

Interaktion zwischen Thyreostatika und Vitamin-K-Antagonisten – eine Kasuistik

Günther Egidi¹, Mirja Hass², Holger Schelp³, Jörg Gröticke⁴

Zusammenfassung: Es wird über eine Interaktion zwischen Antikoagulation und einer Hyperthyreose einerseits sowie die reziproke Beziehung zu einer thyreostatischen Behandlung andererseits berichtet. Eine Hyperthyreose kann den Effekt einer Antikoagulation verstärken, während eine thyreostatische Behandlung mit einer Cumarin-Antagonisierung einhergehen oder sie sogar unmöglich machen kann. Diese Wechselwirkung wurde in wichtigen deutschen Lehrbüchern sowie Medikamenten-Datenbanken bislang nicht beschrieben.

Schlüsselwörter: Antikoagulation, Hyperthyreose, Interaktion, Thyreostatika, Phenprocoumon

Interaction between coumarins and antithyroid drugs – a case report

Summary: To describe a case of hyperthyroidism treated with carbimazole; and to observe the influence of antithyroid drugs on phenprocoumon anticoagulation. Hyperthyroidism may intensify anticoagulation whilst antithyroid drugs may attenuate the effect of coumarins. This interaction is unknown till now in german medical textbooks and pharmacological databases.

Keywords: anticoagulation, hyperthyroidism, Graves' disease, drug interaction, antithyroid drugs

¹ Arzt für Allgemeinmedizin, Bremen-Huchting

² PJ-Studentin in der Hausarzt-Praxis Egidi und Schelp vom 31.3. bis 20.7.2008

³ Arzt für Allgemeinmedizin, Bremen-Huchting

⁴ Leitender Oberarzt der Klinik für Hämato-Onkologie, Klinikum Bremen-Mitte

Beschreibung der Patientin: Frau H.D., eine 78-jährige Polen-Deutsche, die 1987 gemeinsam mit 2 erwachsenen Kindern nach Deutschland übergesiedelt war, lebt mit ihrem Sohn zusammen. Die Tochter hat ein Alkoholproblem. Der Sohn ist den größten Teil des Tages nicht zu Hause. Weil die Patientin – bedingt durch eine Gonarthrose – außerhalb der Wohnung sehr unsicher zu Fuß ist und sich schämt, mit dem Rollator gesehen zu werden, ist es ihr kaum möglich, zu Blutentnahmen in die Praxis zu kommen. Ohnehin war es ihr, die im Oktober 2006 die hausärztliche Betreuung wechselte, neu und zugleich fremd, dass die Antikoagulation regelmäßig überwacht werden sollte. Sie nimmt aber glaubhaft die Phenprocoumon-Tabletten nach Anweisung ein.

Indikation zur Antikoagulation: Im September 2003 kam es im Rahmen einer gynäkologischen Operation nach Entfernen eines zentralen Venenkatheters zu einer rechtsseitigen Armlähmung sowie zu Desorientiertheit. Man fand eine rechtsseitige V.jugularis-Thrombose, eine A.Carotis-Stenose und ein Vorhofseptum-Aneurysma mit diskret offenem Foramen ovale. Unter und nach der Antikoagulation spürte die Patientin keine Residuen eines durchgemachten Insultes nach paradoxer Embolie bis auf diskreteste Sensibilitätsstörungen an der rechten Hand. Im transthorakalen Echokardiogramm fand sich ein eindrucksvolles Vorhofseptum-Aneurysma (maximaler Ausschlag 25 mm) mit mäßigem Kontrastmittel-Übertritt beim Husten vom rechten in den linken Vorhof. Im kurz nach dem Ereignis durchgeführten Magnet-Resonanz-Tomogramm zeigte sich eine frische Rindenschämie links postzentral. Daraufhin wurde eine Antikoagulation mit Ziel-INR 2–3 eingeleitet. Weiterhin wurde eine Struma nodosa II° beschrieben (78 ml in der Sonographie) mit szintigraphisch nachgewiesener umschriebener Teilautonomie links. Nebenbefundlich liegt eine medikamentös behandelte Hypertonie vor.

