

Amiodaroninducerad tyreotoxikos – en förutsägbar komplikation

Fallbeskrivningen ger en värdefull belysning av tyreoidekomplikationerna under amiodaronbehandling för hjärtarytmi, men väcker en rad nya frågor kring patientinformation och rationell diagnostik grundad på laboratoriemätningar. Långtidsbehandling med amiodaron, här 3 år, har beräknats medföra 35 procents risk för tyreotoxikos, främst av typen destruktionstyreoidit. Förbättrad behandlingskontroll, liksom ökad förståelse för de patogenetiska mekanismerna, kan förväntas leda till säkrare behandling. Ökad satsning bör ske på tidig diagnostik av tyreotoxikos under amiodaronbehandling.



GÖRAN LINDSTEDT
professor emeritus,
Sahlgrenska akademien
vid Göteborgs universitet
goran.lindstedt.gu@telia.com

»It is much easier to write upon a disease than upon a remedy. The former is in the hands of nature and a faithful observer, with an eye of tolerable judgement, cannot fail to delineate a likeness. The latter will ever be subject to the whims, the inaccuracies and the blunders of mankind ...«

Withering W. An account of the Foxglove and some of its medical uses with practical remarks on dropsy and other diseases. London; 1785 [1].

David Nathanson och medarbetare skrev en intressant och tankeväckande fallbeskrivning om amiodaroninducerad tyreotoxikos i LT 16/2005 [2]. Läke-medlet sattes in eftersom patientens förmaksflimmer inte kunnat behandlas med flera andra läkemedel. Efter tre års behandling, vilket författarna med stöd av litteraturen framhåller vara den genomsnittliga debuttiden för denna komplikation, fick patienten tilltagande sömnstörning, ofrivillig vikttnedgång med 5–6 kg, handtremor, huvudvärk, ömhet på hal-sen samt ankelsvullnad.

Patienten sökte då sin husläkare som kontaktade behandlande kardiolog som i sin tur remitterade patienten till endokrinologmottagning. Utredningen ledde fram till att patienten sannolikt hade den form (typ 2) av amiodaroninducerad tyreotoxikos som anses vara vanligast, nämligen tyreotoxikos som följd av destruktionstyreoidit, dvs utan hypertyreos. Mindre vanlig är den form (typ 1) som uppträder hos patienter med tidigare känd tyreoidaabnormitet. Denna klassificeras som tyreotoxikos med hyperty-

reos, dvs såväl ökad produktion som ökad insöndring av tyreoidhormon [3]. Distinktionen är viktig för valet av behandling. Bedömt från behandlingsresultatet i detta fall hade patienten möjligen båda typerna av tyreotoxikosmanifestation.

Frågor

Den utförliga och väl formulerade fallbeskrivningen ger upphov till en rad frågor och kan ligga till grund för en mer rationell uppföljning av denna komplikationsfyllda behandling än vad som förefaller ha skett i detta fall. Vilka tidsperspektiv rörde det sig om, dels från symptomdebut tills patienten sökte läkare, dels från denna tidpunkt tills patienten fick endokrinologkontakt? Kan författarna göra någon uppskattning om vilka kostnader det rörde sig om för patienten och sjukvården innan adekvat diagnos blev fastställd och behandling sattes in?

Var patienten medveten om sitt flimmerrecidiv, och, i så fall, när ägde det rum? Det är ju inte helt oviktigt att en patient i denna situation med hög sannolikhet får tillbaka sitt förmaksflimmer i samband med utvecklingen av tyreotoxikos, kanske också hjärtsvikt. Mätning av B-typ natriuretisk peptid (BNP eller N-terminalt proBNP) hade kunnat belysa graden av hjärtpåverkan under inflytande av de höga tyreoidhormonkoncentrationerna. Snabb diagnostik torde alltså vara angelägen även av medicinska skäl.

Bilden formas i betraktarens öga!

Slutligen, hur planerar vederbörande kardiologiklinik den laboratoriemässiga uppföljningen av amiodaronbehandling? Hur kvalitetssäkras klinikens läkare med avseende på kunskaper om de ibland mycket svåra komplikationerna?

Vanlig komplikation

Tyreoidasjukdom är ju inte helt ovanlig i den allmänna populationen, även om tyreotoxikos tillhör ovanligheterna jämfört med hypothyreos. Just i förmaksflimmersammanhang är förstås tyreotoxikos särskilt aktuell. Samtliga kliniska laboratorier i landet torde därför kunna hjälpa till omgående med diagnostiken. TSH och T4 fritt torde analyseras dagligen medan (totalt) T4 nu analyseras mer sällan.

