

Häufige und unvorhersehbare Nebenwirkung

Amiodaron-induzierte Hyperthyreose

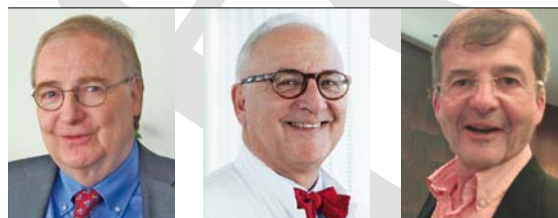
Amiodaron ist ein wichtiges, weltweit angewandtes antiarrhythmisches Medikament. Schilddrüsenfunktionsstörungen sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen, z. T. sind sie durch das im Amiodaron enthaltene Jod verursacht. Amiodaron enthält pro Molekül zwei Jod-Atome. Der Jodgehalt in einer Tablette Amiodaron 200 mg entspricht etwa dem Fünfhundertfachen des täglichen alimentären Jodbedarfs (1).

L'amiodarone est un antiarythmique important utilisé dans le monde entier. Les troubles thyroïdiens sont les effets indésirables les plus fréquents, en partie causés par l'iode contenu dans l'amiodarone. L'amiodarone contient deux atomes d'iode par molécule. La teneur en iode d'un comprimé d'amiodarone à 200 mg correspond à environ cinq cents fois les besoins quotidiens en iode alimentaire (1).

Amiodaron kann sowohl zu einer Hypothyreose als auch zu einer Hyperthyreose führen. Die Hyperthyreose ist Folge des massiven Jodüberangebots mit konsekutiver Überfunktion infolge defekter zellulärer Regulationsmechanismen (Wolff-Chaikoff-Effekt) oder infolge toxischer Schädigung der Schilddrüsenfollikel (2,3). Es ist nachvollziehbar, dass man bei Auftreten von Schilddrüsennebenwirkungen von Amiodaron dieses Medikament abzusetzen versucht. Zumindest war dies eine seit Jahren weit verbreitete Praxis (4,5). Andererseits möchte man bei Patienten, bei denen wegen relevanten bzw. potentiell gefährlichen Rhythmusstörungen Amiodaron eingesetzt worden ist, Amiodaron beibehalten. Im Fall einer Hypothyreose bildet dies kein Problem: Man beginnt eine Schilddrüsen substitutionstherapie. Bei einer Hyperthyreose ist die Situation schwieriger. Anhand eines Fallberichtes werden das Krankheitsbild der Amiodaron-induzierten Hyperthyreose (englisch: amiodarone induced thyrotoxicosis = AIT) und deren Management dargestellt.

Fallvorstellung

Im Juli 1995 wurde bei einem damals 45-jährigen Patienten eine fünffache koronare Revaskularisationsoperation vorgenommen. Zuvor hatte er einen inappetenten Myokardinfarkt erlitten. Es entwickelte sich das Bild einer koronar-bedingten, dilatativen Kardiomyopathie mit deutlich vergrößerten linksseitigen Herzhöhlen und einer mässiggradig eingeschränkten linksventrikulären Auswurf fraktion (EF 35–40%, Norm $\geq 55\%$). Im November 1997 traten ein intermittierendes Vorhofflimmern und Vorhofflattern auf, weswegen Amiodaron eingesetzt wurde. Anlässlich einer Australienreise im November 2000 kam es zu einer kardialen Dekompensation (Beinödeme, deutliche Anstrengungsdyspnoe, Orthopnoe). Es wurde eine Hyperthyreose diagnostiziert und Amiodaron gestoppt. Die Hyperthyreose wurde mit Carbimazol behandelt. Dieses konnte nach wenigen Monaten abgesetzt



