

David Nathanson, specialistläkare, endokrinologiska sektionen, medicinkliniken, Södersjukhuset
david.nathanson@sodersjukhuset.se

Jan Calissendorff, biträdande överläkare, kliniken för endokrinologi och diabetologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Cecilia Lindhe, docent, verksamhetschef, kardiologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Sven Röjdmärk, professor, f d överläkare, endokrinologiska sektionen, medicinkliniken, Södersjukhuset; samtliga Stockholm

Fallbeskrivning

Amiodaron som behandling mot förmaksflimmer gav tyreotoxikos

Amiodaron är ett jodhaltigt bensofuranderivat som i Sverige hittills främst använts vid kammartakykardier men som på senare år fått en ökad användning i samband med svårbehandlade förmaksflimmer. Försäljningen av amiodaron har ökat i Sverige under de senaste åren [Ulf Persson, Enheten för läkemedelsepidemiologi, LäkeMedelsverket, pers medd; 2004]. Amiodaron är ett klass III-antiarytmikum enligt Vaughan Williams klassificering. Det förlänger refraktärtiden i hela retledningssystemet inklusive accessoriska banor. Till skillnad från andra antiarytmika kan amiodaron användas vid hjärtsvikt, eftersom det vid oral tillförsel saknar negativ inotrop effekt.

Amiodaronets strukturformel har vissa likheter med T₄. Jod krävs för T₃- och T₄-syntes. Det normala dygnsbehovet är 1 50–200 µg [1]. Amiodaron består till 37 procent av jod. Under amiodaronbehandling lagras läkemedlet i kroppens olika vävnader. Man har funnit amiodarondepåer i fettväv, lever, lunga, njure, hjärta, hjärna, skelettmuskulatur och tyreoidea [2]. Då behandlingstiden med amiodaron ofta är lång och underhållsdosen för amiodaron brukar ligga mellan 200 och 600 mg/dag kan stora joddepåer ses hos patienter som behandlas med amiodaron. 10 procent av dessa depåer dejoderas dagligen [3]. Det medför att 50–100 gånger större joddoser än vad som anses optimalt når sköldkörteln hos vissa amiodaronbehandlade patienter [3]. Amiodaron metaboliseras i levern och elimineras via gallan. Eliminationen är mycket långsam. Holt och medarbetare har beräknat halveringstiden till 53 ± 24 dagar (medelvärde + SD) [2]. Det innebär att amiodaronets kliniska effekter, och även dess biverkningar, kan kvarstå uppemot tre månader efter att läkemedlet satts ut.

Amiodaronbehandling kan genom läkemedlets stora jodinhåll påverka tyreoideafunktionen. De flesta amiodaronbehandlade patienter förblir eutyreoidea under behandlingen, men en del drabbas av hyper- eller hypothyreoidism [3]. 14–18 procent av alla amiodaronbehandlade patienter drabbas av någon form av tyreoideadysfunktion [3]. Amiodaroninducerad tyreotoxikos (AIT) är vanligare i områden med otillräcklig tillgång på jod, medan amiodaroninducerad hypothyreos (AIH) är vanligare i områden med tillräckligt jodintag. I en studie som genomfördes samtidigt i västra Toscana (långt jodintag) och i Massachusetts (normalt jodintag) fann Martino och medarbetare att incidensen för AIT var 10 procent i Itali-

Sammanfattat



Amiodaron är ett antiarytmikum som använts i en ökande omfattning de senaste åren.

Amiodaron består till 37 procent av jod och kan inducera både hypo- och hypertyreos.

Den amiodaroninducerade tyreotoxikosen (AIT) är ett ovanligt, svårdiagnostiserat och svårbehandlat tillstånd. AIT kan indelas i två typer, typ 1 och typ 2. Man styr behandlingen av AIT efter den typ som bedöms föreligga.

Typ 1 behandlas vanligtvis med tyreostatika och kaliumperklorat, medan typ 2 brukar behandlas med steroider.