Verlauf der Antikoagulation: Nach Übernahme der hausärztlichen Behandlung zunächst unproblematische Antikoagulation unter Erreichen der angestrebten INR. Im Januar 2008 manifestierte sich die zuvor bekannte latente Hyperthyreose. Parallel dazu stieg der INR-Wert über den Ziel-Bereich hinaus –

die Phenprocoumon-Dosis musste nahezu halbiert werden. Unter dem Einsatz von Carbimazol ließ sich eine Euthyreose herstellen. Begleitend hierzu sank der INR-Wert auf 1 – der Phenprocoumon-Bedarf stieg über die anfängliche Wochendosis hinaus (s. Tabelle).

Recherche-Fragen:

1. Wird die Wirkung von Phenprocoumon durch eine Hyperthyreose verstärkt?
2. Führt Carbimazol zu einer Änderung der antikoagulatorischen Wirkung von Phenprocoumon?

Recherche:

Carbimazol ist ein Prodrug des Thiamazol. Beide Substanzen können ähnlich gewertet werden¹. In demselben Pharmakologie-Lehrbuch findet sich keine Erwähnung einer Interaktion, genauso wenig im Arzneimittelkursbuch 2007/2008, in der Roten Liste 2007 sowie in den Fachinformationen zu Phenprocoumon, Marcumar und Carbimazol. In der Fachinformation von Marcumar² ist allerdings von einer Wirkverstärkung durch Schilddrüsenhormone die Rede. In der IfAP-Liste³ werden einzelne alte Kasuistiken aus den 1960er bis 1980er Jahren dazu aufgeführt mit zum Teil drastisch erforderlich werdender Dosisreduktion bei der Antikoagulation.

Am 21.04.2008 wurde gemeinsam von PJ-Studentin und Lehrarzt in der Praxis eine Pubmed-Suche mit den MeSH-Terms Hyperthyroidism OR graves disease OR Methimazole OR Carbimazole OR Antithyroid Agents OR Imidazoles AND Anticoagulants OR Warfarin OR Phenprocoumon durchgeführt. Nach Eingrenzen der Suche nach Sprachen sowie Ausschluss von Arbeiten über Heparin, über Antikoagulation bei anderen Krankheiten sowie über Interaktionen von Warfarin mit anderen Medikamenten als Thyreostatika fanden sich 4 Arbeiten^{4,5,6,7} zum Einfluss einer thyreostatischen Behandlung auf die Antikoagulation. Wichtig ist dabei zu erwähnen, dass alle Arbeiten sich auf das hierzulande kaum verwendete Warfarin beziehen.

In einer der Studien wurde eine Hyperthyreose angeschuldigt, bei einem älteren Mann eine trotz Antikoagulation aufgetretene Thrombose verursacht zu haben. Die übrigen Untersuchungen wie auch 3 weitere per Handsuche gefundene Kasuistiken^{8,9,10} berichten da-

gegen im Gegenteil von der Verstärkung des antikoagulatorischen Effektes von Warfarin durch eine Hyperthyreose und die Abschwächung der Warfarin-Wirkung durch eine thyreostatische Behandlung. Teilweise war diese Abschwächung so ausgeprägt, dass eine Antikoagulation unter gleichzeitiger thyreostatischer Behandlung nicht möglich war und man sich die eine Hypothyreose auslösenden Begleitwirkungen einer Lithium-Therapie zunutze machen musste. In einer thailändischen Untersuchung aller retrospektiv aus einem Medikamenten-Register identifizierten Warfarin-Patienten war das Thyreostatikum Propylthiouracil die Substanz, die am häufigsten mit einer INR-Senkung assoziiert war.

In einer Arbeit aus Schottland wurde der Einfluss einer einzelnen Dosis Warfarin auf Faktor-II-Spiegel und auf Prothrombinzeit bei Patienten mit Hyperthyreose vor und nach Behandlung mit hohen Dosen Jodid (Plummerung) berichtet: bei noch manifester Hyperthyreose kam es zu einem rasanten Abfall von Faktor II und Prothrombinzeit, unter Behandlung nur zu einem geringer ausgeprägten Rückgang. Bereits in den 1940er Jahren waren Ergebnisse aus Tierversuchen mit ähnlichen Auswirkungen von Schilddrüsen-Funktionsstörungen auf eine Antikoagulation veröffentlicht worden.

Verlauf im geschilderten Fall: Wir berichten über eine jetzt 78-jährige Patientin, bei der unter neu aufgetretener manifester Hyperthyreose die INR-Werte bei gleich bleibender Phenprocoumon-Dosis über den therapeutischen Bereich hinaus anstiegen. Unter der hyperthyreoten Situation musste die Dosis nahezu halbiert werden, unter thyreostatischer Behandlung mit Carbimazol höher dosiert werden als vor der Hyperthyreose.

Eine definitive Behandlung beispielsweise mit Radiojod lehnt die eigentlich sehr temperamentvoll wirkende Patientin ab, weil sie nicht interessiert sei, lange zu leben. Ebenso wenig war sie dazu zu bewegen, zwischenzeitlich eigentlich erforderliche häufigere INR-Kontrollen zu akzeptieren.

Unter Erhöhung der Phenprocoumon-Dosis war letztlich auch unter wiederhergestellter Euthyreose eine therapeutische Antikoagulation erreichbar.

Datum	Wochendosis Phenprocoumon in Tbl.	INR	TSH (normal 0,1/0,3–4,4 mU/l)	fT3 (normal 2,0–4,4 ng/l)	fT4 (normal 9,0–17 ng/l)	Medikations-Änderung	Grund
2002			0,2				
April 2005			0,55				
Februar 2006 (vorbehandelnde Praxis)		4,57					
28.12.2006	5 ½	1,60	0,6				
15.10.2007	5 ½	1,60	0,6				
12.11.2007	5 ½	2,20				Ramipril 5/Hct 25 statt Losartan/Hct	Sartane nicht zur Primärbehandlung einer Hypertonie indiziert – nur Reservemittel bei ACE-Hemmer-Husten
06.12.2007	5 ½	2,20				Bisoprolol 5 statt Metoprolol 100	Längerer und gleichmäßiger Wirkspiegel des Bisoprolol
09.01.2008	5	3,40		10,1	47,8	Carbimazol 10 mg	Manifeste Hyperthyreose
21.01.2008	3 ½	3,60					
05.02.2008	3	3,70				Carbimazol auf 2 x 10 mg verdoppelt	Weiterhin manifest hyperthyreot
26.02.2008	3	2,40	< 0,01				
26.03.2008	4	1,10	0,03				
14.04.2008	5	1,00					
Vor der nächsten Blutabnahme hatte die Patientin 4 Tage lang weder Carbimazol noch Phenprocoumon genommen – sie mochte nicht in Anspruch nehmen, dass die Apotheke es ihr brachte.							
30.04.2008	6	1,60	0,11				
07.05.2008	6 ½	2,00					
Die Patientin weigerte sich, sich vor Ablauf eines ganzen Monats wieder Blut abnehmen zu lassen.							
02.06.2008	6 ½	2,50	0,75				

Tabelle 1 Verlauf der Antikoagulation.

(Tab. 1: G. Egidi)

Diskussion:

Es wird in der Literatur beschrieben, dass Schilddrüsenhormone Warfarin aus der Plasma-Eiweiß-Bindung verdrängen und dadurch seine Wirkung erhöhen. Zusätzlich wird ein schnellerer Metabolismus der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren diskutiert.

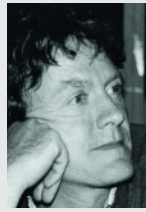
Der vorliegende Fall ist unseres Wissens der erste in Deutschland beschriebene.

Einschränkend muss aber erwähnt werden, dass deutsche Arbeiten in Pubmed eher unterrepräsentiert sind. Unter den Bedingungen der täglichen Arbeit in einer Hausarztpraxis wiederum stellt eine Recherche in den kostenpflichtigen Datenbanken Embase und Scopus ein Problem dar.

Unter Entwicklung einer Hyperthyreose kam es zu einer erheblichen Verstärkung der antikoagulatorischen Wirkung des Phenprocoumons. Ob das Manifest-Werden der Hyperthyreose mit der Umstellung der Betablocker-Behandlung (siehe Tabelle) zusammenhängt, bleibt ungeklärt. Mit Erreichen einer Euthyreose durch Carbimazol stieg der Phenprocoumon-Bedarf wieder auf nahezu das Doppelte der Ausgangsdosis vor Hyperthyreose.

Das Zusammentreffen einer Hyperthyreose mit einer Antikoagulation dürfte nicht allzu selten sein, ist doch eine Hyperthyreose eine der abzuklärenden Ursachen von Vorhofflimmern, das wiederum bei Vorliegen weiterer Risiken die Indikation zu einer Antikoagulation abgibt.

Eine auffallend starke Reaktion auf Phenprocoumon sollte auch an das

Günther Egidi...

... 52 Jahre alt, Vater von drei Kindern und Arzt für Allgemeinmedizin in einem Arbeiter-Vorort Bremens.

Vorsitzender der Akademie für hausärztliche Fortbildung Bremen und Sprecher der Sektion Fortbildung der DEGAM.

Vorliegen einer Hyperthyreose denken lassen. Umgekehrt sollte der Beginn einer thyreostatischen Behandlung Anlass zu häufigeren INR-Kontrollen geben, um ein Absinken in den subtherapeutischen Bereich rechtzeitig bemerken und ihm entgegensteuern zu können.

Entsprechende Hinweise auf Interaktionen sollten in die Fachinformationen und in die gängige deutsche Literatur aufgenommen werden.

Sämtliche betrachteten Studien beziehen sich auf Warfarin, das eine kürzere Halbwertszeit besitzt als das in Deutschland gebräuchlichere Phenprocoumon. Der hier geschilderte Verlauf sieht denjenigen unter Warfarin so ähnlich, dass von einer Übertragbarkeit auszugehen ist.

Die Pubmed-Recherche wurde innerhalb von ca. 10 Minuten in der Hausarzt-Praxis durchgeführt. Die schnelle Beantwortung hausärztlicher Fragestellungen auch mithilfe systematischer Recherche erscheint auch im hausärztlichen Alltag in Einzelfällen möglich.

Zugleich bietet es sich an, Studierende an einen solchen Zugang zur Lösung

hausärztlicher Fragestellungen im Rahmen der praktischen Ausbildung heranzuführen.

Interaktionen anderer Medikamente mit Phenprocoumon und Warfarin entgehen wegen der in der Regel lückenlos überwachten Gerinnungsparameter der Aufmerksamkeit eher seltener als solche mit weiteren Medikamenten.

Solche Beobachtungen sollten unbedingt, wenn sie vermutet oder sogar belegt werden, im Sinn der Pharmakovigilanz gemeldet werden. Im beschriebenen Fall ging eine Meldung an das Institut für Klinische Pharmakologie des Klinikums Bremen-Mitte.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse:

Günther Egidi
Huchtinger Heerstr. 51
28259 Bremen
Tel.: 04 21 / 5 79 76 75
E-Mail: familie-egidi@nord-com.net

¹ Goodman/Gillman – Pharmacological basic of therapeutics, 9. ins Deutsche übersetzte Aufl., Mc Graw International, London, 1998

² <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep> (Doc-check-Passwort erforderlich), zuletzt aufgerufen am 23.02.09

³ <http://www.ifap.de/ifap-praxis.php?navi=6> (Anbindung an verschiedene Praxis-PC-Systeme), zuletzt aufgerufen am 23.02.09

⁴ Squizzato A, Vitale J, Gerdes VE et al: Recurrent deep venous thrombosis during optimal anticoagulation and overt hyperthyroidism: a case report. Blood Coagul Fibrinolysis. 2007; 18: 801–3

⁵ Kotirum S, Chaiyakunapruk N, Jampachaisri K et al: Utilization review of concomitant use of potentially interacting drugs in Thai patients using warfarin therapy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007; 16: 216–22

⁶ Busenbark LA, Cushnie SA. Effect of Graves' disease and methimazole on warfarin anticoagulation. Ann Pharmacother. 2006; 40: 1200–3

⁷ Akin F, Yaylali GF, Bastemir M, Yapar B: Effect of methimazole on warfarin anticoagulation in a case of Graves' disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 2008; 19: 89–91

⁸ Kellett HA, Sawers JSA, Boulton FE et al: Problems of anticoagulation with warfarin in hyperthyroidism. Quart J Med 1986; 58: 43–51

⁹ Chute JP, Ryan CP, Sladek G, Shakir KM: Exacerbation of warfarin-induced anticoagulation by hyperthyroidism Endocrine Practice 1997; 3: 77–79

¹⁰ Stephens MA, Self TH, Lancaster D, Nash T: Hypothyroidism: effect on warfarin anticoagulation. South Med J 1989; 82: 1585–86