

Vorhofflimmern und iatrogene Hyperthyreose

Behandlungsindikation, unerwünschte Arzneimittelwirkung,
ethische Aspekte und Goethe

K.-H. Bründel

Atrial Fibrillation and Iatrogenic Hyperthyrosis

Zusammenfassung

Der Artikel schildert den Verlauf einer „lone atrial fibrillation“ bei einem jetzt 49-jährigen Patienten. Besonders herausgearbeitet wird die kardiologische Behandlung (medikamentös und elektrophysiologisch) unter besonderer Berücksichtigung der Therapie mit Amiodaron (Cordarex®), dessen Anwendung zur Amiodaroninduzierten Hyperthyreose führte. Deren schwierige Therapie mündete in der Thyreoidektomie mit nun lebenslanger Hormonersatztherapie von L-Thyroxin.

Schlüsselwörter

Vorhofflimmern · Frequenzkontrolle · Rhythmuskontrolle · Kardioversion · Katheterablation · Amiodaron · Jodgehalt · Wirkung auf die Schilddrüse · Amiodaroninduzierte Hyperthyreose Typ II · Thyreoidektomie · Hormonersatztherapie

Abstract

The article describes the course of “lone atrial fibrillation” in a now 49-years-old man. The main focus is the therapy by cardiologists (pharmacological and electrophysiological) under the aspect of therapy with amiodaron (Cordarex®), because the use lead to an amiodaron induced hyperthyrosis Type II. The therapy of this complication is difficult and lead to thyroidectomy with the consequence of lifelong hormon replacement therapy of L-thyroxine for the patient.

Key words

Atrial fibrillation · frequence control · rhythm control · cardioversion · katheterablation · amiodarone · iodinecontent · effect on thyroid · amiodarone induced hyperthyrosis type II · thyroidectomy · hormone replacement therapy

Fallbeschreibung

Im Alter von 39 Jahren wurde bei dem jetzt 47 Jahre alten Patienten erstmals Vorhofflimmern diagnostiziert. Der verheiratete Maschinenschlosser mit zwei Kindern war damals wegen einer chronisch-eitrigen Bronchitis zur Rehabilitation auf Borkum. Aufgrund beider Erkrankungen wurde er in der Folge dauerhaft arbeitsunfähig geschrieben.

Anderthalb Jahre später stellte sich der Patient in unserer Praxis vor und berichtete über Palpitationen, Luftnot, gelegentliche Schmerzen in der Brust sowie Müdigkeit. Bei der Untersuchung

fanden sich ein unregelmäßiger Pulsschlag und ein in der Lautstärke veränderlicher 1. Herzton sowie irreguläre Jugularvenenpulsationen. Das Elektrokardiogramm zeigte eine absolute Arrhythmie und Vorhofflimmern. Alle Laborwerte (einschließlich des TSH-Spiegels) waren normal. Später wurde durch eine Koronarangiographie eine koronare Herzkrankheit ausgeschlossen. Wir hatten also keinerlei Anhaltspunkt für eine strukturelle Herzerkrankung, lediglich die für den Patienten sehr unangenehme Arrhythmie.

In den nächsten zwei Jahren wurde der Patient einer ganzen Reihe von Kardiologen vorgestellt, die diverse erfolglose Ver-

Institutsangaben

Praxis für Allgemeinmedizin, Gütersloh

Korrespondenzadresse

Dr. med. Klaus-Heinrich Bründel · Facharzt für Allgemeinmedizin · Alte Osnabrücker Str. 20 · 33335 Gütersloh ·
E-mail: k.bruendel@t-online.de

Bibliografie

Z Allg Med 2006; 82: 27–30 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-836889
ISSN 0014-336251

suche der medikamentösen Behandlung unternahmen: Frequenzkontrolle mit Digoxin, Metoprolol, Rhythmuskontrolle mit Betablockern, Flecainil, Amiodaron; außerdem wiederholte Versuche der externen transthorakalen Kardioversion und der internen Kardioversion. Darunter war auch eine kardiologische Universitätsklinik, der es schließlich gelang, mit Hilfe von Amiodaron (Cordarex®) einen stabilen Sinusrhythmus herzustellen.

