaminempfindlichkeit mit konsekutivem Anstieg der Herzfrequenz und des Schlagvolumens, sowie häufig auftretenden Rhythmusstörungen.

Eine Hypothyreose kann im Gegensatz dazu zu einer Bradykardie sowie über eine vermehrte Kapillarpermeabilität zu Perikard- und Pleuraergüssen führen. Beim Vollbild einer Hypothyreose kann es schließlich durch Einlagerung saurer Mukopolysaccharide in die Myokardfasern zu einer Beeinträchtigung der Inotropie kommen (Myxödemherz). Weiterhin führt ein SD-Hormonmangel zu einer verstärkten Koronarsklerose, möglicherweise aufgrund der bei Hypothyreose erhöhten Inzidenz von diastolischer Hypertonie und Hypercholesterinämie (Danzi, 2004; Kahaly, 2000).

### Gastrointestinaltrakt, Leber und Pankreas:

Im Darm bewirken die peripheren SD-Hormone eine Steigerung der Motilität. So leiden Patienten mit einer Überfunktion der SD an erhöhten Stuhlfrequenzen und Diarrhoen, wohingegen hypothyreote Patienten eher Obstipationen beklagen. Schilddrüsenhormone beschleunigen die intestinale Resorption und den Umsatz von Kohlenhydraten, allerdings auch den von Insulin, was im Fall einer Hyperthyreose zur einer Manifestierung eines klinisch latenten Diabetes mellitus führen kann. Die

exokrine Funktion des Pankreas ist vor allem bei einer Hypothyreose eingeschränkt (Melle u. Layer, 2000).

Schilddrüsenhormone steigern die Bilirubin- und Gallensäureproduktion und beeinflussen den Plasmacholesterinspiegel. Eine Hypothyreose führt über eine Verminderung von LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten zu einer erhöhten LDL-Fraktion und über eine Hemmung von Enzymen, die für den HDL-Metabolismus bedeutsam sind auch zu einem erniedrigten HDL-Spiegel. Eine Hyperthyreose führt zur Erniedrigung der LDL- und HDL-Fraktionen im Plasma (Diekman, 2000).

#### Nervensystem und Psyche:

Schilddrüsenhormone sind für die pränatale Reifung des ZNS von entscheidender Bedeutung. Bei fetal aufgetretenem SD-Hormonmangel sind je nach Schweregrad Intelligenzminderungen und Entwicklungsstörungen im motorischen und sensorischen neuronalen Bereich zu erwarten. Es wird davon ausgegangen, dass SD-Hormone einen Einfluss auf die Regulation der Neurotransmitteraktivität, die Blutversorgung des Gehirns, sowie den zerebralen Glucosestoffwechsel haben (Janssen, 2003).

Bei hypothyreoten Patienten finden sich häufig Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, in mehr als 90 % kognitive Störungen und in ca. 50 % depressive Symptome, wohingegen bei hyperthyreoten Patienten Erregungszustände überwiegen (Janssen, 2003; Whybrow, 1996).

#### Bewegungsapparat:

Schilddrüsenhormone haben - ohne eine notwendige Zwischenschaltung anderer Hormone oder Zytokine - einen unmittelbaren Einfluss auf das Wachstum und die Bildung von Knochensubstanz, indem T3 an nukleäre Rezeptoren aktiver Osteoblasten bindet. Aber auch die Resorption von Knochenmatrix durch Osteoklasten wird von SD-Hormonen beeinflusst, was bei deren Überschuss zu einer Erniedrigung der Knochendichte bis hin zu einer manifesten Osteoporose führen kann und daher bei einer T4 Substitutionstherapie beachtet werden muss (Benck u. Seibel, 2000).

Eine Muskelbeteiligung kann sowohl im Rahmen einer Hypo- wie auch einer Hyperthyreose vorkommen. Letztere führt zu einer Verkürzung der Reflexzeit und kann durch Elektrolytverschiebungen in der Muskelzelle und den allgemein beschleunigten Stoffwechsel zu Muskelschwäche bis zum Extremfall einer periodischen Paralyse führen. Mit Normalisierung der Hormonwerte sind die Symptome reversibel.

Eine Hypothyreose führt zu einer verlangsamten Reflexzeit, rascher Ermüdbarkeit und verminderter Kraft der Muskulatur und kann mit Myalgien und Steifigkeit vergesellschaftet sein. Das bei Kindern auftretende „Kocher-Debré-Semelaigne-Syndrom“ ist durch eine Muskelhypertrophie bei gleichzeitiger Muskelschwäche charakterisiert und tritt als Folge eines kongenital erworbenen Myxödems auf (Pongratz u. Späth, 2000).

### **Epidemiologische Bedeutung eines Iod- und Thyroxindefizits**

Deutschland zählt noch immer zu den klassischen Iodmangelgebieten. Der altersabhängige Iodbedarf beträgt bei Kindern 100 – 300 µg /Tag und bei Erwachsenen ca. 200 µg / Tag. Die durchschnittliche alimentäre Iodzufuhr beträgt in Deutschland allerdings nur etwa 100 µg /Tag. Damit beträgt das durchschnittliche Ioddefizit in Deutschland ca. 100 µg /Tag und stellt mit seiner häufigsten Folgeerscheinung, der Struma, ein beachtliches volksgesundheitliches Problem dar (Hintze, 2003).

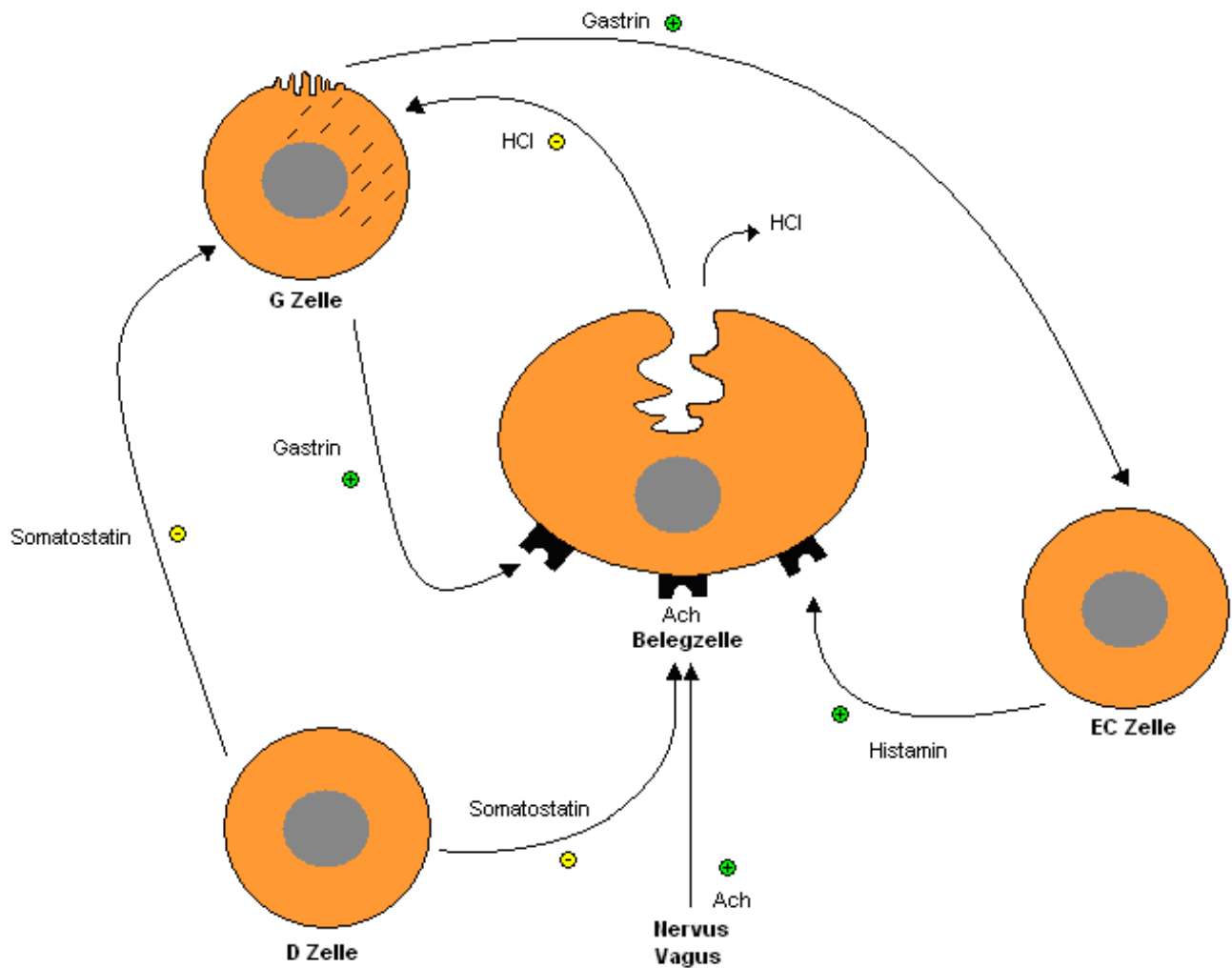
Erste Erfahrungen mit der Hormonsubstitution wurde bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts gesammelt, als Patienten mit deutlicher klinischer Hypothyreose Extrakte von Rinder- und Schafsschilddrüsen zugeführt wurden und sich eine Besserung der klinischen Symptomatik beobachten ließ. Die Gabe von „Thyroidea sicca“ war die erste erfolgreiche Substitutionstherapie einer Hormonmangelerkrankung. Erst zwei Jahrzehnte später wurden die Hormone T3 und T4 als Wirkstoffe der Schilddrüsenextrakte identifiziert, was zur synthetischen Herstellung von Levothyroxin führte, das heute den Hauptpfeiler in der Therapie der Hypothyreose ausmacht (Sawin, 1985; Klein u. Danzi, 2003).

Die Auswertung von zwischen 1984 und 1992 in Deutschland gesammelten Daten des nationalen Untersuchungs-Surveys ergaben für Erkrankungen der Schilddrüse eine Prävalenz von 5,5 %, wovon 4,9 % auf

Hypothyreosen, Knotenstrumen und sonstige Erkrankungen entfallen und nur 0,6 % auf Hyperthyreosen. Bei Frauen liegt die Prävalenz einer SD-Erkrankung fünfmal so hoch wie bei Männern. Entsprechend dieser Daten wurde auch die Einnahme von Schilddrüsentherapeutika untersucht – mit dem Ergebnis, dass für die Einnahme von Schilddrüsentherapeutika eine Prävalenz von 5,5 % in der deutschen Bevölkerung besteht, wobei 5,1 % auf Thyroxin-Präparate entfällt, 0,2% auf Iodtherapeutika und 0,3% auf Thyreostatika - somit gehören SD-Hormonpräparate zu den zehn am häufigsten verordneten Therapeutika, die regelmäßig eingenommen werden (Melchert, Görsch, Thierfelder, 2002). Im Rahmen der „Colorado Thyroid Disease Prevalence Study“, bei der landesweit über 25000 Menschen teilnahmen, wurde die Prävalenz von Schilddrüsen-Unter- und Überfunktionen mittels sensitiver Analysemethoden untersucht. In der untersuchten Population wurden 9,5% erhöhte TSH-Werte und 2,2% erniedrigte TSH-Werte festgestellt. Als alarmierend muss jedoch bezeichnet werden, dass nur 60% der Studienteilnehmer, die Schilddrüsentherapeutika einnahmen, einen TSH-Spiegel im therapeutischen Bereich aufwiesen (Canaris, 2000).

Diese Daten machen einerseits die starke Verbreitung der Einnahme von Thyroxin-Präparaten und andererseits offenkundige Schwierigkeiten bei der exakten Dosisfindung deutlich. Daraus ergibt sich die enorme Relevanz genauer Untersuchungen zu möglichen Interaktionen mit anderen Medikamenten.

## 1.2 Rolle der Magensäure im Prozess der Verdauung und mögliche Konsequenzen ihrer medikamentös herbeigeführten Reduktion



**Abb.3: Gastrin – Magensäure Regelkreis**  
**(modifiziert nach Laine, 2000)**

Verwendete Abkürzungen: Ach = Acetylcholin, HCl = Salzsäure, D Zelle = Somatostatin bildende Zelle, EC Zelle = enterochromaffine Zelle, G = Gastrin bildende Zelle

Der pH-Wert im Magen wurde bereits mehrfach als wichtiger Faktor bei der Resorption von Nahrungsbestandteilen und Medikamenten diskutiert.

Aufgrund der weiten Verbreitung immer stärkerer Wirkstoffe zur Senkung des Magensäurespiegels und ihrer oft auch langfristigen Einnahme bei so häufigen Syndromen wie der Reflux- oder Ulcuskrankheit, haben mehrere Studien sich der Frage gewidmet, ob eine längerfristige medikamentöse Unterdrückung des HCl-Niveaus im Magen eine Malabsorption zur Folge haben könnte (Laine, 2000).

Es sind verschiedene Mechanismen denkbar auf welche Art und Weise eine Reduktion der Magensäure eine mangelnde Resorption zugeführter Nährstoffe zur Folge haben könnte:

Ein ungenügend niedriger intraluminaler pH-Wert begünstigt die Ausbreitung verschiedener Bakterienstämme und deren Überwucherung des Magen- und Dünndarmepithels, wie Studien mit dem PPI Omeprazol ergeben haben (Thorens, 1996). Dies wurde als mögliches Hindernis für die Resorption von Makronutrienten, Vitaminen und Spurenelementen angenommen (Saltzman, 1994). Als Gründe hierfür gelten die von den Bakterien katalysierte Dekonjugierung von Gallensalzen und eine dadurch bedingte reduzierte Aufnahme von Lipiden, die direkte Verwertung von Makronutrienten durch die Bakterien selbst oder eine durch sie verursachte Schädigung der Epithelzellen mit konsekutiv vermindertem Nährstofftransport.

Weiterhin wird durch einen veränderten Säuregehalt im Magen das Löslichkeitsprodukt von Metallsalzen verändert. Das führte zu der Annahme, dass unter PPI-Medikation die Bioverfügbarkeit von Spurenelementen verringert werden könnte, da es für die Resorption von anorganischen Ionen notwendig ist, sie lang genug in Lösung zu halten, bis sie von der Dünndarmmucosa aufgenommen werden können. Außerdem ist die gastrale Salzsäure dafür verantwortlich, die anorganischen Bestandteile von Mineralstoffen und Spurenelementen von den organischen (meist Proteinen) zu spalten, um sie so dem Körper verfügbar zu machen (Evenepoel, 2001).

Es lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die Magensäure bei der Resorption vieler Nahrungsmittelbestandteile eine wichtige Rolle spielt. Für Thyroxin gab es bisher keine Daten, weshalb es – auch im Hinblick auf die allgemein eher vage Datenlage im Hinblick auf genaue Resorptionsmechanismen oral zugeführten Thyroxins - Ziel dieser Studie war, Erkenntnisse über die Rolle der Magensäure bei der Resorption von oral aufgenommenem Thyroxin zu gewinnen.



## **1.3 Mechanismen der Schilddrüsenhormon-Resorption**

In den vergangenen 30 Jahren haben sich einige Studien mit der anatomisch-örtlichen Zuordnung der Resorption oral zugeführter Schilddrüsenhormone sowohl auf mikroskopischer als auch auf makroskopischer Ebene befasst.

Über die genaue Lokalisation der Thyroxinresorption im menschlichen Darm gibt es jedoch nach wie vor keine exakten Daten. Azizi und Mitarbeiter beschrieben 1979 einen Patienten, der nach einem jejunioilealen Bypass unter Umgehung eines nicht genau in seiner Länge dokumentierten Abschnitts von Ileum und Jejunum eine T4 Malabsorption entwickelte. Diese bildete sich nach Reanastomose des Darms vollständig zurück (Azizi, 1979). In einer Studie von Stone und Mitarbeitern wurden sieben euthyreote Patienten, 2 mit intaktem Verdauungssystem und fünf mit Teilresektionen des Darms hinsichtlich der Absorptionskinetik von radioaktiv markiertem T4 untersucht. Die Resorption war bei den Patienten mit Darmteilresektionen vermindert, aber außer der Vermutung, dass das Duodenum als Ort der Thyroxinresorption keine wichtige Rolle spiele, konnte über die genaue Lokalisation der Thyroxinresorption weiterhin keine Aussage gemacht werden (Stone, 1984).

Die Absorptionskinetik von markiertem T3 und T4 wurde in einer weiteren Studie im gesamten Dün- und Dickdarm von Ratten gemessen. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass T3 und T4 bei Ratten im gesamten Darmsystem resorbiert werden und keinem Darmabschnitt eine übergeordnete Rolle als Ort der Schilddrüsenhormonresorption zukommt (DiStefano, 1992). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Isotopenuntersuchung am Menschen (Hays, 1991). Allerdings gibt es auch Hinweise auf eine inhibierende Wirkung des Duodenums auf die Resorption von Schilddrüsenhormone (Hays, 1988).

In Bezug auf die mikrozellulären Mechanismen der Aufnahme von Schilddrüsenhormonen durch die Plasmamembran in das Zellinnere wurde

in den letzten Jahren ein enormer Erkenntnisgewinn erzielt. Bis in die siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts galt die allgemeine Annahme, dass die lipophilen Hormone T3 und T4 durch einfache Diffusion die ebenfalls lipophile Plasmamembran der Zielzellen durchwandern. Dennoch nahmen bereits 1954 Christensen und Mitarbeiter an, dass T4 und T3 nicht passiv in Tumorzellen einwandern, nachdem sie beobachteten, dass beide Hormone intrazellulär akkumulieren und dass diese Akkumulation durch Cyanid verhindert werden kann (Christensen, 1954). Auch Hogness konnte eine intrazelluläre Akkumulation von Schilddrüsenhormonen beobachten, die sich in ihren Zeitverläufen für T3 und T4 unterschied (Hogness, 1957). Spätere Studien zeigten dann, dass spezifische Membranrezeptoren sowohl für T3, als auch für T4 existieren, die einen carrier-vermittelten, energieabhängigen, stereospezifischen und sättigbaren Transport in die Zelle bewerkstelligen (Blondeau, 1988; Krenning, 1988; Yan u. Hinkle, 1993).

Da im gesunden menschlichen Körper nur 20 % des im Blutplasma vorkommenden Trijodthyronins direkt von der Schilddrüse sezerniert und 80 % im peripheren Gewebe, vor allem in der Leber, durch Deiodination aus T4 gebildet werden, ist es für die biologische Wirkung der peripheren Schilddrüsenhormone entscheidend, dass auch T4 aus dem Blut über die Plasmamembran ins Innere der Zielzellen aufgenommen wird (wo die Deiodination stattfindet). Die Regulierung dieses Transports ist nach neuesten Erkenntnissen für die Gesamtaktivität der Schilddrüsenhormone im Körper von entscheidender Bedeutung. So zeigten Analysen der Schilddrüsenhormonkinetik während Hungerperioden eine 50-prozentige Reduktion der T4-Aufnahme in die Leberzellen, die mit einem 40-prozentigen Abfall der Plasmaproduktion von T3 einherging, während die T4-zu-T3 Konversion in der Leber nicht beeinträchtigt war. Dies lässt darauf schließen, dass die Produktionsrate von Plasma-T3 vom T4-Transport in die Leberzellen abhängig ist (Hennemann, 2001).

Erst in den letzten Jahren war es allerdings möglich, einige der dafür benötigten Transportsysteme auf molekularer Ebene zu identifizieren. Bis dato wurden zehn verschiedene humane Transporterproteine entschlüsselt.

Der Großteil lässt sich in zwei Hauptgruppen einteilen: Organische Anionen-Transporter und Aminosäuren-Transporter.

Organische Anionen Transporter: Diese Gruppe setzt sich beim Menschen aus dem Na<sup>+</sup>-abhängigen Protein NTCP („sodium taurochlorate co-transporting polypeptide“), welches nur in der Membran hepatischer Zellen vorkommt, und mehreren Na<sup>+</sup>-unabhängigen OATP („Na<sup>+</sup>-independent organic anion co-transporting polypeptide“) Subtypen zusammen, die in verschiedenen Organen und Gewebetypen vorkommen (Fujiwara, 2001; Pizzagalli, 2002). Der Subtyp OATP1C1, der vorwiegend in Kapillaren des Gehirns vorkommt und eine hohe Affinität und Spezifität für T4 aufweist, scheint von herausragender Bedeutung für die Funktion der Blut-Hirn-Schranke hinsichtlich der Regulation des Übertritts von Thyroxin aus dem Blut in das Gehirn zu sein.

Aminosäuren-Transporter: Beim Menschen wurden in den vergangenen Jahren mehrere heterodimere Aminosäuretransporter (LATs = „L-type amino acid transporters“) identifiziert, die sich aus einer schweren Proteinkette und einer jeweils unterschiedlichen – durch eine Disulfidbrücke verbundenen – leichten Kette zusammensetzen und in verschiedensten, vorwiegend extrahepatischen Geweben vorkommen. Zwei dieser Transportproteine (LAT1 und LAT2) scheinen dabei auch am Transport von Schilddrüsenhormonen in wesentlicher Weise beteiligt zu sein (Friesema, 2001; Hennemann, 2001).

Weiterhin wurde der MCT8 („monocarboxylate transporter“) Transporter als spezifisches Transporterprotein für Schilddrüsenhormone beim Menschen identifiziert, das auf dem X-Chromosom codiert wird. Untersuchungen an fünf männlichen Kindern, bei denen dieses Gen defekt war und die alle eine starke psychomotorische Retardierung, sowie erhöhte T3-Werte im Blutplasma aufwiesen, deuten auf eine starke Bedeutung dieses Transporterproteins für die Versorgung des Zentralen Nervensystems mit T3 hin. Ein MCT8-Defekt kann für die Reifung neuronaler Strukturen fatale Folgen haben (Friesema, 2005).

## **1.4 Fragestellung**

Aufgrund des weltweiten, aber auch insbesondere in Deutschland hohen Vorkommens von Schilddrüsen-Funktionsstörungen und der damit verbundenen Notwendigkeit der Substitution von Schilddrüsenhormonen, ist die Frage nach Resorptionsmechanismen des Thyroxin und dessen Interaktion mit anderen Medikamenten von hoher Bedeutung im klinischen Alltag. Insbesondere die geringe therapeutische Breite von Thyroxin gibt Veranlassung, den Erfolg einer Substitutionsbehandlung genau zu validieren. Dies lässt sich am besten durch regelmäßige Kontrollen des TSH-Spiegels erreichen, was aber einen beträchtlichen Kostenfaktor darstellt (Wartofsky, 2002; Mandel, 1993). Durch Kenntnis von Prädiktoren für die Resorption oral zugeführten Thyroxins ließen sich die Zahl der Kontrollen und dadurch die damit verbundenen Kosten deutlich verringern. Es galt weithin die Annahme, dass ein ausreichend niedriger pH-Wert im Magen ein entscheidender Faktor bei der Resorption von Thyroxin darstellt (Klein u. Danzi, 2003), was wiederum die Vermutung nahe legte, dass auch Protonenpumpenhemmer ein Resorptionshindernis für Thyroxin darstellen. Da sich Protonenpumpeninhibitoren als wichtigste Stütze der Therapie der weit verbreiteten Refluxkrankheit etabliert haben und mittlerweile ebenso wie SD-Hormonpräparate zu den zehn am häufigsten längerfristig eingenommenen Medikamenten gehören (Grobe, 2007), stellt eine mögliche Interaktion dieser Substanzgruppe mit Thyroxin ein Problem von größtem praktischen Interesse dar. Der Aufklärung dieser Frage und der Quantifizierung einer möglichen Resorptionsminderung von Thyroxin durch die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren diente die im Folgenden dargestellte klinische Studie.

## 2. Material und Methodik

### 2.1 Probandenselektion

Es wurden zwanzig freiwillige Probanden im Alter von 23 bis 29 Jahren zur Teilnahme an der Studie ausgewählt. Sie erfüllten die in Abb. 4 dargestellten vorher festgelegten Einschlusskriterien:

<b>Einschlusskriterien:</b>	<b>Ausschlusskriterien:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Lebensalter zwischen zwanzig und vierzig Jahren</li><li>• body mass index zwischen 17 und 27 kg/ m<sup>2</sup></li><li>• unauffällige Anamnese in Bezug auf mögliche Erkrankungen der Schilddrüse</li><li>• Normwerte für TSH sowie die peripheren Schilddrüsenhormone T3 und T4</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Erkrankungen der Schilddrüse in der Vorgeschichte</li><li>• Kontamination mit hohen Jodid-Dosen</li><li>• Einnahme von Medikamenten mit Auswirkungen auf den Schilddrüsenstoffwechsel oder dessen Regulation</li><li>• pathologischen Befunde bei Schilddrüsen-Sonographie</li></ul>

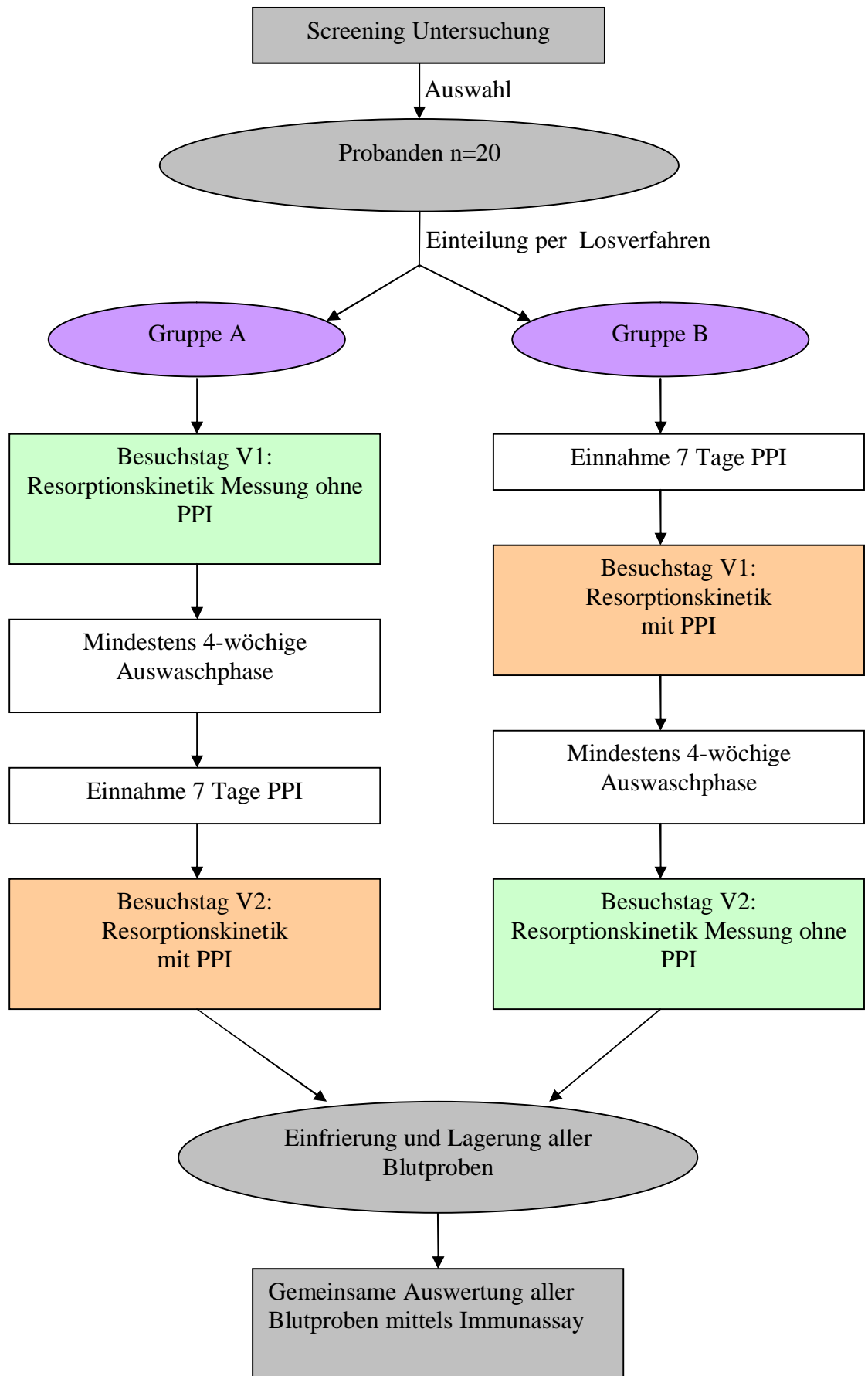
**Abb.4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie**

Verwendete Abkürzungen: TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon, T3 = Trijodthyronin, T4 = Thyroxin

Zwei weitere Probanden mussten von der Resorptions-Studie ausgeschlossen werden, da sie Ausschlusskriterien aufwiesen. Bei einer Person lag ein erhöhter basaler TSH-Spiegel vor, bei der anderen eine euthyreote Knotenstruma. Von den verbliebenen zwanzig Probanden waren 11 männlich und 9 weiblich, alle kaukasisch.

## **2.2 Strategie und Experimentaldesign**

Die Untersuchung des Einflusses von Protonenpumpenhemmern auf die Resorptionskinetik von Thyroxin wurde als eine offene Cross-Over-Studie konzipiert. Mit allen Probanden, die sich zur Teilnahme an der Studie gemeldet hatten, wurde eine erste Screening-Untersuchung vereinbart, in der eine Blutprobe entnommen wurde, die umgehend auf TSH, T3, T4, fT3-Äquivalent, fT4-Äquivalent und T3- Uptake untersucht wurde. Weiterhin wurde bei jedem Probanden eine Schilddrüsen-Sonographie durchgeführt (Ultraschall-Gerät der Firma Esaote Biomedica®, Genova, Italien, Schallköpfe mit 5 und 10 MHz). Das Volumen der Schilddrüse wurde mit der Formel nach Brunn berechnet: Länge x Breite x Tiefe x Korrekturfaktor 0,479 des rechten Lappens + Länge x Breite x Tiefe x 0,479 des linken Lappens (Brunn, 1981). Alle Teilnehmer füllten einen Anamnese-Fragebogen (siehe Anhang) aus, der in Bezug auf Abweichungen von den festgelegten Einschlusskriterien ausgewertet wurde.

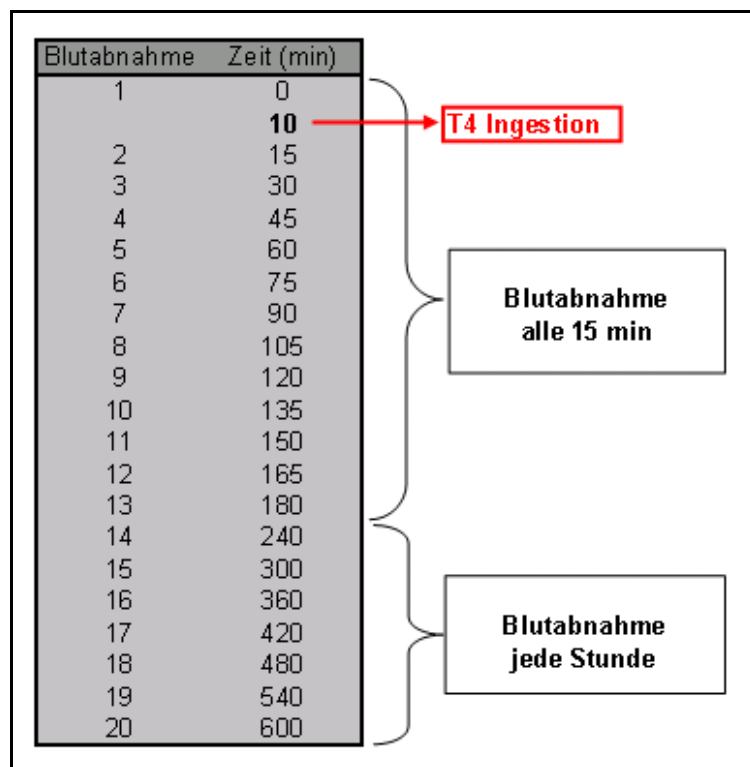


**Abb.5: Versuchsprotokoll**  
 Verwendete Abkürzung: PPI = Protonenpumpeninhibitor

Daraufhin wurden die in die Studie eingeschlossenen Personen per Losverfahren in eine von zwei gleich großen Gruppen eingeteilt (Abb. 5). Die Probanden der Gruppe A begannen unmittelbar bei ihrem nächsten Besuch mit der Resorptionskinetikstudie, die im Folgenden näher erläutert wird. Die Probanden der Gruppe B nahmen vor Beginn der Messung der Resorptionskinetik eine Woche lang täglich 40 mg Pantoprazol (Pantozol®, ALTANA Pharma AG, Konstanz) ein. Nach erfolgter Messung wurde die Zufuhr von Pantoprazol abgesetzt und nach einer mindestens vier Wochen langen Auswaschphase wurde die Resorptionskinetik nochmals ohne vorherige Pantoprazol-Einnahme gemessen. Bei den Probanden der Gruppe A erfolgte ebenfalls eine zweite Messung, dieses Mal nach vorangegangener einwöchigen Einnahme von 40mg Pantoprazol (Abb. 5).



Die Messung der Thyroxin Resorptionskinetik erfolgte über 10 Stunden nach oraler Einnahme von 4 µg L-Thyroxin (Euthyrox®, Merck, Darmstadt) pro Kilogramm Körpergewicht, wobei die Probanden zu Beginn der Messung am Morgen nüchtern sein mussten. Es erfolgten regelmäßige Blutabnahmen von jeweils einer vollen 10 ml Serum-Monovette alle 15 Minuten während der ersten drei Stunden und alle 60 Minuten während der folgenden sieben Stunden, um eine Zeit- Volumenkurve für Plasma-TSH und die peripheren Schilddrüsenhormone T3 und T4 zu erhalten (Abb. 6).



**Abb.6: Zeitlicher Verlauf der Blutprobenentnahmen zur Bestimmung der Thyroxin-Resorptionskinetik**

Verwendete Abkürzung: T4 = Thyroxin

## **2.3 Verfahren zur Lagerung und labortechnischen Auswertung der Blutproben**

Alle Blutproben außer denen der Screening Untersuchung wurden zunächst bei  $-20^{\circ}$  Celsius eingefroren, um sie gleichzeitig auszuwerten. Es wurde ein handelsüblicher Immunassay (Ortho-Clinical Diagnostics, Amersham, GB) verwendet, um die Serumspiegel von TSH (Sensivität der Messung 0,003 mU/l, intraassay CV 1,2 – 4,5 %), Thyroxin (Sensivität 4,0 nmol/l, intraassay Messgenauigkeit 1,8 – 2,0 %) und der fT4 Äquivalente (Äquivalenzwert aus dem T4-Spiegel und T3 Uptake berechnet, intraassay CV range zwischen 2,4 – 2,7 %). Weiterhin wurden die Nüchtern-Gastrinwerte bestimmt (Radioimmunassay, MP Biomedicals Inc., Orangeburg, New York, USA; Sensivität 3,3 pg/ml, Intraassay Messgenauigkeit 4,1 – 5,9 %).

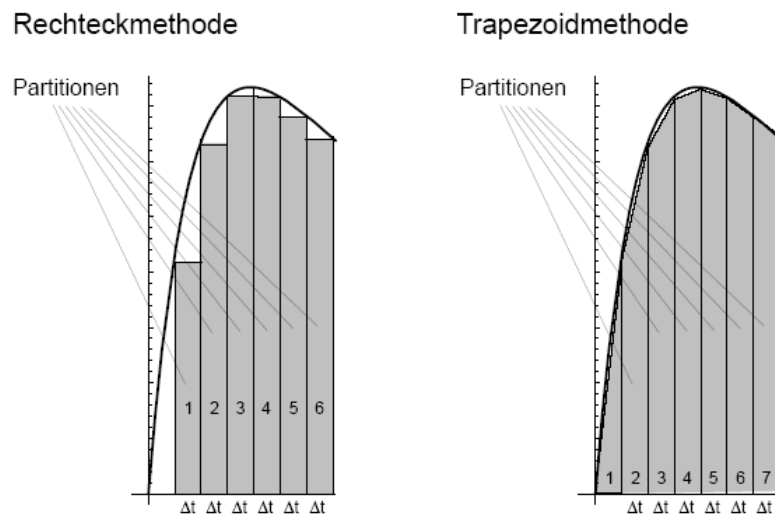
## **2.4 Statistische Analyse**

Die über zehn Stunden gesammelten Daten der Resorptionskinetik wurden als AUC („area under the curve“) Integral aus den Basis-korrigierten Hormonspiegeln mittels der „Trapezoid- Methode“ berechnet, wobei gilt:

$$C(t) = T(t) - B$$

( $C(t)$ : baseline corrected concentration zum Zeitpunkte  $t$ ,  $T(t)$ : T4-Spiegel nach Thyroxin -Applikation,  $B$ : Basis-T4-Spiegel unmittelbar vor Thyroxingabe.)

Die Trapezoid-Methode stellt eine im Vergleich zur Rechteck-Methode bessere Annäherung an die für die Bioverfügbarkeit eines Stoffes aussagekräftige AUC dar, indem die verwendeten Teilrechtecke unter der Konzentrationskurve, die addiert werden, um eine Annäherung an die tatsächliche AUC zu erhalten, um Teildreiecke ergänzt werden.



**Abb. 7: Darstellung der zur Bestimmung der AUC (= area under the curve) verwendeten Trapezoid-Methode**

$$AUC = \int_0^{t_{max}} C(t) dt$$

Ergänzend zur AUC-Berechnung wurden die Maximalwerte für die peripheren SD-Hormone, sowie die Minimalwerte für TSH bestimmt. Maximal- und Minimalwerte, sowie die Fläche unter der Konzentrationskurve wurden mit dem Wilcoxon-Test für Wertepaare verglichen. Die Gastrinwerte wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben verglichen. Die statistische Auswertung wurde mit der Software StatView 4.5 für Macintosh Computer (Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA) durchgeführt. Die Signifikanz der erhaltenen Werte wurde nach Bonferroni und Sidak für die Anzahl der durchgeführten Tests korrigiert.

## **2.5 Ethische Aspekte**

Das Studienprotokoll wurde der zuständigen Ethikkommission der Universität Ulm zur Beratung vorgelegt. Diese hatte keine Einwände und gab der Studie ihre Zustimmung. Alle Probanden wurden über den genauen Ablauf und Zweck der Studie informiert und gaben ihre schriftliche Einwilligung. Weiterhin übereigneten alle Probanden ihre Blutprobe zur Auswertung für wissenschaftliche Zwecke.

### 3. Ergebnisse

#### Charakteristika der beiden Versuchsgruppen:

Beide Versuchsgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich für die Studie relevanter Merkmale, wie folgende Tabelle veranschaulicht:

Eigenschaften :	Alter (Jahre)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Ges. Vol. (mL)	TSH (mU/L)	T4 (µg/dL)	T3 (ng/mL)	TG (µg/L)	Gastrin V0 (pg/mL)
Mittelwert A	24,6	23,6	9,4	1,3	7,8	130,4	6	63,2
Standardabweichung	1,5	2,5	4,0	0,5	2,2	23,6	3,6	19,6
Mittelwert B	25,5	22,3	7,8	1,6	7,5	128,2	4,9	91,8
Standardabweichung	2,1	2,8	2,4	0,4	1,9	13,7	2,4	28,3
Relative Differenz zwischen A und B	4%	6%	21%	19%	3%	2%	23%	2%

**Tab. 1: Homogenität der Versuchsgruppen A und B**

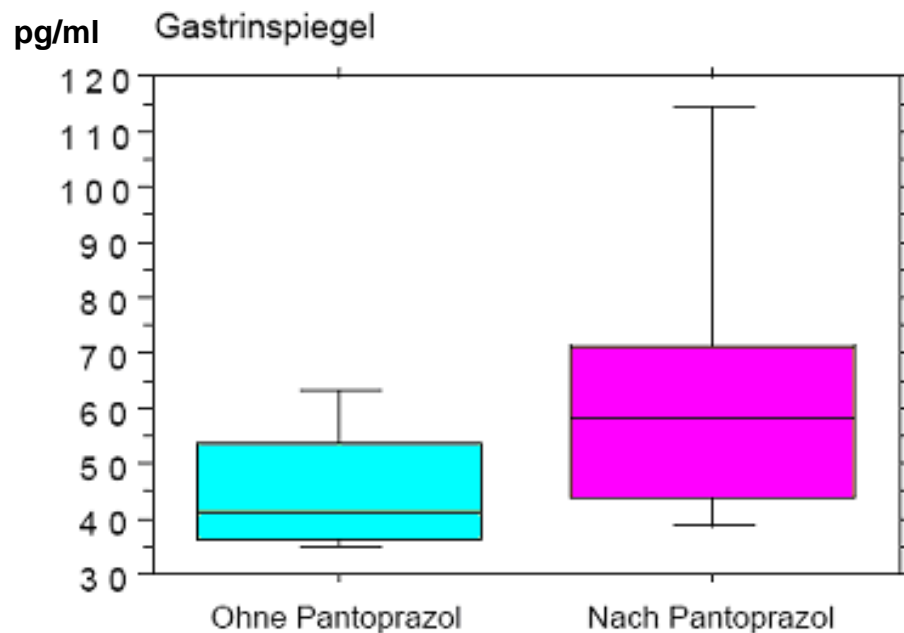
Verwendete Abkürzungen: BMI = Body Mass Index, Ges. Vol. = Gesamtvolumen der Schilddrüse, TSH = Thyroidea stimulierendes Hormon, T4 = Thyroxin, T3 = Triiodthyronin, TG = Thyreoglobulin, V<sub>0</sub> = Erstuntersuchung

Bei der Gegenüberstellung des durchschnittlichen Gastrin-Werts bei der Erstuntersuchung V<sub>0</sub> wurde bei einer Probandin ein exzessiver Wert von 340 pg/ml entdeckt. Ein auffällig hoher Gastrin-Wert wurde jedoch nicht als ein Ausschlusskriterium der Studie festgelegt. Im weiteren Verlauf zeigte die selbe Person deutlich niedrigere Gastrin-Spiegel, die jedoch weiterhin über den Maxima der übrigen Probanden lagen. Die unten dargestellten Veränderungen nach Pantoprazol-Einnahme blieben jedoch auch bei Ausschluss dieser Probandin von der Auswertung erhalten.

Dieser einzelne Ausreißer bedingt die rechnerisch hohe Mittelwertsdifferenz zwischen Gruppe A und B (63,2 vs. 91,8 pg/ml). Ansonsten finden sich in beiden Versuchsgruppen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die in der Tabelle 1 dargestellten Merkmale bei der Erstuntersuchung V<sub>0</sub>.

### Ergebnisse der Resorptionskinetik-Messungen:

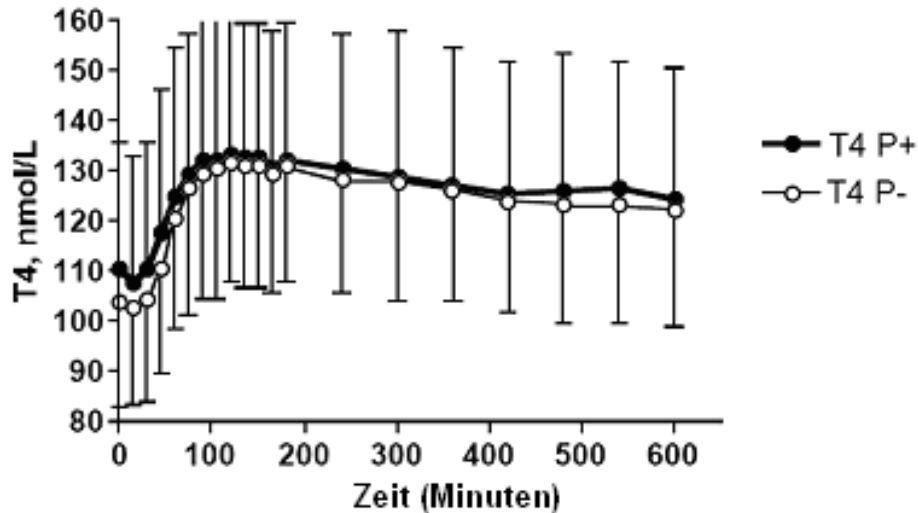
Nach einwöchiger Einnahme von 40 mg Pantoprazol pro Tag wiesen alle Probanden signifikant höhere Nüchtern- Gastrinwerte auf (Abb.8). Dies ist als erwartete regulatorische Reaktion auf den erhöhten intragastralen pH-Wert zu sehen und belegt die tatsächliche Einnahme und die erwartete Wirkung des eingesetzten Protonenpumpeninhibitors.



**Abb. 8: Gastrinspiegel mit und ohne Pantoprazol**

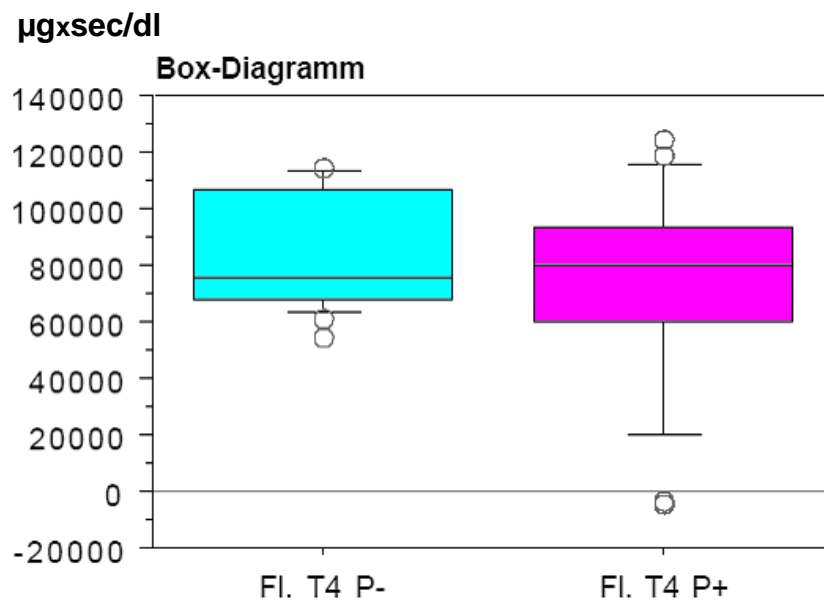
Die mittlere Linie der dargestellten Boxplots stellt den Median dar, während die Box 50 Prozent der Werte (also die beiden mittleren Quartile) einschließt. Die "Schnurrhaare" (whiskers) gehen dann bis zur 10. bzw. 90. Perzentile der Daten (schließen also 80% der Werte ein), während die außerhalb liegenden Daten als Ausreißer gewertet werden und in der Form einzelner Punkte dargestellt werden.

Die Resorptionskinetik von T4 und FT4E wies keine signifikanten Unterschiede auf, wie folgende Zeitreihen und die dazugehörigen Boxplots veranschaulichen. Eine Übersicht über die Werte der einzelnen Probanden wird anhand der Histogramme gegeben:



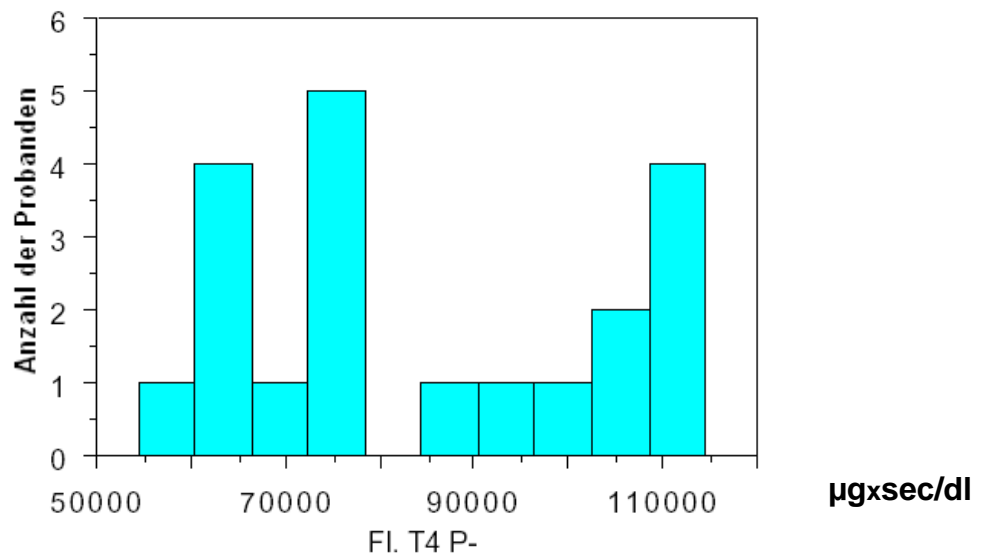
**Abb. 9: Plasma-T4-Mittelwerte im zeitlichen Verlauf**

Verwendete Abkürzungen: T4 P+ = Thyroxinwerte nach vorheriger Pantoprazol-Einnahme, T4 P- = Thyroxinwerte ohne vorherige Pantoprazol-Einnahme



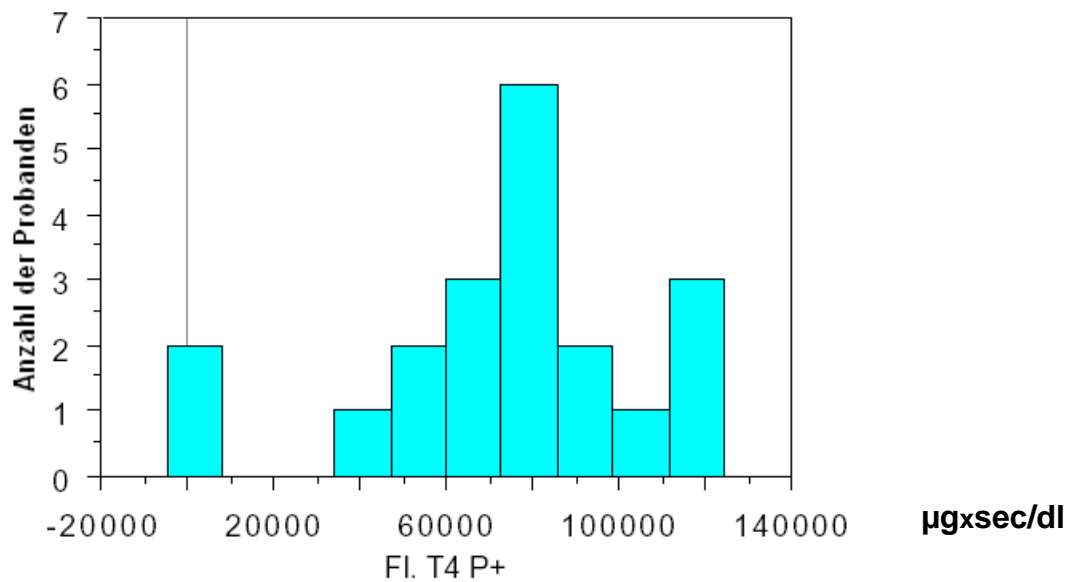
**Abb. 10: Gegenüberstellung der integrierten Plasma-T4-Mittelwerte mit und ohne Pantoprazol-Einnahme**

Verwendete Abkürzungen: FI. T4 P- = Fläche (Integral) der Thyroxinwerte ohne vorherige Pantoprazol- Einnahme, FI.T4 P+ = Fläche der Thyroxinwerte nach vorheriger Pantoprazol- Einnahme



**Abb. 11: Darstellung der integrierten Plasma-T4-Werte der einzelnen Probanden ohne Pantoprazol-Einnahme**

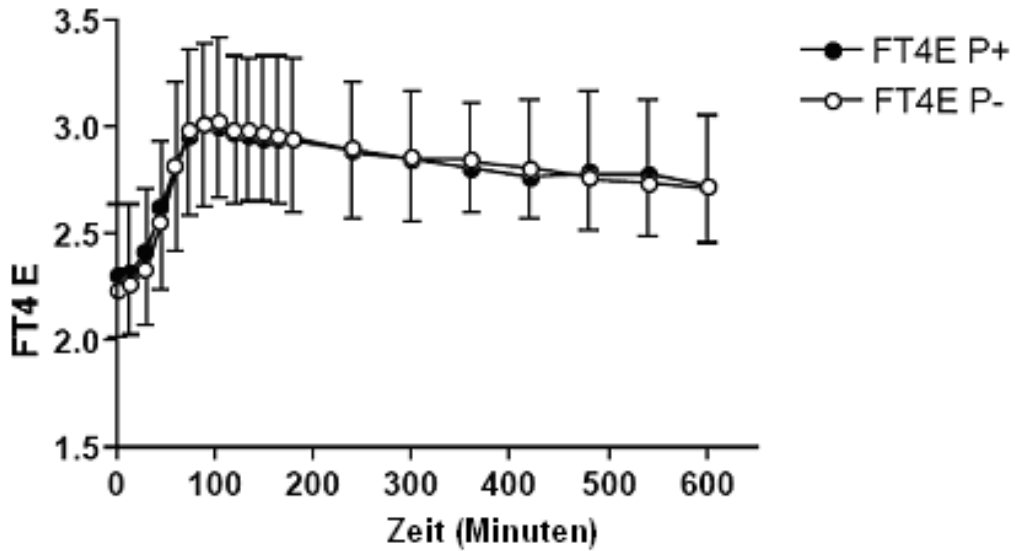
Verwendete Abkürzungen: FI. T4 P- = Fläche (Integral) der Thyroxinwerte ohne vorherige Pantoprazol- Einnahme



**Abb.12: Darstellung der integrierten Plasma-T4-Werte der einzelnen Probanden nach Pantoprazol-Einnahme**

Verwendete Abkürzungen: FI.T4 P+ = Fläche (Integral) der Thyroxinwerte nach vorheriger Pantoprazol- Einnahme

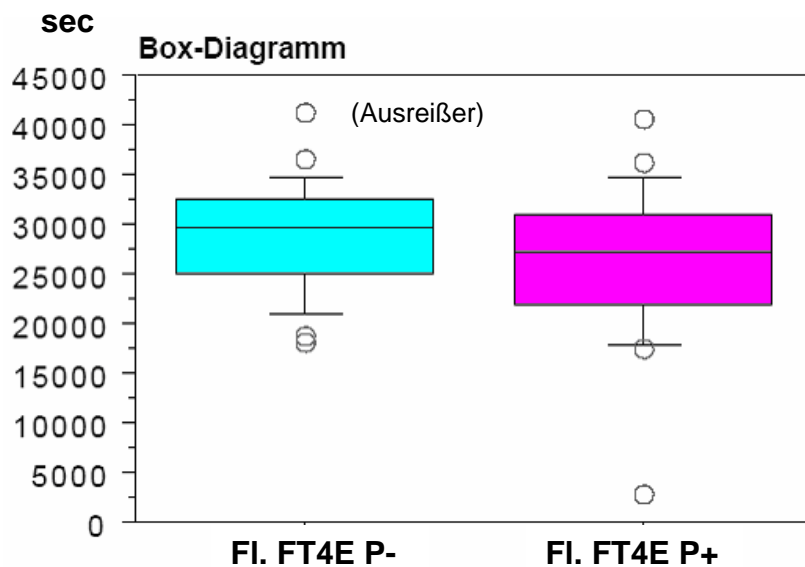




**Abb. 13: Plasma-FT4E-Mittelwerte im zeitlichen Verlauf**

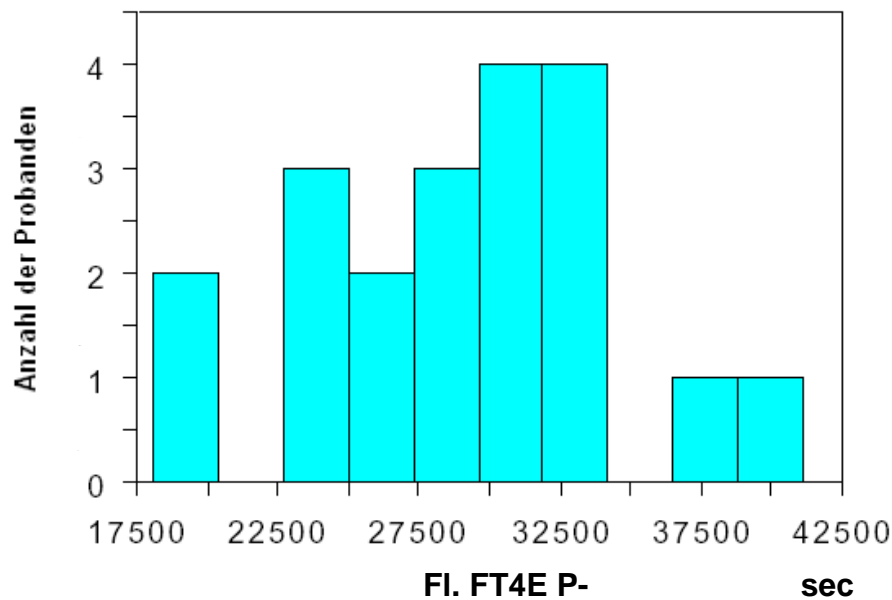
Mittelwerte +/- SEM (Standardfehler des Mittelwerts)

Verwendete Abkürzungen: FT4E P+ = Äquivalent des freien Thyroxins (free thyroxine equivalent) nach vorheriger Pantoprazol- Einnahme, FT4E P- = Äquivalent des freien Thyroxins ohne vorherige Pantoprazol- Einnahme



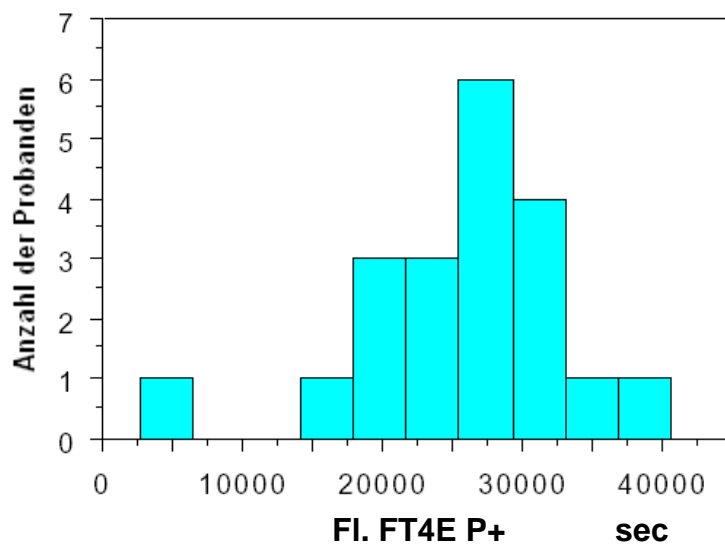
**Abb. 14: Gegenüberstellung der integrierten Plasma-FT4E-Mittelwerte mit und ohne Pantoprazol-Einnahme**

Verwendete Abkürzungen: FI. FT4E P- = Fläche (Integral) der Werte des freien Thyroxins ohne vorherige Pantoprazol- Einnahme, FI. FT4E P+ = Fläche der Werte des freien Thyroxins nach vorheriger Pantoprazol- Einnahme



**Abb. 15: Darstellung der integrierten Plasma-FT4E-Werte der einzelnen Probanden ohne Pantoprazol-Einnahme**

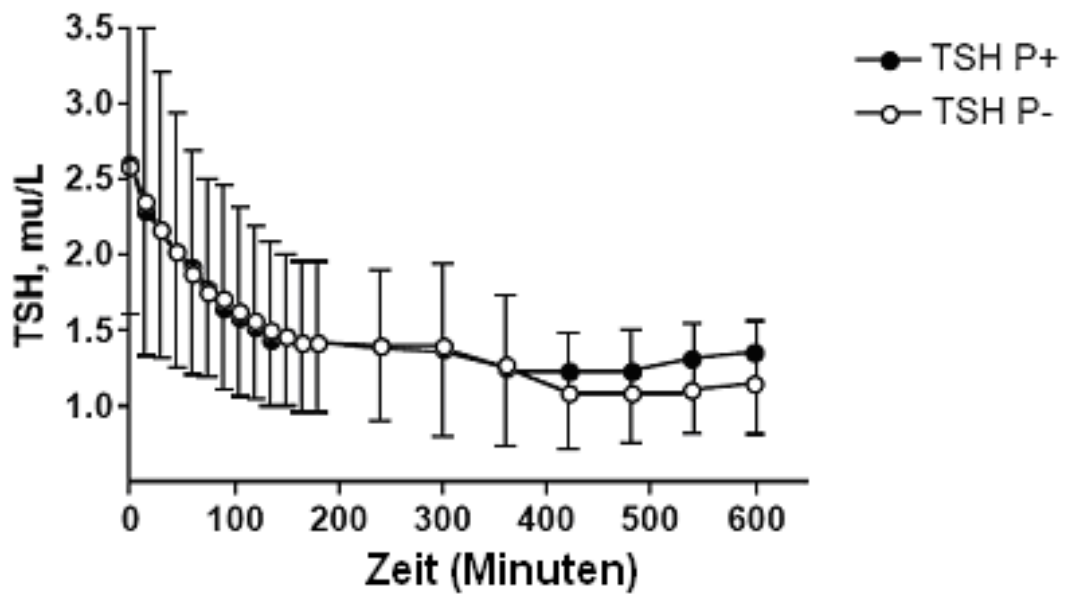
Verwendete Abkürzungen: FI. FT4E P- = Fläche (Integral) der Werte des freien Thyroxins ohne vorherige Pantoprazol- Einnahme



**Abb.16: Darstellung der integrierten Plasma-FT4E-Werte der einzelnen Probanden nach Pantoprazol-Einnahme**

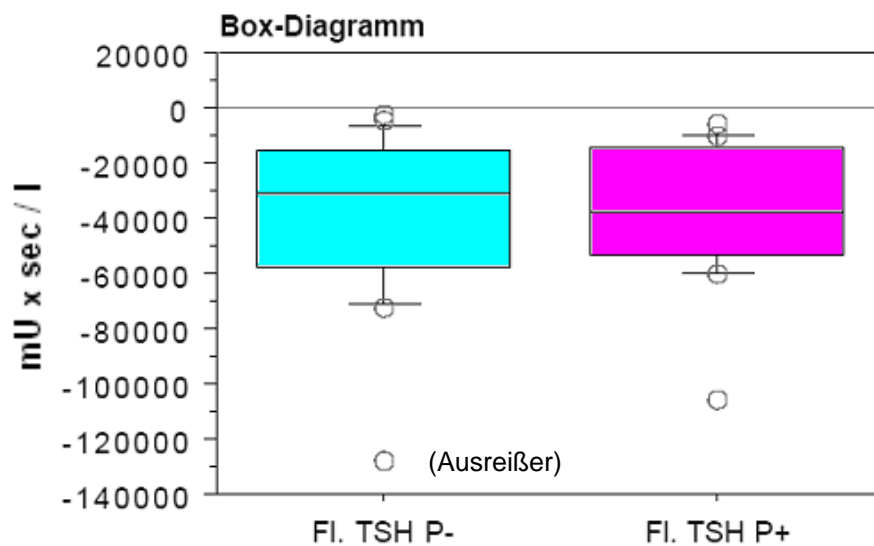
Verwendete Abkürzungen: FI. FT4E P+ = Fläche (Integral) der Werte des freien Thyroxins nach vorheriger Pantoprazol- Einnahme

Die übereinander aufgetragenen Kurvendigramme der TSH-Aktivitäten im zeitlichen Verlauf mit und ohne vorhergehende Pantoprazol- Einnahme, zeigen in der Spätphase der Messung, ab etwa sieben Stunden, ein langsames Absinken der TSH-Aktivität nach vorhergehender PPI-Medikation. Dieser Trend ist jedoch nicht signifikant.



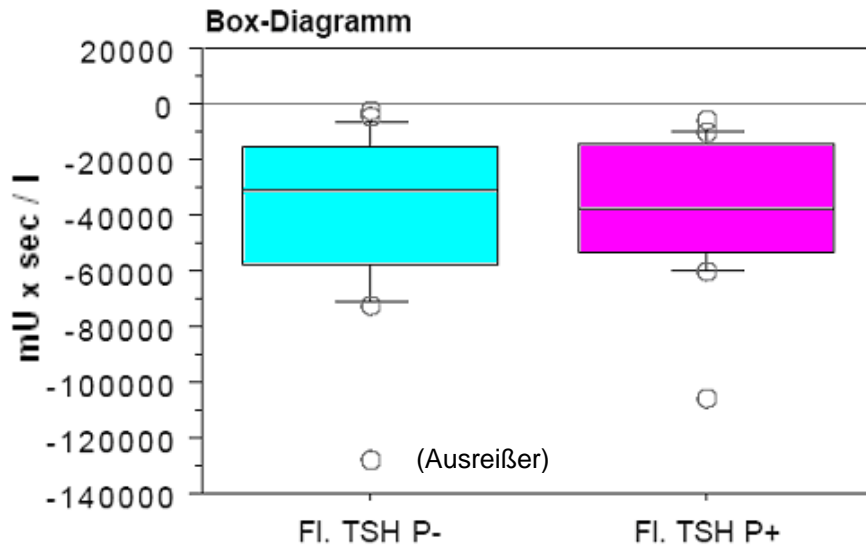
**Abb. 17: Plasma-TSH-Mittelwerte im zeitlichen Verlauf**

Verwendete Abkürzungen: TSH P+ = TSH (Thyreotropin-) -Aktivitäten nach vorheriger Pantoprazol- Einnahme, TSH P- = TSH Werte ohne vorherige Pantoprazol- Einnahme



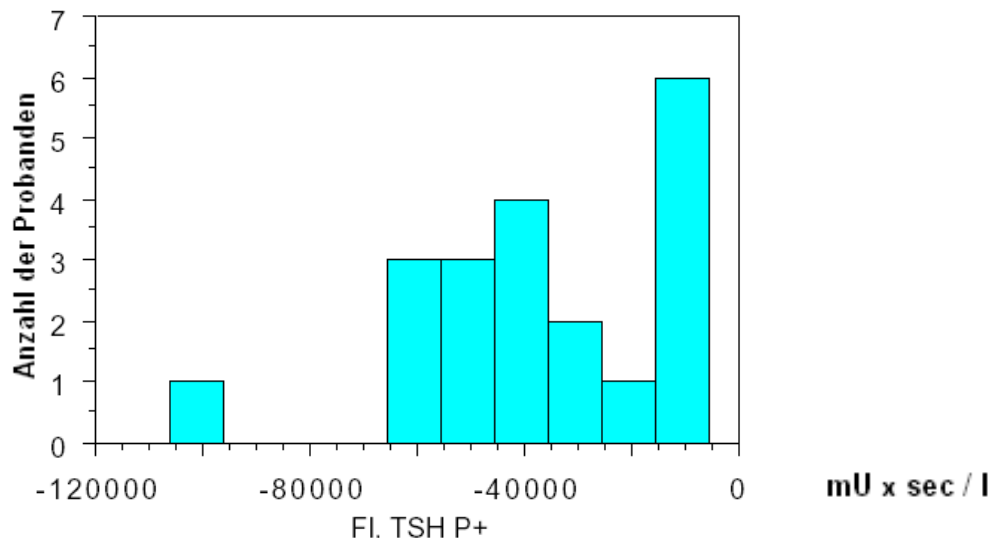
**Abb. 18: Gegenüberstellung der integrierten Plasma-TSH-Mittelwerte mit und ohne Pantoprazol-Einnahme**

Verwendete Abkürzungen: FI. TSH P- = Fläche (Integral) der TSH- (Thyreotropin-) Aktivitäten ohne vorherige Pantoprazol- Einnahme, FI. TSH P+ = Fläche der TSH- Werte nach vorheriger Pantoprazol- Einnahme



**Abb. 19: Darstellung der integrierten Plasma-TSH-Werte der einzelnen Probanden ohne Pantoprazol-Einnahme**

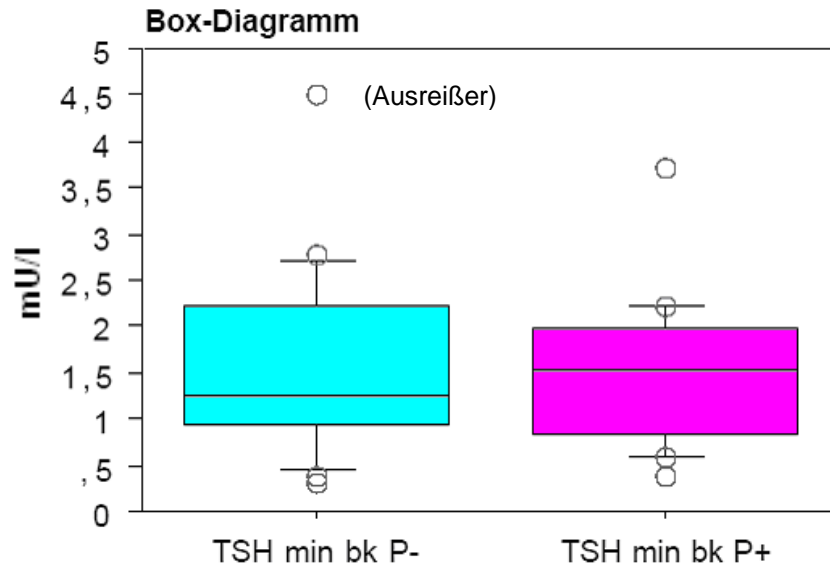
Verwendete Abkürzungen: FI. TSH P- = Fläche (Integral) der TSH- (Thyreotropin-) Aktivitäten ohne vorherige Pantoprazol- Einnahme



**Abb. 20: Darstellung der integrierten Plasma-TSH-Werte der einzelnen Probanden nach Pantoprazol-Einnahme**

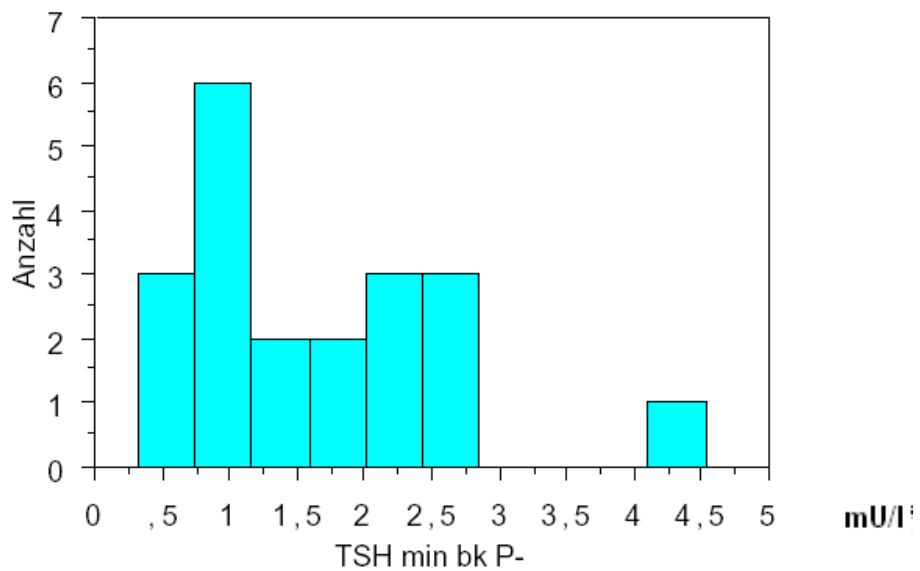
Verwendete Abkürzungen: FI. TSH P+ = Fläche (Integral) der TSH- (Thyreotropin-) Aktivitäten nach vorheriger Pantoprazol- Einnahme

Minimalwerte der TSH-Aktivitäten und Maximalspiegel von T4 und FT4E wiesen eine etwas höhere Differenz zwischen erfolgter und nicht vorangegangener PPI-Einnahme auf. Aber auch diese Differenz ist nach erfolgter Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant.



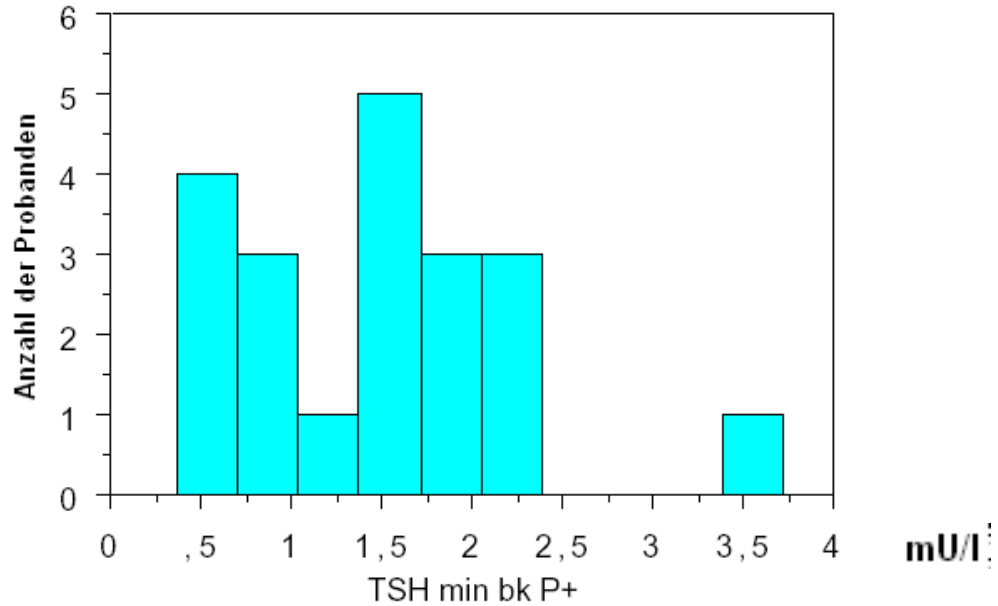
**Abb. 21: Gegenüberstellung der TSH-Minima mit und ohne Pantoprazol-Einnahme**

Verwendete Abkürzungen: TSH min bk P- = basiskorrigierte Minimalwerte für TSH- (Thyreotropin-) Aktivitäten ohne vorherige Pantoprazol- Einnahme, TSH min bk P+ = basiskorrigierte Minimalwerte für TSH nach vorheriger Pantoprazol- Einnahme



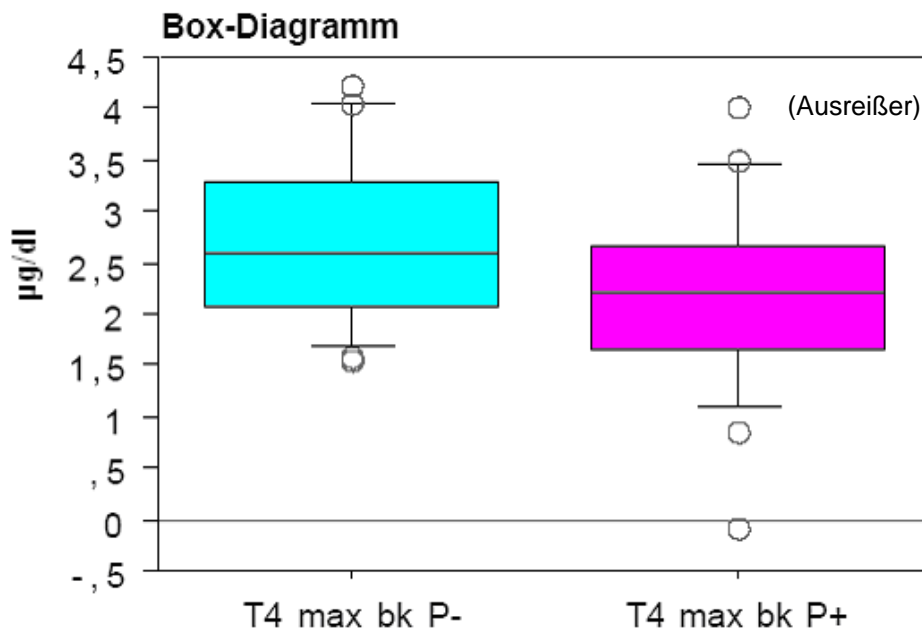
**Abb. 22: Darstellung der TSH-Minima der einzelnen Probanden ohne Pantoprazol-Einnahme**

Verwendete Abkürzungen: TSH min bk P- = basiskorrigierte Minimalwerte für TSH- (Thyreotropin-) Aktivitäten ohne vorherige Pantoprazol- Einnahme



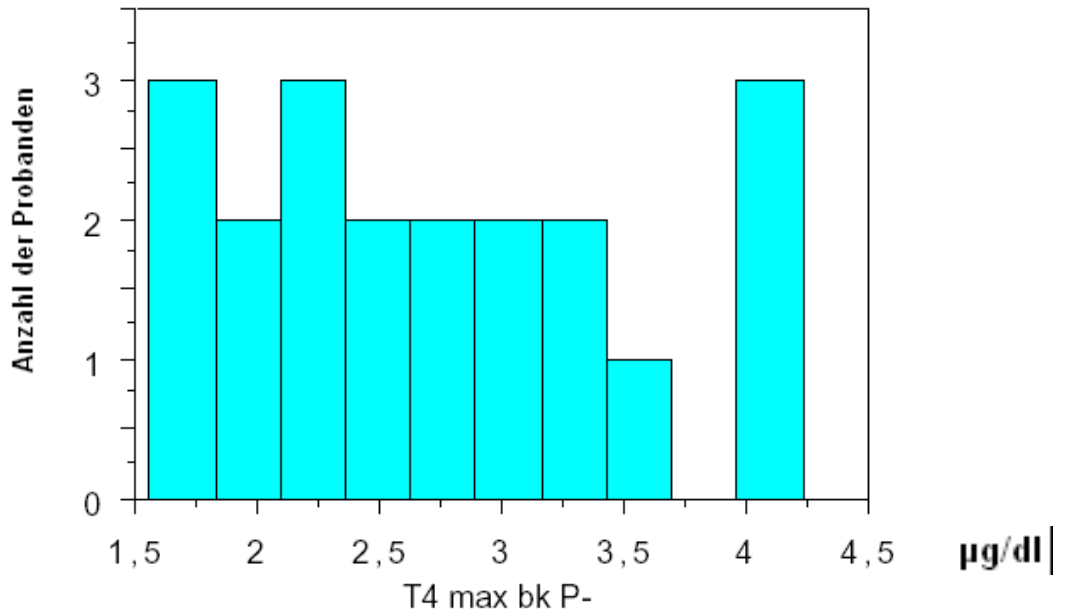
**Abb. 23: Darstellung der TSH-Minima der einzelnen Probanden nach Pantoprazol-Einnahme**

Verwendete Abkürzungen: TSH min bk P+ = basiskorrigierte Minimalwerte für TSH nach vorheriger Pantoprazol- Einnahme



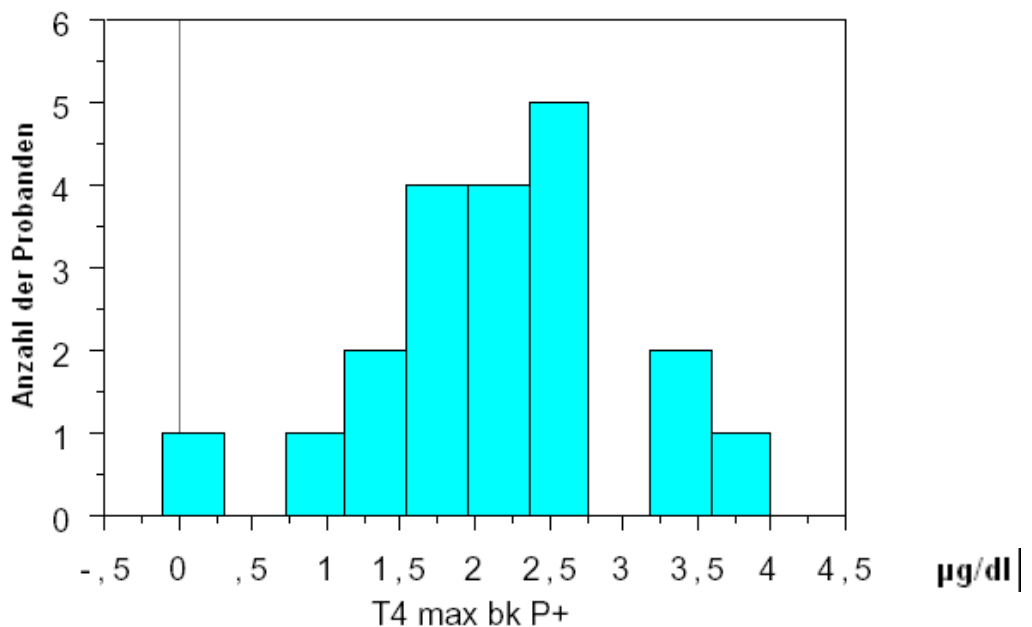
**Abb. 24: Gegenüberstellung der T4-Maxima mit und ohne Pantoprazol-Einnahme**

Verwendete Abkürzungen: T4 max bk P- = basiskorrigierte Maximalwerte für T4 (Thyroxin) ohne vorherige Pantoprazol- Einnahme, T4 max bk P+ = basiskorrigierte Maximalwerte für T4 nach vorheriger Pantoprazol- Einnahme



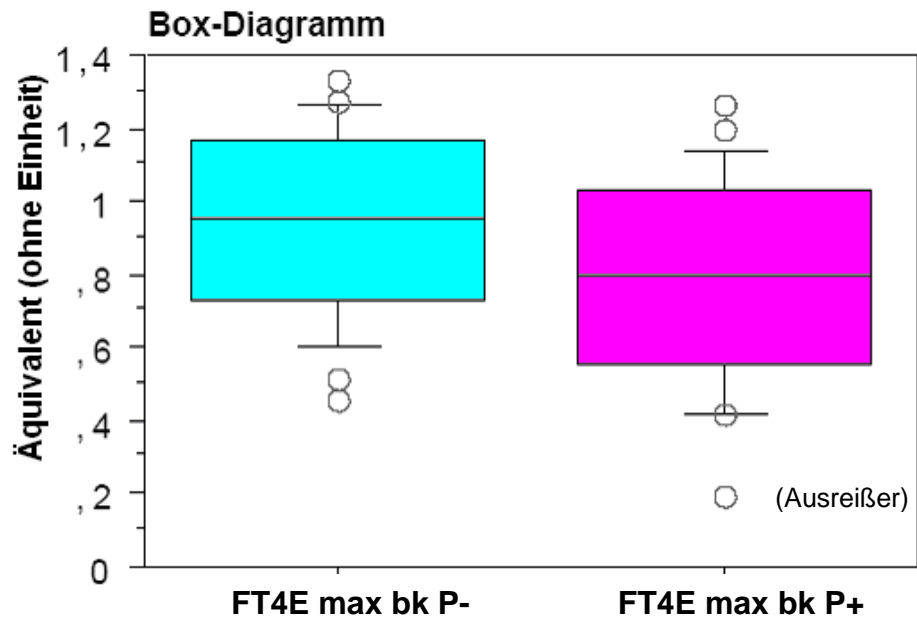
**Abb. 25: Darstellung der T4-Maxima der einzelnen Probanden ohne Pantoprazol-Einnahme**

Verwendete Abkürzungen: T4 max bk P- = basiskorrigierte Maximalwerte für T4 (Thyroxin) ohne vorherige Pantoprazol- Einnahme



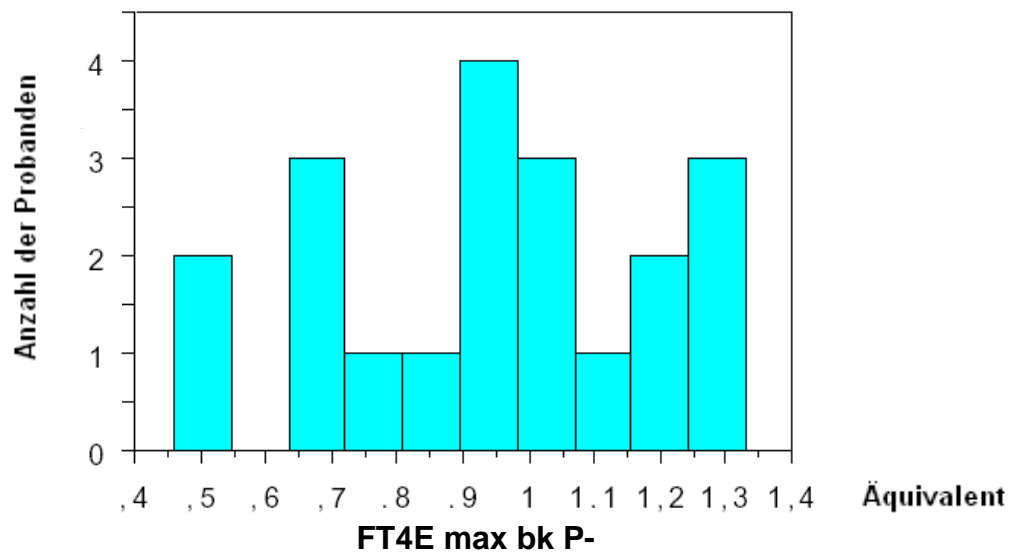
**Abb. 26: Darstellung der T4-Maxima der einzelnen Probanden nach Pantoprazol-Einnahme**

Verwendete Abkürzungen: T4 max bk P+ = basiskorrigierte Maximalwerte für T4 nach vorheriger Pantoprazol- Einnahme



**Abb. 27: Gegenüberstellung der FT4E-Maxima mit und ohne Pantoprazol-Einnahme**

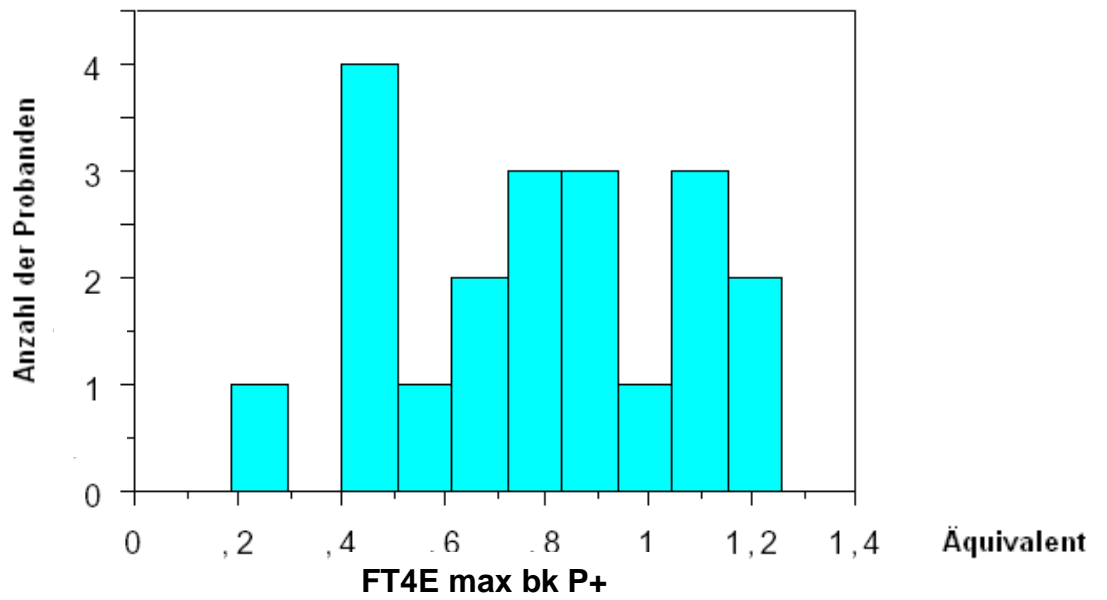
Verwendete Abkürzungen: FT4E max bk P- = basiskorrigierte Maximalwerte für FT4E (freies Thyroxin) ohne vorherige Pantoprazol Einnahme, FT4E max bk P+ = basiskorrigierte Maximalwerte für FT4E nach vorheriger Pantoprazol- Einnahme



**Abb. 28: Darstellung der FT4E-Maxima der einzelnen Probanden ohne Pantoprazol-Einnahme**

Verwendete Abkürzungen: FT4E max bk P- = basiskorrigierte Maximalwerte für FT4E (freies Thyroxin) ohne vorherige Pantoprazol Einnahme





**Abb. 29: Darstellung der FT4E-Maxima der einzelnen Probanden nach Pantoprazol-Einnahme**

Verwendete Abkürzungen: FT4E max bk P+ = basiskorrigierte Maximalwerte für FT4E nach vorheriger Pantoprazol- Einnahme

Eine Übersicht über die relative Differenz der wichtigsten erhaltenen Parameter vor und nach Pantoprazol Einnahme, sowie den Alpha-Fehler  $\alpha$  gibt Tabelle 2:

**Tab. 2: Wirkung von Pantoprazol auf ausgewählte Parameter der untersuchten Hormone**

	Werte ohne PPI <sup>7</sup> Medikation	Werte nach PPI <sup>7</sup> Medikation	Relative Differenz	p
Gastrin (pg/ml)	50,1 +/- 5,9 <sup>8</sup>	70,8 +/- 10,9 <sup>8</sup>	+41,3%	0,001 <sup>9</sup>
AUC <sup>1</sup> TSH <sup>2</sup> (mU x sec/l)	-39360,8 +/- 6811,0 <sup>8</sup>	-37422,2 +/- 5440,0 <sup>8</sup>	+4,9%	0,65 <sup>10</sup>
AUC <sup>1</sup> T4 <sup>3</sup> (mmol x sec/l)	1,09 +/- 0,06 <sup>8</sup>	0,96 +/- 0,10 <sup>8</sup>	-12,4%	0,60 <sup>10</sup>
AUC <sup>1</sup> FT4E <sup>4</sup> (sec)	28829,9 +/- 1252,0 <sup>8</sup>	25944,1 +/- 1791,0 <sup>8</sup>	-10,0%	0,09 <sup>10</sup>
Minimum TSH <sup>2</sup> (mU/l) <sup>5</sup>	1,599 +/- 0,228 <sup>8</sup>	1,496 +/- 0,791 <sup>8</sup>	-6,4%	0,47 <sup>10</sup>
Maximum T4 <sup>3</sup> (nmol/l) <sup>6</sup>	35,01 +/- 2,44 <sup>8</sup>	27,80 +/- 2,70 <sup>8</sup>	-20,6%	0,02 <sup>10,11</sup>
Maximum FT4E <sup>4,6</sup>	0,94 +/- 0,06 <sup>8</sup>	0,78 +/- 0,06 <sup>8</sup>	-17,0%	0,01 <sup>10,11</sup>

1 AUC: Basiskorrigierte area under the Kurve

2 TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon

3 T4: Thyroxin

4 FT4E: freies Thyroxin Äquivalent

5 Basiskorrigierte minimale Aktivität ([minc]=[basis]-[min])

6 Basiskorrigierte Spitzenkonzentration ([maxc]=[max]-[basiswert])

7 Protonenpumpeninhibitor

8 Mittelwert +/- (Standardabweichung : Mittelwert)

9 t-test für verbundene Wertepaare

10 Wilcoxon Test für Wertepaare

11 nicht signifikant nach Bonferroni- oder Sidak-Korrektur

## 4. Diskussion

### **4.1 Bioverfügbarkeit von oral zugeführten Thyroxin-Präparaten**

#### **4.1.1 Einfluss verschiedener Antacida und Nahrungsmittelbestandteile auf die Resorption von oral zugeführtem Thyroxin**

Patienten, die auf eine Substitution von Thyroxin angewiesen sind, wird meist empfohlen, die Tablette morgens auf nüchternen Magen einzunehmen. Es existieren zahlreiche Studien, die belegen, dass die Resorption von oral zugeführtem Thyroxin von verschiedensten anderen Stoffen beeinträchtigt wird.

So berichten Liel und Mitarbeiter von einer signifikanten Abnahme der Bioverfügbarkeit von T<sub>4</sub> bei gleichzeitiger ballaststoffreicher Ernährung, was an Relevanz gewinnt, da bei den in Industrienationen so häufig vorkommenden Erkrankungen wie chronische Obstipation, Reizdarmsyndrom und Divertikulose im allgemeinen eine ballaststoffreiche Ernährung empfohlen wird (Liel, 1996).

Da viele Menschen auch freiverkäufliche Vitamintabletten zu sich nehmen, die mit den unterschiedlichsten Mineralstoffen und Spurenelementen angereichert sind, gilt es weitere, möglicherweise relevante Wechselwirkungen einiger Inhaltsstoffe mit Thyroxin zu beachten, wie die mit Eisensulfat und Calciumcarbonat.

Eine Studie, in der zwanzig Patienten auf die Möglichkeit eines vermindert verfügbaren Spiegels oral supplementierten Thyroxins unter zusätzlicher Calciumcarbonateinnahme untersucht wurden, kam zu dem Ergebnis, dass FT<sub>4</sub> von durchschnittlich 17 pmol /L vor zusätzlicher Calciumcarbonatgabe auf durchschnittlich 15 pmol /L nach dreimonatiger Calciumcarbonattherapie sank und TSH von durchschnittlich 1,6 mIU/L auf 2,7 mIU/L anstieg (Singh, 2000).

Eine weitere Studie untersuchte, ob die Bioverfügbarkeit von T<sub>4</sub> in Kombination mit Eisensulfat reduziert wird, da die Molekülstruktur von Thyroxin es wahrscheinlich erscheinen ließ, dass Thyroxin mit Eisenionen einen schwerlöslichen Komplex bilden würde. Die in-vitro Ergebnisse bestätigten dies, in vivo stieg der TSH-Spiegel im Durchschnitt bei 14 Probanden von 1,6 +/- 0,4 auf 5,4 +/- 2,8 mU/L an, fT<sub>4</sub> fiel nicht signifikant ab, jedoch verstärkten sich bei 9 Patienten die Symptome ihrer Hypothyreose. Die Autoren empfehlen daher eine zeitlich getrennte Einnahme von Thyroxin und Eisenpräparaten (Campbell, 1992).

Weiterhin existieren mehrere Untersuchungen, die Medikamenteninteraktionen zwischen Thyroxin und Antacida untersuchen. Sie scheinen die Hypothese der Notwendigkeit eines genügend sauren Milieus im Magen zur Resorption von Thyroxin zu unterstützen.

Liel und Sperber dokumentierten einen Fall, in dem bei einem hypothyreoten Patienten, der unter langfristig gut eingestellter Levothyroxin Gabe euthyreot war, das Serum-TSH anstieg, nachdem er begonnen hatte das Antacidum Aluminiumhydroxid einzunehmen (Sperber u. Liel, 1992). Eine daraufhin durchgeführte Studie, bei der fünf hypothyreoten Patienten zusätzlich zu ihrer bereits vordem genommenen Thyroxin-Erhaltungsdosis täglich 2,256 mg Aluminiumhydroxid über zwei bis vier Wochen einnahmen, zeigte bei allen Patienten einen signifikanten Anstieg des Serum-TSH von durchschnittlich 2,62 auf 7,19 mU/L. In-vitro Experimente belegten eine unspezifische Adsorption von Thyroxin an Aluminiumhydroxid (Liel u. Sperber, 1994).

Für die Tatsache, dass vor allem die Adsorption des Thyroxin zu einer Verminderung seiner Bioverfügbarkeit führt und nicht die Erhöhung des intragastralen pH-Werts, spricht auch die Tatsache, dass unter Comedikation von Thyroxin und Sucralfat eine Abnahme der Thyroxinresorption beobachtet wurde. Eine in-vivo Studie, in deren Rahmen fünf gesunde Probanden 1000 µg L-Thyroxin einnahmen, einmal zusammen mit 1g Sucralfat und einmal ohne, zeigte einen Abfall der durchschnittlichen maximalen T<sub>4</sub> Absorption von 796mg auf 225µg (Sherman, 1994). Eine In-vitro Studie mit Sucralfat und radioaktiv markiertem Thyroxin bestätigte die hohe Bindungskapazität von Sucralfat

mit Levothyroxin (Havrankova,1992). Sucralfat verfügt über zahlreiche Aluminiumhydroxid-Gruppen, senkt jedoch nicht die Säurekonzentration im Magensaft (Lüllmann u. Mohr, 2001).

#### **4.1.2 Einfluss verschiedener Thyroxin- Präparate und Darreichungsformen auf die Bioverfügbarkeit von Levothyroxin**

Das hohe Interesse an einer genauen Bestimmung der Bioverfügbarkeit Levothyroxin-haltiger Medikamente liegt in der engen therapeutischen Breite des Wirkstoffs begründet. Bereits eine Schwankung von 15–20% der effektiven therapeutischen Dosis bewirken eine Veränderung des TSH-Niveaus im Serum (Klein, 2003). Damit verbunden sind gesundheitliche Risiken, wie z.B. die einer dreifach erhöhten Inzidenz von Vorhofflimmern bei älteren Menschen mit einem erniedrigten TSH Spiegel (Sawin, 1994). Mehrere Studien haben untersucht, ob unterschiedliche Levothyroxin-Präparate verschiedener Hersteller sich bezüglich ihrer Resorptionsparameter gleich verhalten, da in mehreren Fällen bei Patienten Entgleisungen ihrer Schilddrüsenhormonwerte beobachtet wurden, nachdem sie – unter Beibehaltung der Dosierung - die Marke des Medikaments gewechselt hatten. Berg und Mayor untersuchten dreißig gesunde Probandinnen, denen sie eine einmalige Dosis von 600 µg LT4 entweder als Synthroid® oder Levoxine® gaben. Die AUC ergab eine Differenz von 20,9% und die maximale Serumkonzentration  $C_{max}$  von T4 eine Differenz von 20,5% (Berg u. Mayor, 1993). In einer weiteren Studie von Dong und Mitarbeitern nahmen 22 hypothyreote Patientinnen vier verschiedene LT4-Präparate ein, davon ebenfalls Synthroid® und Levoxine®, sowie zwei Generika. Bei dieser Studie war ebenfalls ein Unterschied im Konzentrationsanstieg und der maximal erreichten Konzentration feststellbar, allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (Dong, 1997). Eine in Deutschland durchgeführte Studie mit sechzig gesunden Probanden, die über zwei Wochen täglich 100 µg entweder L-Thyroxin Henning® oder Eferox® einnahmen, zeigte eine signifikant höhere Bioverfügbarkeit von L-Thyroxin Henning® gegenüber

Eferox®. Die Autoren rieten von Präparatewechseln ohne engmaschige Blutkontrollen ab (Krehan, 2002).

Als weiteren Einflussfaktor auf die Bioverfügbarkeit von L-Thyroxin postuliert Yamamoto die Darreichungsform des Medikaments. Sie berichtet von drei Patienten, die nach Einnahme von jeweils entweder 125 µg, 150 µg oder 200 µg L-Thyroxin einen nur mangelhaften Anstieg des Serum-T4, bzw. persistierend erhöhte TSH-Werte aufwiesen, nach Verabreichung der gleichen T4-Dosis in Pulverform normale SD-Hormonwerte erreichten. Unterschiedlich schnelle Auflösungsgeschwindigkeiten verschiedener Thyroxin Tabletten in Kombination mit der interindividuell variablen Darmmotilität könnten so die Tablette die Hauptresorptionsareale des Dünndarms passieren lassen, bevor sie genügend gelöst sei, um eine ausreichende Resorption zu gewährleisten (Yamamoto, 2003).

## **4.2 Einfluss einer Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren auf die Resorption verschiedener Nahrungsmittelbestandteile**

Es wurden mehrere Studien durchgeführt, die das Ziel hatten den Einfluss einer PPI-Therapie auf die Resorption bestimmter Nahrungsmittel- und Medikamentenbestandteile zu untersuchen: Unter Omeprazol-Einnahme bei gesunden Probanden gab es keine signifikanten Ergebnisse bezüglich einer Malabsorption von Kohlenhydraten oder Fetten, wohl aber eine Resorptionsminderung von Proteinen, wenn auch nicht so gravierend, dass es zu einer Protein-Mangelernährung unter PPI-Therapie kommen würde (Evenepoel, 2001).

Bezüglich der Resorption von Mineralstoffen und Spurenelementen unter PPI- Therapie wurden widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf Calcium gefunden. Eine 1995 durchgeführte Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine kurzzeitige Omeprazol-Therapie keinen Effekt auf die Resorption von Calcium, Phosphat, Magnesium und Zink hat (Serfaty-Lacrosniere, 1995), wohingegen eine andere Studie eine mögliche Malabsorption von Calcium

unter PPI-Therapie bei älteren Frauen im Hinblick auf eine mögliche Verstärkung einer Osteoporose untersuchte und zu dem Ergebnis kam, dass die Resorption von Calcium unter Omeprazol-Therapie signifikant vermindert wird (O'Connell, 2005).

Da Magensäure eine entscheidende Rolle bei der Aufspaltung des Protein-gebundenen Vitamin B12 spielt, wurden mehrere Studien durchgeführt, um eine mögliche Malabsorption zu untersuchen. Eine Studie mit gesunden Probanden untersuchte den Abfall von Vit. B12 unter zweiwöchiger Einnahme von täglich 20 mg, bzw. 40 mg Omeprazol. In beiden Fällen wurde mittels Schilling-Test eine signifikante Reduktion der Vit. B12 Aufnahme beobachtet und ein genaues Monitoring des Cobalamin-Spiegels unter Langzeittherapie mit PPI empfohlen (Marcuard, 1994).

Eine weitere Studie mit 34 Patienten mit Refluxösophagitis und Therapie mit Omeprazol belegte einen konstanten Vit. B12 Spiegel während der ersten drei Jahre der PPI Medikation, unter weiter andauernder Therapie jedoch einen milden, aber signifikanten Abfall (Koop, 1992).

Es gibt jedoch auch Autoren, die bei 25 Patienten, die im Durchschnitt 56 Monate mit Omeprazol behandelt wurden, zwar eine Resorptionsminderung von Protein-gebundenem Vit. B12 – jedoch keinen Abfall des Vit. B12 Serumspiegels beobachten konnten, was auf die große Speicherkapazität des Körpers für Vit. B12 zurückzuführen sein kann (Schenk, 1996).

### **4.3 Kritische Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse**

Unsere Ergebnisse sprechen nicht dafür, dass der saure Magensaft einen entscheidenden Faktor für die Resorption einer einmaligen Levothyroxin-Darreichung darstellt. Die Einnahme des PPI Pantoprazol führte erwartungsgemäß zu einem signifikanten Anstieg des Gastrinspiegels um 41,3%, was eine Bestätigung der angestrebten Anhebung des pH Milieus im Magen darstellt. Somit konnte auch die Compliance der Probanden einer objektivierbaren Prüfung unterzogen werden. Unsere Ergebnisse

zeigen jedoch, dass die einwöchige Einnahme von Pantoprazol die Resorptionskinetik von Levothyroxin über zehn Stunden nicht signifikant geändert hat. Die gewonnenen Daten beziehen sich auf gesunde euthyreote Probanden und nicht auf hypothyreote Patienten, jedoch wird davon ausgegangen, dass die gastrointestinale Resorption von Levothyroxin nicht vom thyroidalen Status abhängig ist (Read, 1970; Mandel, 1993).

Die Aussagekraft unserer erhaltenen Daten wird jedoch insofern limitiert, als die Resorptionskinetik von T<sub>4</sub> dosisabhängig ist. Die im Studienprotokoll festgelegte Dosis von 4 µg L-Thyroxin pro Kilogramm Körpergewicht ist relativ hoch. Im Gegensatz zur früheren Annahme, dass die peripheren SD-Hormone durch Diffusion in die Zellen der Zielorgane gelangen, belegen heutige Studien die Existenz eines energieabhängigen und Sättigungsmechanismen unterworfenen Plasmamembran-Transportersystems, an dem mindestens 10 Carrier-Proteine beteiligt sind (Friesema, 2005). Die Resorption des zugeführten Thyroxins verhält sich somit nicht linear zur aufgenommenen Menge. Im gesättigten Bereich des Transportsystems ist die Resorptionskinetik von Thyroxin somit eventuell weniger beeinflussbar von äußeren Faktoren, was die Aussagekraft unserer Studie in Teilen limitiert (Hays, 1988; Hennemann, 2001; Krenning, 1988).

Ein weiterer limitierender Faktor ist die relativ kurze Beobachtungszeit der Resorptionskinetik – im Falle dieser Studie 10 Stunden – gemessen an der langen Zeit, die bei der Einstellung einer Substitution mit Thyroxin normalerweise benötigt wird, um ein stabiles Gleichgewicht zu erreichen. Sowohl T<sub>3</sub>, als auch T<sub>4</sub> werden in der Leber konjugiert, mit dem Gallensaft in den Darm ausgeschieden und zum Teil reabsorbiert (Shakir, 1993). Inwiefern sich eine Therapie mit PPIs langfristig auf den Metabolismus von Thyroxin, zum Beispiel durch Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs, auswirkt, kann mit dieser Studie nicht abschließend beantwortet werden.



## **4.4 Rolle inflammatorischer Prozesse auf die Thyroxin-Resorption**

Im Gegensatz zu früheren Studien, die zum Teil die enormen Schwankungsbreiten in der Bioverfügbarkeit von Levothyroxin feststellen und die Abhängigkeit der Resorption von zahlreichen Einflussfaktoren belegen, zeigt unsere Studie einen überraschend geringen Einfluss der Magensäure auf die Resorption von Levothyroxin. Dies muss allerdings im Kontext einer aktuellen Studie gesehen werden, in der ein Kollektiv von 248 Patienten mit Knotenstrumen untersucht wurde (Centanni, 2006). 113 dieser Patienten wiesen zusätzlich eine Typ A oder B Gastritis auf. Ergebnis der Studie ist ein 22 - 34 % höherer Thyroxin-Bedarf bei Patienten, die zusätzlich an einer Gastritis litten, um den TSH-Spiegel in einem Intervall von 0,05 – 0,2 mU/L zu halten. Weiterhin wurden prospektiv 10 Patienten mit hypothyreoter Knotenstruma und gastro-ösophagealem Reflux vor und nach Omeprazol-Therapie auf Schwankungen des TSH-Spiegels bei gleich bleibender T4-Dosis untersucht. Auch diese Patienten benötigten eine Erhöhung der T4-Dosis um fast 40%, um den TSH-Spiegel im festgesetzten Intervall zu halten. Die Autoren schließen aus der Tatsache, dass all diese Patienten mit beeinträchtigter Sekretion von Magensäure eine erhöhte T4-Erhaltungsdosis benötigten, dass die Resorption von oral zugeführtem Thyroxin von einer genügenden Sekretion von Magensäure abhängig sei und widersprechen somit vordergründig den Ergebnissen unserer Studie.

Allerdings weisen alle Patienten, die an der Studie von Centanni teilnahmen, Entzündungen des oberen Magen-Darmtrakts auf, was schon per se zu einer Malabsorption von Thyroxin führen kann (Hays, 1988). Mehrere Publikationen berichten von einer beeinträchtigten Thyroxin-Resorption bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen wie Zöliakie (Jiskra, 2003) oder Giardiasis (Seppel, 1996). Es ist somit nicht unterscheidbar, ob die Reduktion der Magensäure oder die Inflammation an sich die Resorption von Thyroxin beeinträchtigen. Der scheinbare Unterschied zwischen der Studie von Centanni und Mitarbeitern und unserer Studie könnte sich daher in diesem Lichte auflösen.

Da Protonenpumpeninhibitoren zu den potentesten Reduktoren der Magensäure gehören und bei keinem der teilnehmenden Probanden zu einer signifikanten Malabsorption von oral eingenommenem Thyroxin geführt haben, nehmen wir an, dass die anderweitig beobachtete Malabsorption von Thyroxin unter Comedikation mit Antacida oder bei Patienten mit gastro-intestinalen Entzündungen am ehesten auf unspezifische Adsorptionseffekte oder inflammationsbedingte Resorptionsbarrieren im Gastrointestinaltrakt zurückzuführen sein könnte. Da die Erhöhung des intragastralen pH-Werts allein nicht genügt, um zumindest kurzfristig eine Malabsorption von L-Thyroxin herbeizuführen, ist die Notwendigkeit eines bestimmten pH-Werts im Magen für die ungestörte Resorption von Thyroxin fraglich. Eine bedeutende Medikamenten-Interaktion von Protonenpumpeninhibitoren und Thyroxin ist somit eher unwahrscheinlich. Weitere Studien sind aber erforderlich, um längerfristige Einflüsse des gastralen pH-Wertes einerseits und gastro-intestinalen Inflamationsprozessen andererseits auf die Resorption von Schilddrüsenhormonen zu identifizieren.

## 5. Zusammenfassung

Interaktionen zwischen verschiedenen Medikamenten gewinnen vor dem Hintergrund einer praktizierten Polypharmazie zunehmend an Bedeutung und verdienen daher besondere Aufmerksamkeit, wenn es sich um so häufig verordnete Medikamente wie Levothyroxin und Protonenpumpeninhibitoren handelt, insbesondere wenn sie – wie im Falle von Schilddrüsenhormonen – eine sehr geringe therapeutische Breite aufweisen und das Therapiemonitoring hohe Kosten verursacht. Berichte über eine beobachtete Malabsorption von Thyroxin bei gleichzeitiger Einnahme von Antacida ließen eine Abhängigkeit der Thyroxin-Resorption von einem ausreichend sauren Milieu im Magen vermuten.

Wir untersuchten die Resorptionskinetik von oral verabreichtem Levothyroxin anhand von in kurzen Intervallen abgenommenen Blutproben bei 20 gesunden Probanden in einer Cross-Over-Studie, die bei einer von zwei zehnstündigen Verlaufsmessungen mit dem Protonenpumpeninhibitor Pantoprazol vorbehandelt wurden und bei der anderen nicht.

Die zeitgleiche Auswertung aller gesammelten Proben zeigte keine signifikante Differenz in der Resorptionskinetik von T<sub>4</sub> (Thyroxin) oder signifikante Veränderung anderer Parameter des Schilddrüsen-Hormonhaushalts wie TSH (Thyroidea-stimulierendes Hormon) und fT<sub>4</sub>E (free thyroxine equivalent).

