

Amiodaron-induzierte Fehlfunktionen der Schilddrüse

Zusammenfassung: Im Verlauf einer Behandlung mit Amiodaron, das mit den Schilddrüsenhormonen strukturverwandt ist, entwickeln 15-20% der Patienten Störungen der Schilddrüsenfunktion – in unseren Regionen vor allem eine Hyperthyreose. Es wird ein Typ 1 (Thyreotoxikose durch Jodexzess) von einem Typ 2 (Thyreoiditis) unterschieden. Viele Patienten haben Mischformen. Die Behandlung der Amiodaron-induzierten Hyperthyreose ist komplex, langwierig und ebenfalls mit Nebenwirkungen belastet. Oft müssen monatelang hoch dosiert Thyreostatika und/oder ein Glukokortikosteroid eingenommen werden. Ein rascher Therapieerfolg ist selten. Ultima Ratio ist die Thyreoidektomie. Amiodaron darf in Anbetracht solcher, teils bedrohlicher Nebenwirkungen nur nach strenger Prüfung der individuellen Indikation verordnet werden.

Es ist davon auszugehen, dass 15-20% der Patienten im Verlauf einer Behandlung mit dem nebenwirkungsreichen Antiarrhythmikum Amiodaron Störungen der Schilddrüsenfunktion entwickeln (1). Für diese häufige Nebenwirkung gibt es mehrere Erklärungen. Amiodaron enthält viel Jod. Mit jeder Tablette (200 mg) gelangen etwa 9 mg freies Jod in die Schilddrüse (2). Dies übersteigt den täglichen Jod-Bedarf von 0,2 mg um das 45-fache, in der Aufsättigungsphase sogar um das 200-fache. Die exzessive Jodzufuhr kann bei Patienten mit latenter oder manifester Hyperthyreose zu einer schwer kontrollierbaren, mitunter lebensbedrohlichen Thyreotoxikose führen (sog. Jod-Basedow). Bei Schilddrüsengesunden supprimiert der Jodexzess dagegen vorübergehend die Produktion von Schilddrüsenhormon (Wolff-Chaikoff-Effekt). Amiodaron und seine Metabolite hemmen außerdem die Konversion von Thyroxin (T4) zu Trijodthyronin (T3) in der Körperperipherie durch Interaktion mit verschiedenen Dejodasen. Amiodaron bindet wegen seiner Strukturähnlichkeit mit dem freien T3 (fT3) auch an dessen Rezeptoren (2). Diese Amiodaron-Effekte lassen sich bei Schilddrüsengesunden an erhöhten fT4- und niedrigen fT3-Konzentrationen erkennen. Amiodaron kann auch zu einer subakuten Entzündung der Schilddrüse führen, selbst viele Monate nach dem Absetzen. Die Mechanismen sind nicht ganz klar, doch scheinen autoimmunologische Vorgänge eine wichtige Rolle zu spielen. Die Thyreoiditis kann später zu einer Hypothyreose führen.

Amiodaron kann also sowohl zu einer Über- als auch Unterfunktion der Schilddrüse führen. Patienten mit TPO-Antikörpern und vorbestehender subklinischer Hypothyreose sind besonders häufig betroffen (2). Eine *Hyperthyreose* entwickeln vor allem Patienten mit vorbestehender Knotenstruma, funktioneller Autonomie, langjährigem Jodmangel, subklinischer Hyperthyreose und bei genetischer Prädisposition. Eine Hyperthyreose kann sich aber auch bei einer zuvor unauffälligen Schilddrüse entwickeln. Sie ist daher schwer vorherzusehen.

Amiodaron-induzierte Hyperthyreose (AIH): Die AIH ist für mit Amiodaron behandelte herzkranken Patienten ein erhebliches Risiko. Die Prävalenz der AIH wird in Japan mit 6%, in den Niederlanden mit 10% angegeben und liegt in Gebieten mit Jodmangel möglicherweise noch höher (3, 4). Es werden zwei Typen der AIH und eine Mischform unterschieden:

Bei der *AIH Typ 1* kommt es bei bereits bestehender Schilddrüsenerkrankung (Struma, Autonomie) auf Grund der hohen Jodbelastung zu einer vermehrten Hormonproduktion. Diese führt innerhalb von wenigen Wochen zu manifesten Symptomen einer Hyperthyreose. Bedingt durch die extrem lange Halbwertszeit von Amiodaron und seinen Metaboliten kann der Körper monatelang mit Schilddrüsenhormon überschwemmt werden. Der Typ 1 kann durch eine suffiziente Schilddrüsendiagnostik (s.u.) vor Beginn der Therapie mit Amiodaron meist vermieden werden.