Det är ju heller inte helt ovanligt med amiodaronutlöst tyreotoxikos – ca 2,5 procent efter 18 månader, ca 35 procent efter tre år [4, 5] – ej heller är komplikationen helt okänd i litteraturen, vilket författarna också beskriver väl. Faststexten anger däremot i tabellen om vanliga biverkningar (>1/100): »hypertyreos (1–3 %)«, således en inte helt adekvat beskrivning av risken att utveckla tyreotoxikos hos en långtidsbehandlad patient. Påpekas bör dock att frekvensen av skilda biverkningar varierar med källa för informationen. Medan sköldkörtelbiverkning dominerar i vissa datasammanställningar dominerar lungpåverkan respektive hjärtrytmrubbning i andra [6]. Bilden formas i betraktarens öga!

Informera patienten!

Bipacksedeln för Cordarone har svensk text avsedd som patientinformation. Här står bland annat under Biverkningar: »Vanliga: Trötthet, yrsel, huvudvärk och sömnlöshet som kan försvinna även vid fortsatt mediciner. Avmagring. Svårighet att samordna rörelser, darrningar och mardrömmar. Symtom som svettningar, rastlöshet, ökad hjärtverksamhet och vikttnedgång kan bero på för hög och trötthet på för låg sköldkörtelfunktion – – –.«

Men, so what? Vad gör patienten? Jämför med den patientinformation som finns tillgänglig från Wyeth och från FDA [7]. I avsnittet »What are the possible or reasonably likely side effects of Cordarone Tablets?« står att läsa: »Cordarone Tablets can cause serious side effects that lead to death including lung damage, liver damage, and worse heart-

beat problems.« Om tyreoidieaproblem heter det bl a: »Call your doctor if you have weight loss or weight gain, restlessness, weakness, heat or cold intolerance, hair thinning, sweating – – or swelling of your neck (goiter).« Denna »Medication Guide« är godkänd av FDA, som kräver att den skall ges till patienterna i samband med att läkemedlet dispenserar [8].

Det skulle vara intressant att veta hur patienten själv upplevde denna komplikation, liksom vilken information patienten fick om risken för komplikation och vilka råd som gavs. Jag är övertygad om att adekvat information rätt förmedlad till patienter har ett betydande värde för en effektivare sjukvård!

Det vore också intressant att veta vilka riktlinjer som följs i Sverige för denna typ av läkemedelsbehandling, dess övervakning och behandling. I en aktuell sammanställning av rekommendationer i litteraturen identifierades inte mindre än 43 artiklar i ämnet, med betydande skillnader mellan rekommendationerna [9]. Nyligen redovisade en grupp experter på tyreoidieområdet samlade europeiska erfarenheter [5]. I samma häfte av Läkartidningen (16/2005, sidan 1221) omtalas för övrigt att man i USA har en kampanj för ökad patientsäkerhet i sjukvården!

Adekvat laboratoriemässig uppföljning

Författarna framhåller svårigheterna med den kliniska diagnostiken av tyreoidieafunktionsrubning under amiodaronbehandling. Det är därför logiskt att basera terapiuppföljningen på laboratoriemätningar.

Det förefaller mig som om den aktuella patienten skulle ha kunnat organisera snabbare och för alla parter mindre kostsamma beslut om han förutom muntlig och skriftlig information försetts med remiss för laboratorieundersökning – TSH, T4 fritt, T3, TPO-antikroppar (TPOAb) – att använda vid misstänkt symtomdebut. Samma undersökningar bör givetvis göras före insättning av behandlingen, vilket påpekades av Ernst Nyström och medarbetare för 20 år sedan [10]. Det hade heller inte varit särskilt komplicerat eller kostsamt att regelbundet mäta TSH och T4 fritt med ca 3 månaders intervall efter insättning av behandling, eventuellt också T3 och TPOAb av och till, särskilt om mätvärdena är svårtolkade [11, 12].

Kanske har T3-ökning högst diagnostiskt värde för påvisande av tyreotoxikos [13]. Mätvärdena för tyreoidieahormoner i fallbeskrivningen – som hänför sig till fria, inte totala T4 och T3 som uppgivits – är väl förenliga med denna uppfattning. Framför allt sågs en uttalad

koncentrationsökning av T3 fritt trots att patienten föredde tecken till inflammatorisk sköldkörtel (stor, ömmande) och trots behandlingen med amiodaron, dvs faktorer som tenderar att sänka koncentrationerna av fritt och totalt T3 i förhållande till fritt och totalt T4.

Det kan vara lättare att tolka laboratorievärdena vid symtomdebuten om de ställs mot bakgrunden av en långtidsuppföljning av metabola ändringar, som amiodaron normalt åstadkommer i hypotalamus-, hypofys- tyreoidiea-vävnadssystemet [11, 14].

Även annan form av regelbunden laboratoriekontroll är motiverad mot bakgrunden att amiodaron även kan påverka metabolismen av peroral antikoagulantia [15].

Inflammationsmarkörer

De nämnda prevalensuppgifterna talar för att frågan om komplikationer inte är om de uppträder utan när. Ökade satsningar måste därför göras på tidig diagnostik.

