

# OSTEOPOROS MISSTÄNKT BIVERKNING AV AMIODARON

**Amiodaron är ett antiarytmikum som används vid livshotande kammararytmier och svårbehandlade supraventrikulära arytmier. Substansen binds till alla vävnader, inklusive skelettet, och har lång halveringstid, ofta flera månader. Amiodaronbehandling är förenad med en rad allvarliga biverkningar, t ex hypertyreos. Ett möjligt samband mellan osteoporos och amiodaronbehandling diskuteras även.**

Amiodaron har på senare år blivit ett vanligt antiarytmikum vid livshotande kammartakykardier och vid svårbehandlade supraventrikulära takyarytmier. Amiodaron har ovanlig farmakokinetik, vilket kan vålla problem vid in- och utsättning av preparatet [1, 2]. Substansen har stor distributionsvolym och binds till alla vävnader inklusive skelettet. Eliminationen sker genom långsam metabolism i levern och utsöndring via gallan. Detta försvårar bedömningen av interaktioner och biverkningar. Amiodaron har en rad biverkningar, bl a kan det förorsaka allvarlig hypertyreos. Dessutom anas ett samband mellan amiodaronbehandling och kliniskt betydelsefull osteoporos.

## Flera biverkningar

Flertalet biverkningar är dosrelaterade och beror på behandlingstidens längd. Lungbiverkningar som pneumonit och lungfibros, hepatit, neuropati och hudbiverkningar finns rapporterade

## Författare

CECILIA LINDE

med dr, biträddande överläkare

MÅRTEN ROSENQVIST

docent, överläkare; båda vid kardiologiska kliniken

OVE TÖRRING

docent, överläkare, endokrinologiska kliniken; samtliga på Karolinska sjukhuset, Stockholm.

[3-6]. De flesta biverkningar kan i viss mån förebyggas genom regelbundna kontroller av lungfunktion och leverstatus. Tyreoidabiverkningar är dock inte säkert dosrelaterade. Amiodaron har mycket högt jodinhåll och en molekylstruktur som liknar tyreoidahormonerna. Tyreoidit är vanlig och kan vara förknippad med både hypotyreos och hypertyreos. Hypotyreos behandlas med hormonsubstitution på vanligt sätt. Amiodaronutlöst tyreotoxikos är däremot ett svårbehandlat och ofta även svårdiagnostiserat tillstånd, eftersom amiodarons beta- och alfablockerande effekter dels kan maskera de kliniska tecknen till hypertyreos, dels kan påverka provtagningsresultaten för T4 och i mindre grad T3.

Osteoporos är en vanlig sjukdom, som drabbar en tredjedel av männen och hälften av alla kvinnor över 50 år [7]. Tyreotoxikos predisponerar för benskörhet på grund av ökad benomsättning, där benförlusterna endast är partiellt reversibla. Eftersom amiodaron även påverkar metabolismen av tyreoidahormon i perifer vävnad kan man inte utesluta såväl en direkt amiodaroneffekt på skelettet som en effekt på skelettet via förhöjd ämnesomsättning.

Vi beskriver här tre patientfall, där det i två fall finns ett tidsmässigt samband mellan amiodaronbehandling och utveckling och progress av osteoporos. I det tredje fallet tycks det finnas ett samband mellan utveckling av tyreotoxikos och osteoporos under amiodaronbehandling.

## Fall 1 – inga riskfaktorer

Det första fallet är en 66-årig man som, frånsett Mb Parkinson, tidigare varit frisk och som saknar kända riskfaktorer för osteoporos. Under 1986 insattes amiodaron 600 mg/dag på grund av svårbehandlat paroxysmalt förmaksflimmer. Dosen sänktes några månader senare till 300 mg/dag. Under perioden augusti 1989 till november 1990 utvecklades ett flertal invalidiserande kotkompressioner, som vid röntgen i augusti 1990 omfattade Th 11–12 samt L 4–5.

Laboratorieprov före insättning av

amiodaron var normala inkluderande serumkalcium, serumfosfat och alkaliskt fosfat. T4 var 119 nmol/l (referensvärde 54–122), fritt T4 31 pmol/l (referensvärde 16–30), T3 1,6 nmol/l (referensvärde 1,2–2,5) och TSH (tyreoidestimulerande hormon) 0,87 mE/l (referensvärde 0,1–4,5).

I januari 1991 noterades laboratorievärden överensstämmande med tyreotoxikos: T4 128 nmol/l, fritt T4 40 pmol/l, T3 1,1 nmol/l och TSH <0,001 mE/l, men dessa föranledde ingen åtgärd på grund av att patienten hade föga kliniska symtom på tyreotoxikos. Två månader senare var T4 209 nmol/l. Utredning i maj 1991 visade avsaknad av antikroppar mot tyreotropinreceptor (TRAK), och finnålspunktion visade kolloidstruma, dvs båda fynd som starkt talade mot Graves' sjukdom. Amiodaron utsattes, och patienten behandlades med tyreostatika.

*Kommentar:* I detta fall tog det tre och ett halvt år från det att amiodaronbehandling inleddes tills patienten fick osteoporotiska kotkompressioner. Först ett halvår senare utvecklades klinisk och laboratoriemässig tyreotoxikos.

## Fall 2 – progress av osteoporos

Det andra fallet är en 71-årig kvinna som genomgått klaffoperation vid 65 års ålder på grund av mitralisstenos. Under de fyra efterföljande åren besvärades hon av täta attacker av paroxysmalt förmaksflimmer. I juni 1992 påbörjades amiodaronbehandling med en laddningsdos av 600 mg/dag under en vecka följt av 400 mg/dag nästföljande vecka, varefter en underhållsdos av 200 mg/dag gavs. Laboratorieprov, inkluderande serumkalcium, serumfosfat och alkaliskt fosfat före insättning av amiodaron, var normala. T4 var 108 nmol/l (referensvärde 60–150 nmol/l), T3 1,3 nmol/l (referensvärde 1,1–2,5 nmol/l) och TSH 0,87 mE/l (referensvärde 0,1–4,5 mE/l). Fem månader efter behandlingsstart misstänktes tyreotoxikos på grund av svettningar och vikt-nedgång. T4 var måttligt förhöjt medan T3 och TSH var normala (T4 166–171 nmol/l, T3 1,2 nmol/l, TSH 2,51–3,76 mE/l). Tyreotoxikosdiagnosen ifråga- ▶

**ANNONS**

sattes eftersom TSH var normalt. På grund av ryggvärk genomgick hon röntgenundersökning avseende torakal- och lumbalrygg varvid man fann nytillkomna kotkompressioner av L1-2 jämfört med två år tidigare, då man funnit osteopeni och kotkompression av L4-L5. Amiodaron utsattes och patienten genomgick radiofrekvensablation av His' bunt samt hjärtstimulatorinläggning med gott resultat.

*Kommentar:* I detta fall fann man vid eftergranskning av gamla röntgenbilder en osteoporos minst två år innan amiodaronbehandling påbörjades. Om tillkomsten av färskas kotkompressioner under amiodaronbehandlingen var en del i progress av osteoporossjukdomen per se eller orsakades av amiodaronbehandlingen kan inte säkerställas, men det senare förefaller troligt.

### Fall 3 – rökning enda riskfaktor

Det tredje fallet är en 64-årig man, tidigare rökare, som efter en hjärtinfarkt haft svårbehandlad kammartakykardi. Amiodaronbehandling påbörjades i mars 1994. Laboratorieprov dessförinnan, inkluderande serumkalcium, serumfosfat och alkaliskt fosfat, var normala förutom ett lätt förhöjt serumkreatinin. T4 var 138 nmol/l, T3 var 1,8 nmol/l och TSH 0,94 mE/l (för referensvärden till T4, T3, TSH se fall 2). Efter en sedvanlig laddningsdos på 1 200 mg amiodaron/dag under den första veckan insattes 400 mg med önskad effekt. I juni 1994 minskades dosen till 200 mg/dag på grund av patologiska tyreoidaprov (T4 = 217 nmol/l, T3 = 1,8 nmol/l och TSH <0,01 mE/l). Patienten hade dock ringa symtom på tyreotoxikos. Tyreostatikamedicinering insattes i juli. I början av augusti 1994 inlades han för hjärtsvikt och klagade då över nytillkommen värk i bröst och ländrygg. Röntgenundersökning visade osteoporos och flera kotkompressioner i torakalryggen.

*Kommentar:* Hos denna patient, som saknat predisponerande faktorer för osteoporos (förutom mångårig rökning), utvecklades tyreotoxikos efter två månader och osteoporos med kotkompressioner fyra månader efter amiodaroninsättning.

### Samband mellan osteoporos och amiodaronbehandling?

Hos dessa patienter har vi observerat ett möjligt samband mellan amiodaronbehandling och utveckling eller progress av osteoporos. I fall 1 fanns inga riskfaktorer eller kliniska tecken till benskörhet före amiodaronbehandling. Efter tre års behandling utvecklades kotkompressioner och ett halvår därefter amiodaronutlöst tyreotoxikos.

I fall 2 har vi kunnat påvisa att osteoporos föregått amiodaroninsättningen. Hos denna patient förvärrades osteoporosen dock påtagligt under amiodaronbehandlingen.

I det tredje fallet förelåg endast rökning som riskfaktor. Tre månader efter insatt amiodaronbehandling utvecklades tyreotoxikos och några veckor senare kotkompressioner. Endast i detta fall tycks kotkroppsfrakturerna kunna förklaras av en tyreotoxikos som utlösts av amiodaron.

I de två andra fallen skulle kotfrakturerna bäst kunna förklaras av en direkt amiodaroneffekt på benomsättningen. Detta är inte tidigare beskrivet men är inte otänkbart med tanke på amiodarons farmakokinetik och interaktioner med tyreoidhormonreceptorerna. Av intresse är också att ingen av dessa tre patienter har haft klara kliniska tecken på tyreotoxikos, vilket kan förklaras av att amiodarons beta- och alfablockerande effekter kan maskera sådana tecken.

Vi har här velat påvisa ett möjligt samband mellan amiodaron och utveckling av osteoporos. I litteraturen har, såvitt vi vet, endast ett fall rapporterats med denna tänkbara biverkning. Det var en kvinna som under många år behandlats med högdos amiodaron mot angina pectoris och som utvecklade tyreotoxikos och osteoporos samtidigt [9].

Vi vill med dessa fallbeskrivningar också belysa att patienter som behandlas med amiodaron utgör en komplicerad grupp som motiverar samarbete mellan specialister i kardiologi och endokrinologi.

### Prospektiva studier krävs för bevis

Huruvida amiodaron i sig har en negativ direkt inverkan på benomsättningen eller om osteoporos enbart debuterar eller förvärras på grund av tyreotoxikos hos en predisponerad patient är för närvarande oklart. Prospektiva studier behövs för att bevisa ett direkt samband mellan amiodaronbehandling och förändrad benomsättning.

### Referenser

1. Singh BN, Venkatesh N, Nademanee K, Josephson MA, Kannan R. The historical development, cellular electrophysiology of amiodarone. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31: 249-80.
2. Gill J, Heel RC, Fitton A. Amiodarone. An overview of its pharmacological properties, and review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 1992; 43: 69-110.
3. Vrobel TR, Miller PE, Mostow ND, Rakita L. A general overview of amiodarone toxicity: Its prevention, detection and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31: 393-426.
4. Naccarelli GV, Rinkenberger RL, Dougherty AH, Fitzgerald DM. Adverse effects of

amiodarone. *Pathogenesis, incidence and management. Medical Toxicology and Adverse Drug Experiences* 1989; 4: 246-53.

5. Kerin NZ, Aragon NZ, Fritel K, Frumin H, Rubenfire M. Long-term efficacy and toxicity of high and low-dose amiodarone regimens. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 418-23.
6. Counihan PJ, McKenna WJ. Risk benefit assessment of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *Drug Saf* 1990; 5: 286-304.
7. Ljunghall S. Osteoporos. I: *Läkemedelsboken*. Stockholm: Apoteksbolaget AB, 1995:523-31.
8. Consensus development conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *JAMA* 1993; 94: 646.
9. Müller R, Barth A, Hoffman A, Lang R, Steffen HM. Hyperthyroxinämie-induzierte Osteoporose als Nebenwirkung einer langjährigen Therapie mit Amiodarone [abstract]. *Medizinische Welt* 1987; 38: 1637.