Blandformer kan föreligga, vilket gör bedömningen och behandlingen svårare.

en och 2 procent i Massachusetts, medan incidensen för amiodaroninducerad hypothyreos var 5 procent i hela Italien och 22 procent i hela USA [4]. I Sverige förekommer normalt sett inte jodbrist sedan man började jodera bordssaltet. Även om AIT hittills varit ett relativt ovanligt tillstånd i Sverige föreligger en risk att fler patienter drabbas då förskrivningen av amiodaron ökar. Mot den bakgrunden vill vi här presentera ett fall och i samband med detta diskutera utredningsgång, diagnostik och behandling av AIT.

Sökte hjälp för sömnstörning, huvudvärk och viktnedgång

Patienten är en man i 50-årsåldern som arbetar som konsult på ett IT-företag. Han behandlas sedan nio år tillbaka för förmaksflimmer på kardiologisk universitetsklinik. Trots att man där prövat sotalol, propafenhydroklorid, flekainid och disopyramid har förmaksflimret kroniserats alltmer. Alternativa metoder, såsom fokal lungvensablation och maze-opera-

tion, har diskuterats, men patienten har valt att avvakta. Han behandlas i stället sedan tre år tillbaka med amiodaron (Cordarone). Tromboembolisk profylax (warfarin) har givits, och man har regelbundet kontrollerat tyreoidfunktionen. Någon tidigare känd tyreoidesjukdom föreligger inte, inte heller någon hereditet för tyreoidesjukdom.

Patienten drabbas nu av en tilltagande sömnstörning och noterar även att han gått ned 5–6 kg i vikt. Efter hand tillkommer handtremor, en ganska irriterande huvudvärk, ömhet på halsen samt ankelsvullnad. Patienten söker därför sin husläkare som kontrollerar tyreoidbehandlingen.

Tyreotoxikos konstaterades

Resultat: TSH <0,01 mE/l (normalnivå: 0,4–4,5 mE/l), fritt T4 62 pmol/l (10–20 pmol/l). Man kontaktar behandlande kardiolog, som i sin tur remitterar patienten till endokrinologmottagningen med frågeställningen amiodaronutlöst hyperthyreos. Cordarone sätts ut.

Vid nybesöket på endokrinologmottagningen 3 veckor senare är patienten något förbättrad, men har fortfarande tyreotoxiska symtom – huden är varm och finvågig handtremor föreligger. Patienten har ett förmaxflimmer med vilofrekvensviloplsen på 80 slag/minut). Sköldkörteln palperas förstora, hård och ömmande.

Laboratoriebilden visar TSH <0,01 mE/l, T4 49,7 pmol/l, T3 22 pmol/l, men uppmätta värden på antikroppar mot TSH-receptorn (TRAK) och tyreoperoxidas (TPO) är inte stegrad.

Man frågar sig nu vilken typ av tyreotoxikos det kan vara fråga om. Graves' sjukdom är mindre sannolik då patienten inte har någon TRAK-stegring. Patienten har ju under en längre tid behandlats med amiodaron. AIT kan utvecklas snabbt och explosivt men debuterar inte sällan efter flera års medicinering. Trip och medarbetare beräknade att den genomsnittliga debuttiden var cirka tre år efter behandlingsstarten [5]. AIT är dessutom vanligare hos män än hos kvinnor [6]. Förhållandet är det omvända vid Graves' sjukdom (M/K 1:10). Dessutom var patienten tidigare tyreoidafrisk och saknade hereditet för tyreoidesjukdom.

Bilden talar således sammantaget för AIT. Detta tillstånd kan delas upp i två former – typ 1 och typ 2.

Två olika former av AIT

Typ 1 är den hypertyreosform som förekommer hos predisponerade individer, dvs hos personer med struma eller annan tidigare känd eller latent tyreoidesjukdom. Typ 1 förekommer oftast i områden med lågt jodintag [4]. Diagnostiskt stöd för typ 1 är tidigare tyreoidesjukdom, förekomst av tyreoidaantikroppar, radiojodundersökning (»spårjod«) som visar ett upptag >3 procent samt normala eller lätt förhöjda IL-6-nivåer [7]. Dopplerundersökning av tyreoida visar oftast ett ökat blodflöde, vilket indikerar ökad vaskularisering, som ses även vid spontan hypertyreoidism [8]. Patogenesen vid typ 1 anses vara excessiv jodbelastning som leder till ökad tyreoidhormonsyntes [4]. Man anser att sköldkörteln hos en predisponerad individ med lågt jodintag inte lyckas anpassa sig till den ökade jodbelastningen [3].