Författarna hänvisar till att mätning av IL-6 skulle vara av värde för differentialediagnostiken av typ 1 från typ 2. IL-6-mätning är emellertid ingen stor artikel vid kliniska laboratorier. Dessutom torde enstaka mätvärden vara svårtolkade. Det diagnostiska värdet är också ifrågasatt [16]. Däremot skulle idag mätning av denna och andra inflammationsmarkörer, eventuellt även celladhe-sionsmolekyler och andra substanser som förmedlar cell-till-cellkommunikation, kunna ha ett klart forskningsmässigt intresse. En förutsättning är att prov tas samtidigt med de regelbundna tyreoidieafunktionskontroller som skisseras ovan.

Ökande koncentrationer skulle alltså kunna indikera destruktions tyreoidit under uppeglung. Ett nationellt samarbete skulle vara en effektiv väg att nå klarhet om frekvent mätning av inflammationsmarkörer etc vore av värde. Kanske kan man denna väg också klargöra om IL-6 och eventuella övriga cytokiner är mediatorer i den inflammatoriska processen eller enbart markörer [17].

Patogenes

Uppkomstmekanismerna för destruktions tyreoidit efter amiodaron är fortfarande oklara. Det har hävdats att såväl amiodaron som dess metaboliter skulle vara cytotoxiska mot flera typer av celler, exempelvis i tyreoidiea, lungor och lever [11, 18]. Eftersom amiodaron och dess metaboliter har hög grad av vävnadsbindning kan de föreligga i hög koncentration även lång tid sedan behandlingen avslutats, vilket skulle innebära att det i det akuta skedet inte har nå-

gon påtaglig effekt på tyreotoxikosmanifestationen att sätta ut amiodaron.

Effekten kan också vara förmedlad genom jodid. Som Nathanson och medarbetare framhåller medför amiodaronbehandling ökning av jodidnehållet i sköldkörteln. Ökningen är särskilt markant hos patienter med tyreotoxikos [19]. Jod/jodid tillförsel har ansetts påverka uppkomst av autoimmun tyreoidit hos människa och i experimentdjur. Nyligen har man också visat att tyreoidieafolliklar som odlas med hög jodidkoncentration i mediet ökar uttrycket av gener som kan modulera lymfocytfunktioner [19, 20]. Intressant nog har det nyligen blivit möjligt även i Sverige att mäta jodidnehållet i sköldkörteln med röntgenfluorescens teknik, vilket öppnar nya vägar för uppföljning av amiodaronbehandling [21].

En ökad förståelse för de patogenetiska mekanismerna skulle rimligen öka möjligheterna för preventiva åtgärder mot komplikationer från amiodaronbehandling. Återigen skulle det då vara en fördel att sätta in behandling så snart det finns biokemiska hållpunkter för tyreoidieapåverkan.

Referenser

- Nathanson D, Calissendorff J, Lindhe C, Røjdmark S. Fallbeskrivning. Amiodaron som behandling mot förmaksflimmer gav tyreotoxikos. Läkartidningen 2005;102:1231-3.
- Bartalena L, Wiersinga WM, Tanda ML, Bogazzi F, Piantanida E, Lai A, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European Thyroid Association. Clin Endocrinol 2004;61:494-502.
- Loke YK, Derry S, Aronson JK. A comparison of three different sources of data in assessing the frequencies of adverse reactions to amiodarone. Br J Clin Pharmacol 2004;57:616-21.
- Medication Guide Cordarone Tablets. http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Cordarone_Med_Guide.pdf
- Amiodarone users must receive new medication guide. <http://www.ashp.org/news/ShowArticle.cfm?cfid=4179671&CFToken=90863359&id=9335>
- Stelfox HT, Ahmed SB, Fiskio J, Bates DW. Monitoring amiodarone's toxicities: recommendations, evidence, and clinical practice. Clin Pharmacol Ther 2004;75:110-22.
- Nakajima K, Yamazaki K, Yamada E, Kanaji Y, Kosaka S, Sato K, et al. Amiodarone stimulates interleukin-6 production in cultured human thyrocytes, exerting cytotoxic effects on thyroid follicles in suspension culture. Thyroid 2001;11:101-9.
- Di Matola T, D'Ascoli F, Fenzi G, Rossi G, Martino E, Bogazzi F, et al. Amiodarone induces cytochrome c release and apoptosis through an iodine-independent mechanism. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4323-30.
- Yamazaki K, Yamada E, Kanaji Y, Yanagisawa T, Kato Y, Takano K, et al. Genes regulated by thyro-tropin and iodide in cultured human thyroid follicles: Analysis by cDNA microarray. Thyroid 2003;13:149-58.
- Hansson M, Berg G, Larsson A, Nyström E, Isaksson M. X-ray fluorescence analysis for determination of iodine concentration in the thyroid. Int J Body Comp Res 2005;4:155-63.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista