

Hver sjette patient i amiodaronbehandling udvikler tyrotoksikose eller hypothyreose

Jimmi Sloth Olsen¹, Allan Carlé² & Henrik Holm Thomsen³

Behandling med amiodaron har opnået stor udbredelse på grund af stoffets unikke antiarytmiske egenskaber. Dets effektivitet afspejles af et lavere *number needed to treat* på tre vs. 4-10 for andre antiarytmika til profylakse mod recidiverende atrieflimren [1]. En væsentlig bivirkning ved amiodaronbehandlingen er udvikling af stofskiftesygdom.

FARMAKOLOGI

Amiodaron er et jodholdigt benzofuranderivat, der nedbrydes til dets aktive metabolit desethylamiodaron (DEA). Amiodaron er meget lipofilt og ophobes i specielt fedtvæv. Såvel amiodaron og DEA har lange halveringstider på hhv. ca. 40 og ca. 57 dage og kan måles i serum selv op til ti måneder efter seponering [2].

37% af tørvægten består af jodid, og ca. 10% heraf bliver tilgængeligt efter optagelse i tarmen [3]. Ved et dagligt indtag af 200 mg amiodaron optages således 7,5 mg jod, hvilket er 50 gange den anbefalede dagsdosis på 150 mikrogram jod.

Amiodarons antiarytmiske egenskaber er hovedsagligt en forlængelse af repolariseringsfasen og er herved karakteriseret som et klasse 3-antiarytmikum, men det har også egenskaber fra alle de øvrige Vaughan-William-klasser.

Tyroidale effekter

Amiodarons effekter i glandula thyroidea skyldes dets iboende egenskaber (*intrinsic*) med forstyrrel-

ser af autoreguleringen og produktionen af thyroideahormoner samt den direkte effekt af dets store jodindhold (*extrinsic*).

Amiodaron hæmmer både type 1-dejodinase, der findes i nyrer og lever, og type 2-dejodinase, der findes i hypofysen, thyroidea, centralnervesystemet, fedtvævet samt hjerte- og skeletmuskulaturen. Type 1-dejodinase kan dejodere begge ringe i thyroksin og således danne både aktivt trijodtyronin (T3) og inaktivt revers trijodtyronin (rT3), mens type 2-dejodinase kun kan dejodere den ydre ring og danne aktivt T3. I begyndelsen er den pituitære dejodinasehæmning dominerende, således at den intracellulære T4-til T3-dejodering mindskes. T3 falder og rT3 stiger, hvilket medfører øget produktion af thyroideastimulerende hormon (TSH), der stimulerer T4-produktion. Da den daglige variation i TSH er ganske stor, vil dette dog ikke altid kunne afspejles hos den enkelte patient. I løbet af et par måneder hæmmes den perifere dejodering i leveren. Det medfører en yderligere øgning af T4 i serum og fald i T3, mens TSH-niveauet normaliseres. De samlede forandringer i laboratorieanalyserne kan opdeles i akutte og kroniske effekter (Tabel 1) [4].

Under normale omstændigheder vil skjoldbrusk-kirtlen ved eksponering for en større mængde jod abrupt reducere de novo-produktion af stofskiftehormoner (Wolff-Chaikoff-effekten). Effekten er blot temporær, idet jodtransporten hæmmes, og den intratyroidale koncentration af jod falder til niveauer, som er utilstrækkelige til at opretholde denne effekt [5].

EPIDEMIOLOGI OG RISIKOFAKTORER

I et review estimerede Martino *et al* [6], at 14-18% af alle patienter i amiodaronbehandling kan forvente enten hypothyreose eller tyrotoksikose. Generelt udvikles der amiodaroninduceret tyrotoksikose (AIT) i områder med jodfattig kost og amiodaroninduceret hypothyreose (AIH) i områder med jodsufficient kost [7]. I perioden 1997-2000, umiddelbart før den danske jodberigelse af salt blev indført, var incidens-raterne 1,30 og 0,72 pr. 100.000 personår for henholdsvis AIH [8] og AIT [9], svarende til at amiodaron er årsagen til knap 2% af alle tilfælde med

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Viborg

2) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

3) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger

2014;176:V03130174



TABEL 1

De samlede forandringer i laboratorieanalyserne kan opdeles i akutte og kroniske effekter.

	Effekt	
	≤ 3 mdr.	> 3 mdr.
TSH	↑	Normal
T3	↓	↓
T4	↑↑	↑
rT3	↑↑	↑

rT3 = revers trijodtyronin; T3 = trijodtyronin; T4 = thyroksin; TSH = thyroideastimulerende hormon.

stofskiftesygdom i Danmark. Efter jodberigelse af husholdningssalt i Danmark må det forventes, at incidensen ændres yderligere i AIH's favør [10].

Risikofaktorer for AIH er kvindeligt køn, høj alder, højere TSH-niveau [11] og tilstedeværelse af antistoffer mod thyroideperoxidase (TPO-antistoffer) forud for behandlingens begyndelse [12]. AIT udvikles mere tilfældigt, og patienter, som lider af AIT, har oftere normalt stofskifte forud for amiodaronbehandling, end patienter, som lider af AIH.

AMIODARONINDUCERET HYPOTYREOSE

AIH ses oftest inden for 6-12 måneder efter påbegyndelse af behandlingen [12], og der er sjældent betydelige vanskeligheder med at diagnosticere tilstanden. Ophør af amiodaronbehandling medfører generelt normalt stofskifte inden for 2-4 måneder, men er sjældent indiceret, idet substitution med levothyroxin oftest er ukompliceret og ikke giver bivirkninger [4]. TSH-niveauet skal ligge i den øvre tredjedel af referenceområdet [13], idet patienterne har såvel høj alder som tilgrundliggende hjertesygdom. Anbefalet startdosis er 25-50 mikrogram/dag med optitrering til normalisering af TSH. Stofskiftet kontrolleres initialt hver 4.-6. uge [13].

Da hypothyreosen ofte forsvinder hos patienter uden underliggende TPO-antistoffer bør man efter 6-12 måneder forsøge nedtrapning af thyroxin [14].

AMIODARONINDUCERET TYROTOKSIKOSE

Type 1-AIT

Type 1-AIT er kendetegnet ved bagvedliggende auto-nomi som (latent) Graves' sygdom eller (a)toksisk nodulær struma [4, 13]. Mekanismen kaldes Jod-Basedow-effekten og skyldes en fejl i autoreguleringen, hvor enten autoimmunt stimulerede tyrocytter eller autonome tyrocytter i knuder i skjoldbruskirtlen kickstartes af den store mængde tilgængelige jodsubstrat til de novo-syntese af thyroniner.

Type 2-AIT – destruktiv thyroiditis

Type 1-AIT er den hyppigste type AIT. Der er tale om en destruktiv thyroiditis, og skadesmekanismen ligner billedet ved subakut thyroiditis, hvor tyrotoksikosen skyldes frigivelse af præformede stofskiftehormoner [4, 13].

Begge typer udvikler sig som regel i de første måneder efter begyndelsen af amiodaronbehandling, men kan forekomme mange måneder efter endt behandling [15]. Symptombilledet kan være det samme som ved spontan tyrotoksikose, men specielt tremor og takykardi kan være fraværende pga. amiodarons antiadrenerge effekter [16].

Differentiering mellem type 1- og type 2-AIT

Skelnen mellem de to typer er behæftet med betydelige udfordringer, men er ikke desto mindre en central udfordring, idet behandlingen skal søges målrettet underliggende patologiske mekanismer.

^{99m}Tc-sestamibiscintigrافي er undersøgt i nogle få studier og har vist sig at være velegnet, når man skal skelne mellem type 1- og 2-AIT, hvor optagelsen vil være henholdsvis normal/lav og manglende/lav [17]. ^{99m}Tc-sestamibiscintigrافي bruges dog ikke rutinemæssigt som led i typekarakteriseringen i Danmark. *Colour flow Doppler sonography* vil vise normal/øget flow ved type 1-AIT og nedsat/ingen flow ved type 2-AIT og anses som værende den bedste enkeltstående undersøgelse til differentiering mellem type 1- og type 2-AIT [18].

BEHANDLING

Type 1-AIT

Førstevalget er thionamider (f.eks. thiamazol), som på grund af den høje jodkontaminering ofte må gives i høje doser for at opnå effekt [6, 13]. Kaliumperklorat (KClO₄), der akut blokerer for jodoptagelsen i tyrocytten, bruges ved svære tilfælde i kombination med et thionamid.

Type 2-AIT

Mange tilfælde af type 2-AIT remitterer spontant inden for måneder [13], og ved mildere grader af tyrotoksikose og stabil hjertesygdom kan man blot afvente under hyppig monitorering af stofskiftet.

Da der er tale om en destruktiv thyroiditis med frigivelse af præformede hormoner og ikke en egentlig hypertyroid tilstand, er førstevalget et glukokortikoid. Det synes sikkert at fortsætte amiodaron hos praktisk talt alle med type 2-AIT [19].

Der er advokeret for anvendelse af en kombinationsbehandling bestående af thionamid og glukokortikoid samt i sjældne tilfælde også kaliumperklorat [6], og det kan være berettiget i tilfælde af igangværende



FAKTABOKS

Amiodaron er et jodholdigt benzofuranderivat, der bruges ved atrieflimren og ventrikulære takyarytmier.

Omkring hver sjette patient i amiodaronbehandling får tyrotoksikose eller hypothyreose som følge af behandlingen.

Hypothyreose forårsaget af amiodaron behandles på vanlig vis, og amiodaronbehandling kan fortsættes hos alle.

Tyrotoksikose forårsaget af amiodaron skal subtypekarakteriseres, og videre udredning og behandling er en specialisopgave.

Dronedaron er et alternativ til amiodaron, men er trods færre bivirkninger på stofskiftet kun sjældent er indiceret, og behandlingen bør varetages i kardiologisk regi.

svær tyrotoksikose hos patienter med ustabil hjertesygdom eller i situationer, hvor typen ikke umiddelbart lader sig karakterisere. Rationalet vil være at behandle ex juvantibus, dvs. at se om der er respons inden for få uger, hvilket vil tale for type 2-AIT [13].

Hvis der er tale om en akut livstruende tilstand, kan hurtig genetablering af normalt stofskifte være påkrævet med definitiv behandling som radiojodablation eller tyroidektomi. Førstnævnte er oftest uvirksom, idet skjoldbruskkirtlen har reduceret jodoptagelse pga. jodforureningen af amiodaron (type 1-AIT) eller pga. destruktion af kirtlen (type 2-AIT).

Forbehandling med rekombinant TSH hos patienter med type 1-AIT for at øge jodoptagelsen og dermed effekten af radiojodbehandling er forsøgt med succes, men er endnu ikke tilstrækkeligt undersøgt og indebærer risiko for forværring af tyrotoksikosen [20, 21].

Tyroidektomi er i studier påvist at have en overlevelseshastighed, der gør det til et alternativt ved svære kardielle tilstande eller svære bivirkninger. I denne forbindelse synes behandling med iopansyre 7-21 dage forud for tyroidektomi hurtigt at kunne normalisere stofskiftet [22], ligesom administration af betablokker og glukokortikoid benyttes [23].

Monitorering af stofskiftet under amiodaronbehandling

Trods små detailforskelle er der enighed om, at stofskiftet funktionsinkl. måling af TPO-antistoffer skal undersøges inden påbegyndelse af amiodaronbehandling. Såvel *Eskes & Wiersinga* [13] som *Basaria & Cooper* [24] anbefaler måling af TSH, ligesom sidstnævnte supplerer med frit T4, både initialt og ved efterfølgende kvartals- og halvårskontroller. I lyset af at AIT kan opstå selv måneder efter endt amiodaronbehandling, er det i alle tilfælde åbenlyst, at monitorering er obligatorisk.

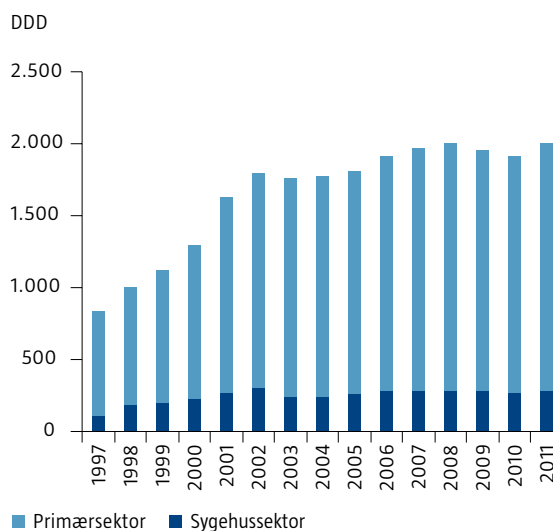
Dronedaron

Dronedaron er et alternativt til amiodaronbehandling, da det ikke indeholder jod og derfor har en helt anden bivirkningsprofil end amiodaron. I EURIDIS- og ADONIS-studierne [25] påviste man, at der sammenlignet med placebobehandling ikke var øget risiko for udvikling af thyroideasygdom ved brug af dronedaron. Derfor var det også med store forventninger, at man introducerede præparatet som alternativ med mindre toksicitet specielt i forhold til tyroideale og pulmonale bivirkninger.

I DIONYSOS-studiet [26] randomiseredes 504 patienter med persisterende atrieflimren til dronedaron- eller amiodaronbehandling, og dronedaron fandtes at være mindre effektivt end amiodaron (recidivfrekvens 63,5% vs. 42%), men med færre bivirkninger, herunder forstyrrelser i stofskiftet.

FIGUR 1

Amiodaron solgt i Danmark, angivet i definerede døgndoser (DDD) svarende til 200 mg dagligt pr. 1.000 indbyggere i perioden 1997-2011 (meds tat.dk).



I ANDROMEDA-studiet [27] undersøgte man risikoen for hospitalisering, forværring i hjerteinsufficiens og død hos patienter med dekompenseret hjerteinsufficiens. Studiet måtte stoppes før tid, da der var en signifikant øget *hazard ratio* på 2,1 for død efter blot to måneders behandling. I det opfølgende ATHENA-studie [28] med 4.628 patienter fandt man 24% reduktion i et kombineret endepunkt med død eller hospitalisering sammenlignet med placebo.

Sidenhen led PALLAS-studiet [29] samme skæbne som ANDROMEDA-studiet, da patienter med permanent atrieflimren i dronedaronbehandling havde øget mortalitet med en *hazard ratio* på 2,3 i kombineret endepunkt for slagtilfælde, myokardieinfarkt, systemisk emboli eller død som følge af kardiovaskulær sygdom over for de placebobehandlede patienter. Dronedaron kan derfor ikke anbefales til denne patientgruppe.

I en post hoc-analyse [30] af EURIDIS/ADONIS/ATHENA-studierne var der i gruppen med *lone atrial fibrillation* øget risiko for hospitalisering og mortalitet af kardiovaskulære årsager, men denne risiko reduceredes med 44% ved tillæg af dronedaron til standardbehandling inkl. frekvensregulerende behandling sammenlignet med tillæg af placebo.

AMIODARON I FREMTIDEN

Amiodaron har i Danmark været benyttet i stor stil i de seneste 10-15 år. **Figur 1** viser forbruget (DDD, definerede døgndoser) af amiodaron i såvel den pri-

mære som den sekundære sektor i perioden 1997-2011. Behandlingen påbegyndes ofte i sygehusregi og fortsættes i måneder til år, efter at patienterne er udskrevet. Derfor udskrives recepter oftest i primærsektoren med betydelige regionale forskelle. Således har forbruget omkring 2000 været mere end dobbelt så stort i Aalborg som i København [9]. Forbruget har, som det fremgår af Figur 1, været konstant i de seneste ti år, og bedømt ud fra dronedarons moderate effektivitet og mortalitetsprofil, vil amiodaron fortsat have en fremtidig plads i behandling og forebyggelse af arytmier. Det er derfor vigtigt med løbende opdatering af og samarbejde mellem kardiologer og endokrinologer for identificering og behandling af amiodaroninduceret thyroideasygdom.

KORRESPONDANCE: Jimmi Sloth Olsen, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Viborg, Heibergs Allé 4, 8800 Viborg. E-mail: jimmi.olsen@viborg.rm.dk

ANTAGET: 9. juli 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 23. september 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD005049.
- Plomp TA, van Rossum JM, Robles de Medina EO et al. Pharmacokinetics and body distribution of amiodarone in man. *Arzneimittelforschung* 1984;34:513-20.
- Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:563-8.
- Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L et al. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest* 2012;35:340-8.
- Wolff J, Chaikoff IL. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology* 1949;45:504, 513.
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240-54.
- Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984;101:28-34.
- Carle A, Laurberg P, Pedersen IB et al. Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol* 2006;154:21-8.
- Carle A, Pedersen IB, Knudsen N et al. Epidemiology of subtypes of hyperthyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2011;164:801-9.
- Laurberg P, Jørgensen T, Ovesen L et al. Dansk jodberigelse af salt og forekomst af thyroideasygdom. *Ugeskr Læger* 2011;173:3264-70.
- Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:175-83.
- Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991;91:507-11.
- Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:735-51.
- Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:227-37.
- Kurt IH, Yigit T, Karademir BM. Atrial fibrillation due to late amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Clin Drug Invest* 2008;28:527-31.
- Hartong R, Wiersinga WM, Plomp TA. Amiodarone reduces the effect of T3 on beta adrenergic receptor density in rat heart. *Horm Metab Res* 1990;22:85-9.
- Piga M, Cocco MC, Serra A et al. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 2008;159:423-9.
- Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 1997;7:541-5.
- Eskes SA, Endert E, Fliers E et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:499-506.
- Albino CC, Paz-Filho G, Graf H. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:810-1.
- Bogazzi F, Tomisti L, Ceccarelli C et al. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a cautionary note. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:133-4.
- Bogazzi F, Miccoli P, Berti P et al. Preparation with iopanoic acid rapidly controls thyrotoxicosis in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis before thyroidectomy. *Surgery* 2002;132:1114-7.
- Langley RW, Burch HB. Perioperative management of the thyrotoxic patient. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:519-34.
- Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005;118:706-14.
- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJGM et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *New Engl J Med* 2007;357:987-99.
- Le Heuzey JY, de Ferrari GM, Radzik D et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
- Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.
- Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-76.
- Duray GZ, Torp-Pedersen C, Connolly SJ et al. Effects of dronedarone on clinical outcomes in patients with lone atrial fibrillation: pooled post hoc analysis from the ATHENA/EURIDIS/ADONIS studies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:770-6.