Typ 2 förekommer hos individer utan predisponerande faktorer, spårjodundersökning visar vanligtvis ett blockerat upptag (<3 procent), dopplerundersökning visar oftast minskat blodflöde, och IL-6-nivåerna kan vara markant förhöjda [7]. IL-6 anses vara en bra markör för tyreoidit.

Patogenesen vid typ 2 är ofullständigt känd, men dopplerfynd, blockerat spårjodupptag, förhöjda IL-6-nivåer samt histopatologin talar för att det är en destruktions tyreoidit med utsvämning av tyreoidhormon. En hypotes är att inflamma-

Tabell 1. Kliniska, laboratorativa och terapeutiska fynd vid AIT typ 1 och 2.

Fynd	Typ 1	Typ 2
Tidigare känd struma, eller annan tyreoidesjukdom	+	–
Stegrade tyreoidaantikroppar – (anti-TPO/TRAK)	(+)	–
Blockerat radiojodupptag (<3 procent)	(–)	+
Stegrade IL-6-nivåer	–	+
Ökat flöde vid dopplerundersökning	+	–
Tillfredsställande terapeutiskt svar på behandling – steroider	–	+
– tyreostatika med eller utan kaliumperklorat	+	–

tion orsakas av en direkt cytotoxisk effekt av amiodaron [3]. AIT av typ 2 kan i vissa fall leda till permanent hypothyreos beroende på fibrosutveckling i körteln [9].

Svårtolkad klinisk bild

AIT uppträder ibland i former som gör såväl kliniska symtom som biokemiska markörer svårtolkade. Detta kan till en del bero på att tyreotoxikobilden »dränks« av symtom från patientens hjärtsjukdom. AIT låter sig inte heller alltid klassificeras som klara typ 1- eller typ 2-fall utan uppträder inte sällan i blandformer, ett faktum som ofta försvårar bedömningen och behandlingen av patienter med AIT (Tabell 1).

För att lättare förstå sjukdomens nyckfulla förlopp bör man känna till hur amiodaron påverkar tyreoidhormoner- nas perifer effekt.

Amiodaron hämmar 5'-dejdinas [3], vilket är det enzym som framför allt i levern inducerar konvertering av T4 till T3. Preparatet hämmar dessutom inträde av tyreoidhormon i perifera celler [10]. Detta leder till att man kan se stegrade T4-koncentrationer och relativt sett lägre T3-nivåer hos amiodaronbehandlade kliniskt eutyroida individer. Först när T3-nivån är stegrad och TSH-nivån sänkt brukar tyreotoxiska symtom uppträda. Även T3:s perifer effekt påverkas av amiodaron, då djurförsök visat att preparatet hämmar T3:s effekt på betaadrenerga receptorer i hjärtat [3]. Detta leder till att åtminstone ett tyreotoxiskt symtom – hjärtklappning – kan maskeras av amiodaron.

Vår patient hade initialt stegrade serumkoncentrationer av både T3 och T4 och därtill bottenpressat TSH. Tyreotoxiska symtom förelåg, men trots förhållandevis hög T3-nivå var symtombilden inte alarmerande – kanske till en del beroende på att amiodaronet maskerat en del betaadrenerga symtom. Vi valde därför att utreda patienten vidare framför att sätta in specifik terapi. En spårjodundersökning beställdes.

Vid det första återbesöket en månad senare hade patienten försämrats. Han var gråblek och trött, hjärtfrekvensen hade ökat till 85 slag/minut, finvågig handtremor förelåg, och sköldkörteln var fortfarande förstora och öm. Fritt T4 var nu stegrat över metodens mätkapacitet (> 75 pmol/l), fritt T3 var 30 pmol/l, TSH <0,01 mE/l, och spårjodundersökning visade 0 procent jodupptag.

Ömhet över tyreoida tillsammans med totalblockerat jodupptag skulle kunna tyda på typ 2-formen av AIT, men ibland kan jodupptaget vara blockerat vid typ 1, och förekomst av struma talade för typ 1-formen. I detta skede kändes specifik behandling motiverad. Valet stod mellan steroider och hormonsynteshämmande tyreostatika.

Typen av AIT avgör behandlingen

Man brukar styra behandlingen efter vilken typ av AIT som föreligger. Då blandformer förekommer kan det vara svårt att från början veta vilken terapi som kommer att vara mest effektiv. Första steget är dock alltid att, om möjligt, avsluta

amiodaronbehandlingen. Om detta är olämpligt rekommenderas dossänkning till 200 mg var tredje dag [11].

Typ 1. Förstahandsvalet är tyreostatika, förslagsvis propyltiouracil i dosen 200–300 mg dagligen. Många författare rekommenderar tillägg av kaliumperklorat, vilket blockerar inträdet av jod i tyreoida och tömmer de intratyreoidala joddepåerna. Kaliumperklorat fungerar således utmärkt som adjuvans till tyreostatika. En studie som jämfört a) metimazol, b) metimazol + kaliumperklorat och c) placebo visade att endast kombinationsgruppen kontrollerade alla hypertyreosfallen [12]. Dock är agranulocytos en känd biverkning av kaliumperklorat, liksom av tyreostatika. Aplastisk anemi förekommer också som biverkning till följd av behandling med kaliumperklorat. Dosen kaliumperklorat brukar anges till ca 1 g dagligen. Kaliumperklorat finns i tablettform under fabriktionsnamnet Periodin (200 mg; licenspreparat). Det kan också apoteksberedas som 1-procentig lösning (100 ml motsvarar 1 g). Behandlingstiden för kaliumperklorat brukar anges till 4–6 veckor [3, 7]. Tyreostatikabehandlingen bör fortsätta till dess att T4 ligger mitt i referensområdet eller till dess att TSH börjar stiga [11].

Typ 2. Vid en destruktiv tyreoidit är varken tyreostatika eller kaliumperklorat effektiva. Perorala steroider är däremot en välbeprövad och effektiv terapi. Effekten beror på antiinflammatoriska och membranstabiliserande egenskaper. Kortikosteroider hämmar även perifer konvertering av T4 till aktivt T3. Den rekommenderade dosen är 30–40 mg dagligen. Denna trappas ned under 2–3 månaders tid [7].

Vid terapiresistent, svår AIT kan total tyreoidektomi behöva utföras. Även på patienter där det av kardiologiska skäl är olämpligt att utsätta amiodaronet bör total tyreoidektomi övervägas. Radiojodbehandling är inte effektiv på patienter med blockerat spårjoduptytag men kan prövas på patienter med icke-blockerat upptag. Patienterna bör, om upptaget inte är ökat, förbehandlas med kaliumperklorat för att radiojodbehandling skall ha optimal effekt.

Litiumbehandling finns beskriven och prövad på en liten grupp patienter med AIT av typ 2. Vid både typ 1 och 2 bör behandling med betareceptorblockerare ges om betaadrenergiska symtom föreligger. Inte sällan inträffar recidiv efter avslutad behandling. Vid typ 1 bör man överväga blandform och lägga till steroider. Vid typ 2 bör man återinsätta steroider alternativt höja dosen igen.

När vi i samband med det första återbesöket konstaterade att vår patient försämrats satte vi in behandling med propyltiouracil (100 mg × 3) och propranolol (40 mg × 3). Vid det andra återbesöket, en månad senare, hade patienten förbättrats märkbart både kliniskt och laboratoriemässigt. Tröttheten och handtremorn hade nästan helt försvunnit, och sköldkörteln var inte längre förstörd. TSH var <0,01 mE/l, fritt T3 12 pmol/l och fritt T4 42 pmol/l. Behandlingen bibehölls, och patienten kallades till ett tredje återbesök en månad senare. Han mådde då utmärkt och uppvisade inte några tyreotoxiska symtom. TSH var 1,4 mE/l, T3 4,4 pmol/l och T4 11,9 pmol/l. Propyltiouracildosen sänktes då till 50 mg × 3, och i stället för 3-dos av propranolol gavs 1-dos av atenolol. Vid det fjärde återbesöket en månad senare hade vår patient åter börjat känna sig trött och dessutom gått upp 2 kilo i vikt. Eftersom laboratoriebilden indikerade begynnande hypothyroidism (TSH 17 mE/l, T3 5,5 pmol/l och T4 8,3 pmol/l) avslutades tyreostatikamedicineringen. Vi valde att avvakta med tyroxinsubstitution till det femte återbesöket månaden därpå. Då var emellertid patienten åter pigg och välmående, och laboratoriestatus hade helt normaliserats, vilket gjorde att tyroxinmedicinering aldrig behövde sättas in. Tre månader

senare var han fortfarande eutyroid och kunde då återremitteras till kardiologmottagningen.

Både endokrinolog och kardiolog bör konsulteras

Vår bedömning är att patienten i denna fallbeskrivning under behandling med amiodaron utvecklade AIT av både typ 1 och typ 2. Detta med tanke på förloppet: I inledningsskedet föreföll typ 2-formen, med destruktionstyreoidit dominera. För detta talar ömheten över tyreoida, det totalblockerade jodidupptaget samt T3–T4-nivåerna, som sjönk spontant utan behandling. För senare dominans av typ 1-formen talar den snabbt ökade sjukdomsaktiviteten och det goda terapeutiska svaret på tyreostatikabehandlingen.

AIT är en ovanlig, svårtolkad och svårbehandlad sjukdom. Vi anser därför att den bör utredas och behandlas av erfaren endokrinolog i samarbete med kardiolog. Tillgång till endokrinkirurg är en fördel då man någon gång kan behöva tillgripa total tyreoidektomi.

Behandling med amiodaron bör initieras och följas upp av kardiolog, och patientens tyreoidastatus skall bedömas regelbundet under behandlingsperioden. Vanligtvis kontrollerar man TSH, T3 och T4 var sjätte månad på de kliniker som behandlar patienter med amiodaron. Det är ur endokrinologisk synvinkel en fördel om amiodaron kan sättas ut helt, gärna så snabbt som möjligt, vid debut av AIT. Om detta inte är möjligt av kardiologiska skäl, bör man sträva efter en så låg underhållsdos som möjligt – helst inte över 200 mg var tredje dag.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Delange FM, Ermans AM. Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's The thyroid – A clinical and fundamental text*. 8 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2000. p. 295–315.
2. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR, Storey GCA. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J* 1983;106:840–7.
3. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effect of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240–54.
4. Martino E, Saftan M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, Lenziardi M, Fay M, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984;101:28–34.
5. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991;91: 507–10.
6. Sidhu J, Jenkins D. Men are at increased risk of amiodarone associated thyrotoxicosis in the UK. *QJM* 2003;96:949–50.
7. Cardenas GA, Cabral J M, Leslie CA. Amiodarone induced thyrotoxicosis: diagnostic and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med* 2003;70:624–31.
8. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Mazzeo S, Vitti P, Burelli A, et al. Color flow doppler sonography rapidly differentiates type I- and type II-amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 1997;7:541–5.
9. Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 2001;11:493–500.
10. Krenning EP, Docter R, Bernard B, Visser T, Henneman G. Decreased transport of thyroxine (T4), 3,3',5'-triiodothyronine (T3) and 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) into rat hepatocytes in primary culture due to a decrease of cellular ATP content and various drugs. *FEBS Lett* 1982;140:229–33.
11. Berg G, Jansson S, Lindstedt G, Nyström E, Törning O, Valdemarsson S, et al. Thyrotoxicosis hos vuxna. Stockholm: Nycomed; 1999. p. 126–9.
12. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Lenziardi M, Baschieri L, Braverman LE, et al. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest* 1986; 9:201–7.



=artikeln är referentgranskad