Dr. med.
René Maire
Männedorf

PD Dr. med.
Franco Salomon
Zollikon

Dr. med.
Stephan Suter
Männedorf

werden. Noch im gleichen Jahr entwickelte sich eine Hypothyreose, welche eine Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormon erforderte. Im Januar 2002 wurde ein erneuter therapeutischer Katheter-technischer koronarer Eingriff vorgenommen. In der Folge war die kardiale Situation für längere Zeit stabil. Ab 2011 verschlechterte sich die linksventrikuläre Funktion erneut, und 2012 trat wieder ein intermittierendes Vorhofflimmern auf, unter Betablockertherapie anfänglich normokard; der Patient wurde antikoaguliert. Ab 2013 kam es zu einer zunehmenden Verschlechterung der kardialen Situation, so dass man am 03.03.2014 eine Koronarangiographie ohne therapeutischen Eingriff und am 07.03.2014 eine ICD-Implantation vornahm. Da das Vorhofflimmern tachykard und kaum beherrschbar war, wurde am 08.04.2014 auch eine Radiofrequenzkatheterablation (Isolation der Lungenvenen) gemacht. In der Folge trat aber wiederholt das tachykarde Vorhofflimmern auf, verbunden mit kardialen Dekompensationen, so dass mehrere Elektrokonzersionen notwendig waren. Trotz der Vorgeschichte wurde im Juni 2014 entschieden, wieder Amiodaron einzuführen. Am 17.09.2014 erfolgte eine erneute Radiofrequenzkatheterablation, wobei es zu einem kardiogenen Schock mit Multiorganversagen kam. Nach fast dreiwöchiger Hospitalisation begab sich der Patient zur kardialen Rehabilitation. Der weitere Verlauf war bis zur letzten Kontrolle im Herbst 2017 unter fortgesetzter Amiodaron- und Euthyrox-Therapie erfreulich. Der Patient hat sich immer im Sinusrhythmus befunden, er ist kardial kompensiert (EF 40–45%), und er kann wieder regelmässig Sport machen. Der Patient ist unter Schilddrüsen substitution euthyreot.

Klassierung der Amiodaron-induzierten Hyperthyreose

Eine AIT tritt bei ca. 15% der Patienten auf (6). Schilddrüsenfunktionsstörungen sind nicht vorhersehbar. Sie können bereits wenige Wochen nach Beginn der Amiodaron-Therapie oder auch erst Monate nach Therapieende auftreten. Es werden zwei Formen von AIT beschrieben (s. Tab. 1): Typ 1 ist eine Form von Jod-induzierter Hyperthyreose (Hormonüberproduktion), welche bei

Patienten mit vorbestehender Schilddrüsenpathologie auftritt. Typ 2 ist eine Medikamenten-induzierte, destruktive Thyreoiditis, welche vorwiegend auf einen direkten zytotoxischen Effekt von Amiodaron auf die Thyreozyten einer gesunden Schilddrüse zurückzuführen ist (4, 6, 7, 8). Die beim Typ 2 vorliegende destruktive Thyreoiditis ist selbstlimitierend (4, 9). Anschließend kann eine Hypothyreose auftreten (Organinsuffizienz). Die Unterscheidung der zwei AIT-Typen ist oft nicht einfach, «Mischformen» kommen vor (7).

Wahrscheinlich hatte der beschriebene Patient eine AIT Typ 2, aus welcher sich mit der Zeit eine Hypothyreose entwickelte.

Die klinischen Zeichen der Hyperthyreose und deren Intensität sind mannigfaltig. Sie unterscheiden sich nicht von einer genuinen Hyperthyreose: Unerklärter Gewichtsverlust, Tremor, Sinustachykardie, supraventrikuläre Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz. Bei älteren Personen ist die Symptomatik oft wenig ausgeprägt (6). Laborchemisch findet man bei Typ 1-AIT typischerweise sowohl ein erhöhtes (f)T3 als auch ein überproportional erhöhtes (f)T4 bei supprimiertem TSH. Bei Typ 2-AIT ist das (f)T4 sehr stark, das (f)T3 vergleichsweise aber nur wenig erhöht. Als Ausdruck einer Entzündung ist das CRP bei Typ 2-AIT in der Regel etwas erhöht, ggf. auch die BSG.

Management der AIT

Bei der diagnostischen Einschätzung und initialen Behandlung einer AIT kann der Beizug eines Endokrinologen von Nutzen sein. Es soll versucht werden, die Hyperthyreose einzuordnen (Typ 1 bzw. Typ 2). Neben den klassischen Schilddrüsenparametern TSH, (f)T3 und (f)T4 sind auch Schilddrüsenantikörper-Befunde hilfreich. Eine Duplex-Sonographie der Schilddrüse ist diagnostisch empfehlenswert. Die Differenzierung der zwei Formen von AIT ist wichtig, weil die Therapie prinzipiell unterschiedlich ist. Typ 1-AIT wird mit Thyreostatika, Typ 2-AIT mit Prednison behandelt (s. Tabelle 2). Mischformen bedürfen einer Kombinationstherapie. Bei therapierefraktärer, ausgeprägter Hyperthyreose muss die Thyroidektomie erwogen werden (7, 10, 11). Die Schilddrüsenfunktion sollte während einer Amiodaron-Therapie etwa alle sechs Monate (8) oder bei verdächtiger klinischer Symptomatik überprüft werden. Für Patienten mit einer vorbestehenden Schilddrüsenano-

TAB. 1 Verschiedene Merkmale der Typ 1- und Typ 2-AIT		
	Typ 1	Typ 2
Jodmangelgebiet	+++	+
Vorbestehende Schilddrüsen-erkrankung	Ja	Nein
Schilddrüsenmorphologie (klinisch)	Multinoduläre oder diffuse Struma	Schilddrüse klein, fest, gelegentlich dolent
Pathogenese	Exzessive Hormonproduktion	Toxische Follikel-schädigung und Austritt von Schilddrüsenhormonen in die Zirkulation
Schilddrüsen-Antikörper: Thyroperoxidase Antikörper, Thyreoidrezeptor Antikörper	Oft vorhanden	Selten vorhanden
Thyroidale Nuklid- Aufnahme	Erhöht	Keine
Ultraschall	Erhöhte Vaskularisation	Keine Hyper-vaskularisation

TAB. 2 Medikamentöse Therapie der Typ 1- und Typ 2-AIT		
	Typ 1	Typ 2
Thyreostatika (Carbimazol)	+++	-
Prednison	+ (falls keine Besserung)	+++

malie, welche für die Entwicklung einer Typ 1-AIT prädestiniert, ist eine engmaschigere Kontrolle der Schilddrüsenwerte sinnvoll (6).

L. Tomisti et al. studierten bei 200 Patienten mit AIT das Zeitintervall zwischen Beginn der Amiodaron-Therapie und Auftreten einer AIT (6). Bei den Patienten mit einer Typ 1-AIT betrug diese Zeitspanne durchschnittlich 3.5 Monate, bei denjenigen mit einer Typ 2-AIT 30 Monate. Fünf Prozent der Patienten mit Typ 1-AIT und 23% mit Typ 2-AIT hatten erst nach Absetzen von Amiodaron eine AIT entwickelt. Die Autoren folgern, dass Patienten mit Typ 2-AIT auch lange nach Absetzen von Amiodaron periodische Schilddrüsenfunktionstests benötigen, zumindest während zwei Jahren.

Take-Home Message

- ◆ Es gibt zwei Formen von Amiodaron-induzierter Hyperthyreose (AIT): die Typ 1-AIT und die Typ 2-AIT.
- ◆ Die Typ 1-AIT ist Jod-induziert (Hormonüberproduktion), sie kommt bei Patienten mit vorbestehender Schilddrüsenpathologie vor. Die Typ 2-AIT entspricht einer destruktiven Thyreoiditis, sie beruht v. a. auf einem direkten zytotoxischen Effekt von Amiodaron auf die Thyreozyten einer gesunden Schilddrüse.
- ◆ Klinisch kann sich die AIT wie andere Formen von Hyperthyreose mannigfaltig präsentieren, wobei ältere Personen oft weniger stark symptomatisch sind.
- ◆ Labormässig sollen TSH, (f)T3 und (f)T4 sowie Schilddrüsenantikörper bestimmt werden. Eine zusätzliche Duplex-Sonographie der Schilddrüse ist oft empfehlenswert.
- ◆ Die Typ 1-AIT wird mit Thyreostatika, die Typ 2-AIT mit Prednison behandelt. Bei Mischformen ist eine Kombinationstherapie in Erwägung zu ziehen. Wenn die Hyperthyreose therapierefraktär ist, stellt sich die Frage nach einer Thyroidektomie

Messages à retenir

- ◆ Il existe deux formes d'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone (AIT) : le type 1-AIT et le type 2-AIT.
- ◆ Le type 1-AIT est induit par l'iode (surproduction hormonale) et se produit chez les patients présentant une pathologie thyroïdienne pré-existante. Le type 2-AIT correspond à une thyroïdite destructrice et est principalement basé sur un effet cytotoxique direct de l'amiodarone sur les thyrocytes d'une glande thyroïde saine.
- ◆ Sur le plan clinique, l'AIT peut se présenter comme d'autres formes d'hyperthyroïdie à bien des égards, bien que les personnes âgées soient souvent moins symptomatiques.
- ◆ La TSH, la (f)T3 et la (f)T4 et les anticorps thyroïdiens doivent être déterminés en laboratoire. Une échographie duplex supplémentaire de la glande thyroïde est souvent recommandée.
- ◆ Le type 1-AIT est traité avec des médicaments thyroéstatiques, le type 2-AIT avec de la prednison. Un traitement d'association devrait être envisagé pour les formes mixtes. Si l'hyperthyroïdie est réfractaire au traitement, la question d'une thyroïdectomie se pose.

Muss Amiodaron bei Vorliegen einer AIT abgesetzt werden?

Eskes et al. analysierten bei Patienten mit einer Typ 2-AIT, ob die Fortsetzung der Amiodaron-Therapie nach Diagnosestellung einer AIT die Beherrschbarkeit der Schilddrüsen-Funktionsstörung beeinträchtigte. Dies war nicht der Fall (4).

Beim präsentierten Fall stellte sich die Frage, ob erneut Amiodaron eingesetzt werden darf, nachdem einige Jahre zuvor wahrscheinlich eine AIT aufgetreten war. Wegen der sehr kritischen kardialen Situation mit kaum beherrschbaren Rhythmusstörungen blieb keine andere Wahl. Der Verlauf zeigte, dass diese Entscheidung richtig war. Maqdasy et al. untersuchten 46 Patienten, bei welchen erneut Amiodaron eingesetzt wurde, obwohl sie eine Vorgeschichte mit AIT gehabt hatten (12). Vierzehn Patienten (30%) erfuhren eine erneute AIT, zwölf Patienten (26%) entwickelten eine Hypothyreose, und 20 Patienten (44%) blieben euthyreot.

Die Fortsetzung einer Amiodaron-Therapie bei Vorliegen einer AIT oder der Wiedereinsatz von Amiodaron bei Status nach AIT ist also möglich, doch die Schilddrüsenfunktion muss eng-maschig überprüft werden.

Dr. med. René Maire

FMH Kardiologie und Innere Medizin
Bahnhofstrasse 20, 8708 Männedorf
maire@hin.ch

PD Dr. med. Franco Salomon

FMH Endokrinologie/Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin
Niederfelbenweg 9, 8702 Zollikon

Dr. med. Stephan Suter

FMH Innere Medizin, Endokrinologie/Diabetologie
Bahnhofstrasse 14, 8706 Männedorf

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005;118:706
2. Khan A, Puttanna A, Raskauskiene D. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: type 1 or type 2? *BMJ Case Rep* 2014;doi:10.1136/bcr-2014-204485
3. Braverman LE, Ingbar SH. Changes in thyroidal function during adaptation to large doses of iodide. *J Clin Invest* 1963;42:1216
4. Eskes SA, Ender E, Fliers E et al. Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Type 2: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:499-506
5. Tanda ML, Piantanida E, Lai A et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:812-8
6. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L et al. The onset time of amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type. *Euro J Endocrinol* 2014;171:363-8
7. Conen D, Melly L, Kaufmann C et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis. Clinical Course and Predictors of Outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2350-5
8. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:735-51
9. Ahmed S, van Gelder IC, Wiesfeld ACP et al. 2011 Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:388-94
10. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L et al. Total Thyroidectomy in Patients with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis and Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3515-21
11. Meerwein C, Vital D, Greutmann M et al. Totale Thyreoidektomie bei amiodaroninduzierter Hyperthyreose. Wann übersteigt das Risiko der konservativen Therapie das Risiko der chirurgischen Behandlung? *HNO* 2014;62:100-5
12. Maqdasy S, Batisse-Lignier M, Auclair C et al. Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Recurrence After Amiodarone Reintroduction. *Am J Cardiol* 2016;117:1112-6