Wiederum zweieinhalb Jahre später stellten wir eine massive Hyperthyreose fest: FT_3 12,8 pg/ml (Normalwerte: 2,2–4,9 pg/ml), FT_4 49,3 ng/dl (0,9–2,0 ng/dl), TSH < 0,01 μ U/ml (0,27–4,2 μ U/ml). Da alle konservativen Behandlungsversuche fehlschlagen, musste nach zwei Monaten eine Thyreoidektomie durchgeführt werden. Anschließend entwickelte sich eine Hypothyreose, die mit 187 μ g/d L-Thyroxin substituiert wurde. Die letzten Schilddrüsenwerte lagen mit FT_3 2,54 pg/ml, FT_4 1,34 ng/dl, TSH 8,8 μ U/ml im unteren Normbereich; die L-Thyroxin-Dosis wird noch weiter angepasst.

Nach dem notwendigen Absetzen des Amiodaron stellte sich das Vorhofflimmern wieder ein. Nach mehreren Kardioversionen, die nur kurzzeitig Sinusrhythmus erbrachten, gelang dem Herzzentrum Leipzig eine erfolgreiche perkutane katheterinterventionelle Substratmodifikation. Seitdem besteht Sinusrhythmus unter Bisoprolol, Acetyldigoxin, Levothyroxin-Natrium, Rami-pril, Phenoprocoumon (nach INR) und Flecainid. Der Patient hat seine Arbeit wieder aufgenommen, allmählich bessert sich seine Lebensqualität.

Kommentar

Wir haben es hier mit einem klassischen Beispiel dessen zu tun, was man heute nicht mehr „Nebenwirkung“ nennen sollte, sondern präziser unerwünschte Arzneimittelwirkung Typ A, d. h. eine durch die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels bedingte (und damit vorhersehbare), in der Regel dosisabhängige, schädliche Wirkung [1].

Amiodaron ist ein Antiarrhythmikum der Klasse II, das besonders bei therapierefraktären ventrikulären Rhythmusstörungen und zur Konversion und Rezidivprophylaxe des Vorhofflimmerns eingesetzt wird [2]. Seiner ausgezeichneten kardialen Wirkung stehen leider zahlreiche unerwünschte Wirkungen entgegen, die von gastrointestinaler Unverträglichkeit, Bradykardie, verminderter Libido und Müdigkeit über Hepatotoxizität, Hornhautablagerungen, Rhabdomyolyse bis hin zur Lungenfibrose reichen.

Amiodaron ähnelt in seiner Struktur dem Thyroxin (Abb. 1). 100 mg Amiodaron enthalten 37 mg Jod. Die Halbwertszeit beträgt bis 100 Tage, die Dauer der Jodbelastung Monate. Da unser Patient dauerhaft mit 200 mg/d Amiodaron behandelt wurde, wurden ihm pro Tag 74 mg Jod zusätzlich zugeführt, was etwa dem Vierhundertfachen des normalen täglichen Jodbedarfs entspricht [3, 4]. Es ist daher nicht verwunderlich, dass häufig über unerwünschte Wirkungen auf die Schilddrüse berichtet wird.

Zum einen wird durch die Jodüberlastung die Hormonproduktion in der Schilddrüse reduziert (Wolff-Chaikoff-Effekt); außerdem wird die periphere Dejodierung von T4 zu dem eigentlich

wirksamen T3 gehemmt [5]. Eine anfängliche, klinisch und durch Erhöhung des TSH nachweisbare Hypothyreose tritt daher bei etwa 5% der mit Amiodaron behandelten Patienten auf [6]. Sie ist aber in der Regel harmlos und mit L-Thyroxin gut zu behandeln.

Weniger harmlos und weniger leicht zu behandeln ist die durch Amiodaron ausgelöste Hyperthyreose. Man unterscheidet eine Amiodaron-Thyreotoxikose Typ I, bei der ein vorbestehender latenter Morbus Basedow oder eine autonome Knotenstruma durch die massive Jodzufuhr getriggert werden, von einem Typ II ohne solche Vorerkrankungen. Die letztere Form beruht vermutlich auf einer toxisch-entzündlichen Destruktion von Schilddrüsengewebe mit Freisetzung großer Hormonmengen. Die Häufigkeitsangaben für die Amiodaron-induzierte Hyperthyreose schwanken sehr stark (3–20%), was wohl daran liegt, dass diese unerwünschte Arzneimittelwirkung in Jodmangelgebieten wesentlich häufiger auftritt als bei zuvor ausreichender Jodversorgung.

Die Behandlung gestaltet sich häufig schwierig, weil in der Regel eine vitale Indikation für Amiodaron vorliegt und auch nach dessen Absetzen aufgrund der langen Halbwertszeit nicht mit einer schnellen Besserung gerechnet werden kann [2, 7]. Auf der anderen Seite kommt es auch unter fortgesetzter Amiodaronbehandlung zu Spontanremissionen [8]. Therapeutisch kommen neben dem Absetzen des Amiodaron Thyreostatika (bei Typ I) oder Glukokortikoide (bei Typ II) in Betracht [9]. Die zur Fortsetzung der Amiodaronbehandlung manchmal empfohlene Radiojodtherapie [10, 11] stößt bei der Typ-II-Hyperthyreose an eine Grenze, weil die Jodaufnahme reduziert ist. So bleibt nicht selten, wie in unserem Fall, nur die Thyreoidektomie [12].

Die kritische Frage in dem hier dargestellten Fall ist eher die, ob die Indikation für den Einsatz eines derart nebenwirkungsträchtigen Medikaments wirklich gegeben war. Wir stellen nicht in Abrede, dass Amiodaron das derzeit wohl potenteste Mittel ist, um ein chronisches Vorhofflimmern langfristig in Sinusrhythmus zu überführen. Etwa 30–40% der Patienten konvertieren innerhalb von zwei bis vier Wochen oraler Amiodaron-Medikation zum Sinusrhythmus [13]. Zu diskutieren ist, ob eine derartige Kardioversion tatsächlich in jedem Fall notwendig ist.

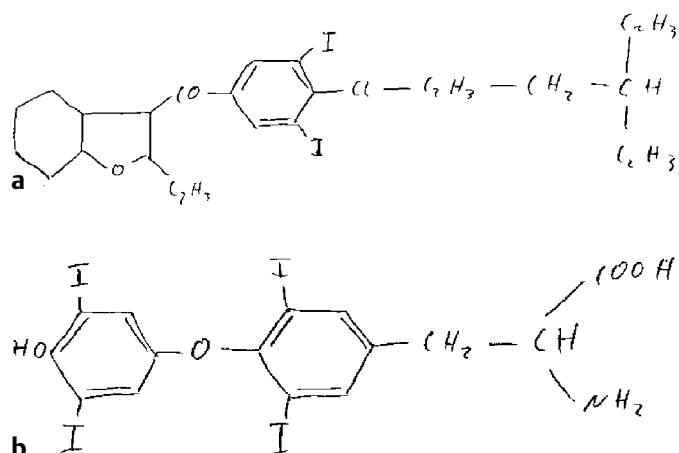


Abb. 1 Strukturformel von (a) Amiodaron und (b) Thyroxin.