Eine bedeutende Interaktion von Thyroxin und kurzzeitig angewendeten Protonenpumpeninhibitoren ist daher unwahrscheinlich. Die alleinige Erhöhung des intragastralen pH-Werts scheint nach den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie daher nicht zu einer relevanten Malabsorption von oral zugeführtem Thyroxin zu führen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Azizi F, Belur R, Albano J: Malabsorption of thyroid hormones after jejunoileal bypass for obesity. *Ann Intern Med* 90: 941-942 (1979)
2. Bätge B, Renz-Polster H: Schilddrüse. In: Renz-Polster H, Braun J: Basislehrbuch – Innere Medizin. Urban & Fischer, München, Jena, 2. Auflage, S. 703 (2001)
3. Benck U, Seibel MJ: Schilddrüse und Knochen. In: Seibel MJ, Weinheimer B, Ziegler R (Hrsg.): Schilddrüse 1999, Henning Symposium - Die Schilddrüse und ihre Beziehung zum Organismus. de Gruyter, Berlin, New York, S. 254-266 (2000)
4. Berg JA, Mayor GH: A study in normal human volunteers to compare the rate and extent of levothyroxine absorption from Synthroid and Levoxine. *J Clin Pharmacol* 32: 1135-1140 (1992)
5. Blondeau JP, Osty J, Francon J: Characterization of the thyroid hormone transport system of isolated hepatocytes. *J Biol Chem* 263: 2685-2692 (1988)
6. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC: Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie. *Dtsch Med Wochenschr* 106: 1338-1340 (1981)
7. Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC: Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 117:1010-1012 (1992)
8. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 160: 526-534 (2000)

9. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, Annibale B: Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 354: 1787-1795 (2006)
10. Christensen HN, Hess B, Riggs TR: Concentration of taurine, beta-alanine, and triiodothyronine by ascites carcinoma cells. *Cancer Res* 14: 124-127 (1954)
11. Danzi S, Klein I: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva endocrinol* 29: 139-150 (2004)
12. Diekman MJ, Anghelescu N, Endert E, Bakker O, Wiersinga WM: Changes in plasma low-density lipoprotein (LDL)- and high-density lipoprotein cholesterol in hypo- and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphisms in LDL receptor or cholesterol ester transfer protein genes. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1857-1862 (2000)
13. DiStefano JJ 3rd, Nguyen TT, Yen YM: Sites and patterns of absorption of 3,5,3'-triiodothyronine and thyroxine along rat small and large intestines. *Endocrinology* 131: 275-280 (1992)
14. Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG, Gee L, White JR, Bubp JL, Greenspan FS: Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *J Am Med Assoc* 277: 1205-1213 (1997)
15. Evenepoel P: Alteration in digestion and absorption of nutrients during profound acid suppression. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 15: 539-551 (2001)
16. Friesema EC, Docter R, Moerings EP, Verrey F, Krenning EP, Hennemann G, Visser TJ: Thyroid hormone transport by the

- heterodimeric human system L amino acid transporter. *Endocrinology* 142: 4339-4348 (2001)
17. Friesema EC, Jansen J, Visser TJ: Thyroid hormone transporters. *Biochem Soc Trans* 33: 228-232 (2005)
  18. Fujiwara K, Adachi H, Nishio T, Unno M, Tokui T, Okabe M, Onogawa T, Suzuki T, Asano N, Tanemoto M, Seki M, Shiiba K, Suzuki M, Kondo Y, Nunoki K, Shimosegawa T, Iinuma K, Ito S, Matsuno S, Abe T: Identification of thyroid hormone transporters in humans: different molecules are involved in a tissue-specific manner. *Endocrinology* 142: 2005-2012 (2001)
  19. Gärtner R: Regulation der Schilddrüsenfunktion und des -wachstums. In: Roland Gärtner (Hrsg.): Schilddrüsenerkrankungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 68-78, (2003)
  20. Grobe Th, Dörning H: Gesundheitsreport 2007 – Veröffentlichungen zum Betrieblichen Gesundheitsmanagement der TK, Band 13. Techniker Krankenkasse Hamburg (Hrsg.), S. 113 (2007)
  21. Havrankova J, Lahaie R: Levothyroxine binding by sucralfate. *Ann Intern Med* 117: 445-446 (1992)
  22. Hays MT: Thyroid hormone and the gut. *Endocr Res* 14: 203-224 (1988)
  23. Hays MT: Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid* 1: 241-248 (1991)
  24. Hennemann G, Everts ME, de Jong M, Lim CF, Krenning EP, Docter R: The significance of plasma membrane transport in the bioavailability of thyroid hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48: 1-8 (1998)

25. Hennemann G, Docter R, Friesema EC, de Jong M, Krenning EP, Visser TJ: Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev* 22: 451-476 (2001)
26. Hintze G: Iodmangelstruma / Knotenstruma. In: Roland Gärtner (Hrsg.): Schilddrüsenerkrankungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S.159-164 (2003)
27. Hogness JR, Lee ND, Berg MK, Williams RH: The concentration and binding of thyroxine and triiodothyronine by rat diaphragm. *J Clin Invest* 36: 803-809 (1957)
28. Janssen O E: Schilddrüsenhormonwirkung. In: Roland Gärtner (Hrsg.): Schilddrüsenerkrankungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 52-67 (2003)
29. Jiskra J, Limanova Z, Vanickova Z, Kocna P: IgA and IgG antigliadin, IgA anti-tissue transglutaminase and antiendomysial antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases and their relationship to thyroidal replacement therapy. *Physiol Res* 52: 79-88 (2003)
30. Kahaly GJ: Schilddrüse und Herz In: Seibel MJ, Weinheimer B, Ziegler R (Hrsg.): Schilddrüse 1999, Henning Symposium - Die Schilddrüse und ihre Beziehung zum Organismus. de Gruyter, Berlin, New York, S. 293-295 (2000)
31. Klein I, Danzi S: Evaluation of the therapeutic efficacy of different levothyroxine preparations in the treatment of human thyroid disease. *Thyroid* 13: 1127-1132 (2003)
32. Klein J: The Immune System as a Regulator of Thyroid Hormone Activity. *Exp Biol Med (Maywood)* 231: 229-236 (2006)

33. Köhrle J, Schmutzler C: Iodstoffwechsel, Schilddrüsenhormonsynthese und -sekretion. In: Roland Gärtner (Hrsg.): Schilddrüsenerkrankungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 16-51 (2003)
34. Koop H, Bachem MG: Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol* 14: 288-292 (1992)
35. Krehan A, Dittmar M, Hoppen A, Lichtwald K, Kahaly G: Randomisierte, doppelblinde Crossover-Studie zur Bioverfügbarkeit von Levothyroxin. *Med Klin* 97: 522-527 (2002)
36. Krenning EP, Docter R, Visser TJ, Hennemann G: The significance of plasma membrane transport of iodothyronines in the regulation of thyroid hormone bioavailability. *Acta Med Austriaca* 15 Suppl 1: 15-17 (1988)
37. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH: Potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 14: 651-668 (2000)
38. Liel Y, Harman-Boehm I, Shany S: Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 857-858 (1996)
39. Liel Y, Sperber A, Shany S: Nonspecific Intestinal Adsorption of Levothyroxine by Aluminium Hydroxide. *Am J Med* 97: 363-365 (1994)
40. Lüllmann H, Mohr K: Pharmaka gegen peptische Ulcera. In: Lüllmann H, Mohr K. (Hrsg): Taschenatlas der Pharmakologie, Georg Thieme, Stuttgart, 4. Auflage, S. 170 –173 (2001)
41. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR: Levothyroxine Therapy in Patients with Thyroid Disease. *Ann Intern Med* 119: 492-502 (1993)



42. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG: Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med* 120: 211-215 (1994)
43. Melchert H-U, Görsch B, Thierfelder W: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den nationalen Gesundheitssurveys, Robert Koch-Institut Berlin, 2001
44. Melle U, Layer P: Schilddrüse und Gastrointestinaltrakt. In: Seibel MJ, Weinheimer B, Ziegler R (Hrsg.): Schilddrüse 1999, Henning Symposium - Die Schilddrüse und ihre Beziehung zum Organismus. de Gruyter, Berlin, New York, S. 242-253 (2000)
45. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ: Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 118: 778-781 (2005)
46. Pizzagalli F, Hagenbuch B, Stieger B, Klenk U, Folkers G, Meier PJ: Identification of a novel human organic anion transporting polypeptide as a high affinity thyroxine transporter. *Mol Endocrinol* 16: 2283-2296 (2002)
47. Pongratz D E, Späth M: Schilddrüse und Muskulatur. In: Seibel MJ, Weinheimer B, Ziegler R (Hrsg.): Schilddrüse 1999, Henning Symposium - Die Schilddrüse und ihre Beziehung zum Organismus. de Gruyter, Berlin, New York , S. 282-291 (2000)
48. Read DG, Hays MT, Hershman JM: Absorption of oral thyroxine in hypothyroid and normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 30: 798-799 (1970)

49. Saltzman JR, Kowdley KV, Pedrosa MC, Sepe T, Golner B, Perrone G, Russell RM: Bacterial overgrowth without clinical malabsorption in elderly hypochlorhydric subjects. *Gastroenterology* 106: 615-623 (1994)
50. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB: Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 331: 1249-1252 (1994)
51. Sawin CT: Hypothyroidism. *Med Clin North Am* 69: 989-1004 (1985)
52. Schenk BE, Festen HP, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG: Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. *Aliment Pharmacol Ther* 10: 541-545 (1996)
53. Seppel T, Rose F, Schlaghecke R: Chronic intestinal giardiasis with isolated levothyroxine malabsorption as reason for severe hypothyroidism--implications for localization of thyroid hormone absorption in the gut. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104:180-182 (1996)
54. Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Voytko D, Saltzman JR, Pedrosa M, Sepe TE, Russell RR: Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *J Am Coll Nutr* 14: 364-368 (1995)
55. Shakir KM, Michaels RD, Hays JH, Potter BB: The use of bile acid sequestrants to lower serum thyroid hormones in iatrogenic hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 118: 112-113 (1993)
56. Sherman SI, Tielens ET, Ladenson PW: Sucralfate causes malabsorption of L-thyroxine. *Am J Med* 96: 531-535 (1994)

57. Singh N, Singh PN, Hershman JM: Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *J Am Med Assoc* 283: 2822-2824 (2000)
58. Sperber A, Liel Y: Evidence for interference with the intestinal absorption of levothyroxine sodium by aluminium hydroxide. *Arch Intern Med* 152: 183-184 (1992)
59. Stone E, Leiter LA, Lambert JR, Silverberg JD, Jeejeebhoy KN, Burrow GN: L-thyroxine absorption in patients with short bowel. *J Clin Endocrinol Metab* 59: 139-141 (1984)
60. Taurog A: Hormone Synthesis and Secretion. In: Braverman L, Utiger R (Hrsg.): Werner and Ingbar's The Thyroid. Lipincott-Raven, Philadelphia, New York, 7. Auflage, S. 47-81 (1996)
61. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, Saraga E, Bille J, Gyr K, Duroux P, Nicolet M, Pignatelli B, Blum AL, Gonvers JJ, Fried M: Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut* 39: 54-59 (1996)
62. Wartofsky L: Levothyroxine: therapeutic use and regulatory issues related to bioequivalenz. *Expert Opin Pharmacother* 3: 727-732 (2002)
63. Whybrow P: Behavioral and psychiatric aspects of hypothyroidism. In: Braverman L, Utiger R (Hrsg.): Werner and Ingbar's The Thyroid. Lipincott-Raven, Philadelphia, New York, 7. Auflage, S. 866-870 (1996)
64. Yamamoto T: Tablet formulation of levothyroxine is absorbed less well than powdered levothyroxine. *Thyroid* 13: 1177-1181 (2003)
65. Yan Z, Hinkle PM: Saturable, stereospecific transport of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and L-thyroxine into GH4C1 pituitary cells. *J Biol Chem* 268: 20179-20184 (1993)



4. Eventuelle Beschwerden:

- .....
- .....

5. Einflußgrößen

- Jodhaltige Kontrastmittel (Angiographie)
- Jodhaltige Zahnpasta
- Jodpinselungen (OP)
- Schwangerschaft
- .....

6. Andere Erkrankungen:

- .....
- .....

**↓ Dieser Abschnitt wird von uns ausgefüllt ↓**

7. Allgemeinbefund

- Puls Rate ..... min<sup>-1</sup>
  - regelmäßig
  - unregelmäßig
- Blutdruck ..... mm HG
- Tremor  keiner  feinschlägig  grobschlägig
- Haut .....

8. Lokalbefund

- Schilddrüse
  - Gesamtvolumen ..... ml ←
    - rechts
      - l<sub>max</sub>: ..... cm
      - b<sub>max</sub>: ..... cm
      - d<sub>max</sub>: ..... cm
    - links
      - l<sub>max</sub>: ..... cm
      - b<sub>max</sub>: ..... cm
      - d<sub>max</sub>: ..... cm
  - Normal
  - Auffälligkeiten:
    - Episternal - substernal
    - vergrößert:
      - rechts
      - medial
    - Knoten:
      - rechts
      - medial
      - beweglich
      - weich
      - derb
    - druckschmerzhaft  Pulsationen
  - Sonstiges .....

## Abbildungs- und Tabellen-Verzeichnis

Abb.1: T4–Regelkreis.....	8
Abb.2: Effekt von Schilddrüsenhormonen auf verschiedene Organsysteme.....	9
Abb.3: Gastrin – Magensäure Regelkreis.....	14
Abb.4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie.....	21
Abb.5: Versuchsprotokoll .....	23
Abb.6: Zeitlicher Verlauf der Blutprobenentnahmen zur Bestimmung der Thyroxin-Resorptionskinetik.....	25
Abb. 7: Darstellung der zur Bestimmung der AUC (= area under the curve) verwendeten Trapezoid-Methode .....	27
Tab. 1: Homogenität der Versuchsgruppen A und B.....	29
Abb. 8: Gastrinspiegel mit und ohne Pantoprazol .....	30
Abb. 9: Plasma-T4-Mittelwerte im zeitlichen Verlauf .....	31
Abb. 10: Gegenüberstellung der integrierten Plasma-T4-Mittelwerte mit und ohne Pantoprazol-Einnahme .....	31
Abb. 11: Darstellung der integrierten Plasma-T4-Werte der einzelnen Probanden ohne Pantoprazol-Einnahme .....	32
Abb.12: Darstellung der integrierten Plasma-T4-Werte der einzelnen Probanden nach Pantoprazol-Einnahme .....	32
Abb. 13: Plasma-FT4E-Mittelwerte im zeitlichen Verlauf.....	33
Abb. 14: Gegenüberstellung der integrierten Plasma-FT4E-Mittelwerte mit und ohne Pantoprazol-Einnahme .....	33
Abb. 15: Darstellung der integrierten Plasma-FT4E-Werte der einzelnen Probanden ohne Pantoprazol-Einnahme .....	34
Abb.16: Darstellung der integrierten Plasma-FT4E-Werte der einzelnen Probanden nach Pantoprazol-Einnahme .....	34
Abb. 17: Plasma-TSH-Mittelwerte im zeitlichen Verlauf .....	35
Abb. 18: Gegenüberstellung der integrierten Plasma-TSH-Mittelwerte mit und ohne Pantoprazol-Einnahme .....	35
Abb. 19: Darstellung der integrierten Plasma-TSH-Werte der einzelnen Probanden ohne Pantoprazol-Einnahme .....	36
Abb. 20: Darstellung der integrierten Plasma-TSH-Werte der einzelnen Probanden nach Pantoprazol-Einnahme .....	36
Abb. 21: Gegenüberstellung der TSH-Minima mit und ohne Pantoprazol- Einnahme.....	37
Abb. 22: Darstellung der TSH-Minima der einzelnen Probanden ohne Pantoprazol-Einnahme .....	37
Abb. 23: Darstellung der TSH-Minima der einzelnen Probanden nach Pantoprazol-Einnahme .....	38
Abb. 24: Gegenüberstellung der T4-Maxima mit und ohne Pantoprazol- Einnahme.....	38
Abb. 25: Darstellung der T4-Maxima der einzelnen Probanden ohne Pantoprazol-Einnahme .....	39
Abb. 26: Darstellung der T4-Maxima der einzelnen Probanden nach Pantoprazol-Einnahme .....	39
Abb. 27: Gegenüberstellung der FT4E-Maxima mit und ohne Pantoprazol- Einnahme.....	40
Abb. 28: Darstellung der FT4E-Maxima der einzelnen Probanden ohne Pantoprazol-Einnahme .....	40

Abb. 29: Darstellung der FT4E-Maxima der einzelnen Probanden nach Pantoprazol-Einnahme .....	41
Tab. 2: Wirkung von Pantoprazol auf ausgewählte Parameter der untersuchten Hormone .....	42

Diese Dissertation war Grundlage einer wissenschaftlichen Publikation in der Zeitschrift *Hormone and Metabolic Research* (Dietrich JW, Gieselbrecht K, Holl RW, Böhm BO: Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. *Horm Metab Res.* 38: 57-59 (2006)) und einer Mitteilung im *New England Journal of Medicine*, Ausgabe September 2006, Band 355, sowie Gegenstand einer Posterpräsentation auf der 181. Tagung der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. im November 2006.



## 8. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Böhm für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Holl für seine Mitarbeit und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Studie.

Weiterhin gilt mein Dank C. Rudtke, M. Fick, R. Sing und S. Schilling für die Auswertung der Blutproben.

Mein ganz besonderer Dank gilt aber Dr. Johannes W. Dietrich für die hervorragende Betreuung meiner Dissertation. Er hatte immer ein offenes Ohr für alle Probleme, seine Antworten auf meine Fragen kamen stets prompt (manchmal auch mitten in der Nacht per e-mail!) und seine aufmunternden Worte gaben der Arbeit immer wieder Auftrieb.

Meinem Mann Olivier danke ich für sein unschätzbares Wissen im Bereich Informatik und Layout-Fragen, beruhigenden Erste Hilfe-Maßnahmen, wenn der PC nicht tat, was ich wollte, und seine moralische Unterstützung.