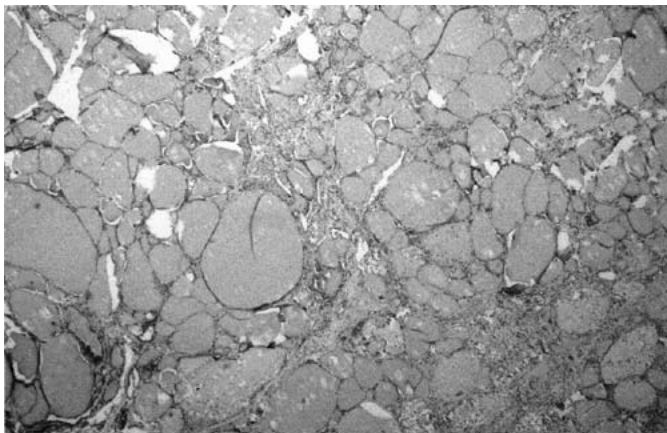


Abb. 2a Amiodaroninduzierte Hyperthyreose (2,5×)
Schilddrüsengewebe aus vorwiegend großen, kolloidreichen Follikeln
Struma diffusa colloides normo-et macro follicularis bds. mit regres-
siven Veränderungen sowie herdförmiger makrophagozytärer Reak-
tion. Kein Anhalt für Malignität.

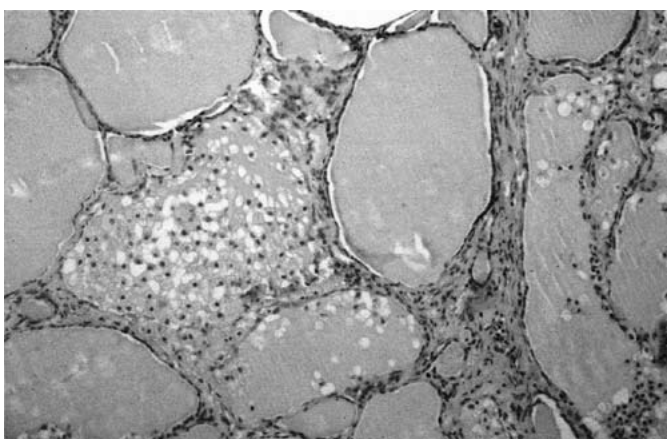


Abb. 2b Amiodaroninduzierte Hyperthyreose (10×)
Kolloidreiche Schilddrüsenfollikel mit Makrophagen.

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Tacharrhythmie, die durch eine unkoordinierte Vorhoffaktivierung gekennzeichnet ist, wodurch die mechanische Vorhoffunktion gestört wird. Elektrophysiologisch spielen Reentry-Mechanismen sowie eine gesteigerte Automatie eine Rolle, nach neuen Untersuchungen aber auch eine atriale Fibrose und Vorhofamyloid, das aus dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP) entsteht und bei Vorhofflimmern signifikant erhöht ist [14]. Vorhofflimmern ist die häufigste Arrhythmieform überhaupt: Die Prävalenz reicht von 0,5% im Alter von 50–59 Jahren bis 9% im Alter von 80–89 Jahren. In Großbritannien haben 3–6% der notfallmäßig stationär aufgenommenen Patienten ein Vorhofflimmern, und etwa 46 000 Fälle werden jährlich neu diagnostiziert [15, 16].

In Fällen wie dem hier vorgestellten, bei denen sich keinerlei strukturelle Ursache des Vorhofflimmerns wie ischämische Herzkrankheit, Hypertonie, Mitralklappenerkrankung, Mitralsenose, rheumatische Herzkrankheit usw. nachweisen lässt, spricht man von „lone atrial fibrillation“ [17]. Auch wenn in diesen Fällen das Herzminutenvolumen durch den hämodynamischen Ausfall des linken Vorhofs um 10–20% reduziert ist, bedeutet das keine bedrohliche Einschränkung der Herzfähigkeit [18, 19]. Aus kardialer Sicht genügt es daher vollkommen, eine

durch vermehrte Überleitungen erhöhte Kammerfrequenz zu senken. Es gibt keinen Beweis dafür, dass eine Überführung in Sinusrhythmus („rhythm control“) hinsichtlich der Mortalität einen Vorteil bietet gegenüber der Begrenzung der Kammerfrequenz („rate control“), etwa durch Beta-Blocker, Kalziumantagonisten oder Digoxin [20]. Einer der großen Vorteile der Rate-Control-Strategie ist die Zuverlässigkeit dieser Medikamente [21] – und ihre im Vergleich zu Antiarrhythmika deutlich geringere Rate unerwünschter Wirkungen!

Zwar können sich bekanntlich in dem hämodynamisch ausgeschalteten Vorhof Thromben bilden, die sich losreißen und eine zerebrale Embolie verursachen können. Das Schlaganfallrisiko ist bei Vorhofflimmern etwa um das Sechsfache erhöht [21]. Allerdings hat das für unseren Patienten eher theoretische Relevanz: Bei einem 40-Jährigen ohne vaskuläre Begleiterkrankungen (Diabetes, Hypertonie) und ohne vorangegangene Insulte oder TIAs ist das Risiko eines Schlaganfalls praktisch Null, und auch bei bestehendem unbehandeltem Vorhofflimmern liegt es unter 65 Jahren nur bei 1% [22]. Wenn man diesem theoretischen Risiko entgegentreten möchte, bietet sich eine Antikoagulation an, wobei in Fällen wie dem vorliegenden die Empfehlung dahin geht, sich auf Aspirin zu beschränken [21, 23]. Unumgänglich ist die orale Antikoagulation (INR 2–3) lediglich etwa drei Wochen vor und nach dem Versuch einer elektrischen Kardioversion, weil durch die wieder kraftvolle Anspannung des Vorhofs ein Thrombus mit hoher Wahrscheinlichkeit losgerissen würde.

Nicht zuletzt gilt es zu berücksichtigen, dass eine Behandlung mit Aspirin und bei Bedarf Beta-Blockern, Kalziumantagonisten oder Digoxin um einiges billiger ist als eine antiarrhythmische Therapie. Das gilt verschärft, wenn man mögliche Komplikationen betrachtet: In unserem Fall haben wir letztlich Krankenhauskosten von € 52 373 verursacht.

Haben wir also unseren Patienten völlig unnötig auf eine kardiologische Odyssee geschickt und ihn der Gefahr einer unerwünschten Arzneimittelwirkung ausgesetzt, die letztlich zum Verlust der Schilddrüse und zur Notwendigkeit einer lebenslangen Hormonersatztherapie führte? Ganz so einfach ist die Antwort nicht. Therapieleitlinien, die sich nur an der Reduktion der Mortalität orientieren, sind aus Sicht der Allgemeinheit sicher sinnvoll. Für den behandelnden Allgemeinarzt kommt aber ein wesentlicher weiterer Aspekt hinzu: die Lebensqualität und die Wünsche des Patienten.

Man kann sagen, dass jede unerwünschte Arzneimittelwirkung das medizinische Grundprinzip „primum nil nocere“ verletzt. Aber diese Maxime gilt nicht absolut (sonst wäre ein Behandlung, die immer Risiken mit sich bringt, nur in Lebensgefahr erlaubt), sie muss ergänzt werden durch die Regel „salus (vielleicht sogar voluntas) aegroti suprema lex“. Unser Patient war außerordentlich beunruhigt und in seiner Lebensführung eingeschränkt durch die „harmlose“ Herzrhythmusstörung. Er war in permanenter Unruhe, erlebte seinen Körper als fremd, konnte zeitweilig seiner Arbeit nicht mehr nachgehen, geliebte Sportarten nicht mehr ausüben, keine Freude mehr am Leben finden. Um einen sicherlich zu hohen Preis hat er inzwischen all das wieder ge-

funden: Er lacht wieder, die Müdigkeit ist verschwunden, die Libido ist wieder da, er fühlt sich gesund und leistungsfähig.

Hier kommt eine objektive medizinische Betrachtungsweise an ihre Grenzen, und deshalb soll ein Gedicht das letzte Wort haben, in dem Arzt und Patient auf eine verblüffende Weise die mit der Herzrhythmusstörung verbundenen Ängste, Unruhe und Leiden wieder erkannten:

Herz, mein Herz, was soll das geben,
Was bedrängt dich so sehr?
Welch ein fremdes neues Leben –
Ich erkenne dich nicht mehr.
Weg ist alles, was du liebtest,
Weg, worum du dich betrübtest,
Weg dein Fleiß und deine Ruh –
Ach, wie kamst du nur dazu?

(Johann Wolfgang von Goethe: Neue Liebe, neues Leben)

Frau Professor Dr. Ute Raute-Kreinsen, Direktorin des Pathologischen Instituts am Städtischen Klinikum Bielefeld, sei für die Bilder und den Befund herzlich gedankt.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Literatur

- 1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Pharmakovigilanz: Empfehlungen zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch die Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2005; 32 (Sonderheft 1): 7
- 2 Kaufmann R, Kiencke S. Vorhofflimmern unter Amiodarone. *Praxis* 1999; 88: 2077–2080
- 3 Khanderia U, Jaffe CA, Theisen V. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Clin Pharm* 1993; 12: 774–779
- 4 Horn A. Schilddrüse konkret. 2., neubearb. Aufl. Thieme, Stuttgart/New York 1999
- 5 Meng W. Schilddrüsenerkrankungen. Urban und Fischer Verlag, 4. Aufl. München/Jena 2002
- 6 Rouleau F, Baudusseau O, Dupuis JM, et al. Incidence et délai d'apparition des dysthyroïdies sous traitement chronique par amiodarone. *Arch Mal Cœur* 2001; 94: 39–43
- 7 Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 23–24
- 8 Eaton SEM, Euinton HA, Newmann CM, et al. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 2-year period: role of colour-flow Doppler-sonography. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 33–38
- 9 Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, et al. Treatment of Type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 15: 1999–2002
- 10 Hermida JS, Tchong E, Jarry G, et al. Radioiodine ablation of the thyroid to prevent recurrence of amiodarone-induced thyrotoxicosis in patients with resistant tachyarrhythmics. *Europace* 2004; 6: 169–174
- 11 Hermida JS, Jarry G, Tchong E, et al. Prevention des récurrences d'hyperthyroïdie à l'amiodarone par l'iode¹³¹. *Arch Mal Cœur* 2004; 97: 207–213
- 12 Mulligan DC, McHenry CR, Kinney W, et al. Amiodaron-induced thyrotoxicosis: clinical presentation and expanded indications for thyroidectomy. *Surgery* 1993; 114: 1114–1119
- 13 Boriani G, Diemberger I, Biffi M, et al. Pharmacological Cardioversion of atrial fibrillation. *Drugs* 2004; 64: 2741–2762
- 14 Goette A, Lendel U, Klein HU. Molekularbiologie der Vorhöfe. Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie des Vorhofflimmerns sowie klinische Implikationen. *Z Kardiol* 2004; 93: 864–877
- 15 Lip GYH, Tean KN, Dunn FG. Treatment of atrial fibrillation in a district general hospital. *Br Heart J* 1994; 71: 92–95
- 16 Zarifis J, Beevers DG, Lip GYH. Acute admissions with atrial fibrillation in a British multiracial hospital population. *Br J Clin Pract* 1997; 51: 91–96
- 17 Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669–674
- 18 Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, et al. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1039–1045
- 19 Schumacher B, Luderitz B. Rate issues in atrial fibrillation: consequences of tachycardia and therapy for rate control. *Am J Cardiol* 1998; 82: 29N–36N
- 20 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–1833
- 21 Iqbal MB, Taneja AK, Lip GYH, et al. Recent developments in atrial fibrillation. *BMJ* 2005; 330: 238–243
- 22 Laupacis A, Albers G, Dalen J, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995; 108: 3525–3595
- 23 Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task force on Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patient With Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2001; 22: 1852–1923

Zur Person



Dr. Med. Klaus-Heinrich Bründel
Geboren 1941 in Tilsit/Ostpreußen,
Medizinstudium in Gießen und Göttingen. Facharzt für
Allgemeinmedizin und Arbeitsmedizin. Seit 1985 als
Allgemeinarzt in Gütersloh niedergelassen.
Interessenschwerpunkte Jodversorgung und Schilddrüsen-
erkrankungen in meiner Praxis.
Akademische Lehrpraxis der Universität Göttingen.