Bei der *AIH Typ 2* induziert Amiodaron eine Thyreoiditis, die u.a. die Follikel zerstört. In der Folge wird unkontrolliert Hormon freigesetzt. Dieser Typ der AIH findet sich oft 2-3 Jahre nach Therapiebeginn, meist ohne dass zuvor eine Schilddrüsenerkrankung bestanden hat. Nach Wochen klingt die Thyreoiditis ab. Es kann sich dann wieder eine Euthyreose einstellen, aber auch eine Hypothyreose. Da eine solche Thyreoiditis nicht vorherzusehen ist, muss die Schilddrüsenfunktion während und auch noch bis zu zwei Jahren nach Ende der Amiodaron-Behandlung überwacht werden (5, 6).

Die Differenzierung zwischen Typ 1 und 2 ist in der Praxis nicht immer möglich. Neben klinischen und anamnestischen Angaben werden vor allem sonografische, klinisch-chemische (Interleukin-6) und teilweise auch nuklearmedizinische (Radiojodidaufnahme, Szintigrafie) Parameter herangezogen (4, 10). Bei vielen Patienten mit AIH ist eine genaue Zuordnung zu Typ 1 oder 2 nicht möglich. Diese bezeichnet man als *AIH-Mischform*, und die Therapie ist entsprechend zweigleisig.

Therapie der AIH: Sie ist wichtig und erfordert viel Geduld. Zunächst empfiehlt es sich, nach der Diagnose Amiodaron abzusetzen, wobei ein rascher klinischer Effekt bei der langen Halbwertszeit nicht zu erwarten ist. Wenn Amiodaron weiter gegeben werden muss, weil es keine Behandlungsalternative gibt, ist damit zu rechnen, dass die Hyperthyreose länger dauert. Auch sind spätere Rezidive dann häufiger (7).

Die AIH Typ 1 wird wie bei Morbus Basedow behandelt. Durch Perchlorat (600-1000 mg, verteilt auf drei Dosen täglich: 20 Tropfen Irenat[®] entsprechen ca. 300 mg) soll die weitere Aufnahme von Jod in die Schilddrüse verringert und durch Thyreostatika (Thiamazol, Propylthiouracil) die Hormonproduktion supprimiert werden. Die Thyreostatika müssen zu Beginn der Behandlung hoch dosiert werden, weil sie kompetitiv mit Jod um die Oxidation durch die Schilddrüsen-Peroxidase in den Follikeln konkurrieren und bei Jodexzess entsprechend weniger wirksam sind. Später wird die Dosis an die peripheren Hormonwerte angepasst. Die Therapie mit Perchlorat wird nur für wenige Wochen empfohlen. Die möglichen Nebenwirkungen der Thyreostatika müssen dabei engmaschig überwacht werden (Blutbild, Leberwerte). Diese Kombinationsbehandlung wirkt meist erst nach einigen Wochen. Oft normalisiert sich die Schilddrüsenfunktion erst nach 2-3 Monaten.

Eine Radiojod-Therapie kommt bei einer AIH nicht in Frage, weil die Schilddrüse mit Jod überladen ist und kaum Radiojod aufnimmt. Wenn die Patienten durch die Hyperthyreose vital gefährdet sind, ist

eine Thyreoidektomie angezeigt. Der Eingriff ist bei manifester Hyperthyreose allerdings nicht ungefährlich, besonders bei herzkranken Patienten. Daher sollte er nur in Zentren mit großer Erfahrung erfolgen.

Die AIH Typ 2 wird entsprechend ihrer Pathogenese primär antientzündlich behandelt. Empfohlen wird eine fünfmonatige Immunsuppression mit Prednisolon, beginnend mit 1 mg/kg-KG für zwei Wochen; danach wird die Dosis alle zwei Wochen reduziert (4). Die Mehrzahl der Patienten erreicht eine Euthyreose innerhalb von 3-4 Monaten. Eine individuelle Prognose ist jedoch nicht möglich. Insbesondere bei Patienten mit großer Schilddrüse und hohem fT4-Spiegel kann es viel länger dauern, bis sich die Stoffwechselsituation wieder normalisiert. Problematisch wird die Behandlung, wenn die Patienten kardial instabil werden. Die Ultima Ratio ist für klinisch instabile Patienten mit Typ 2 AIH ebenfalls die Thyreoidektomie.

Bei den AIH-Mischformen ist eine Kombinationsbehandlung mit Thyreostatika und einem Glukokortikosteroid indiziert. Weil Typ 1 und 2 meist nicht klar voneinander zu trennen sind, Mischformen also häufig sind, empfehlen viele Autoren, die AIH prinzipiell immer gleich mit der Kombination zu behandeln (4). In einer kleinen niederländischen Studie aus dem Jahr 2012 wurden 36 Patienten mit AIH Typ 2 (mittlere fT4-Werte um 60 pmol/l, TSH 0,01 mU/l) mit verschiedenen Kombinationen behandelt (8): Alle erhielten Thiamazol (30 mg/d) und nahmen Amiodaron weiter ein. Darüber hinaus wurden sie in drei Gruppen zusätzlich mit 30 mg/d Prednisolon (Gruppe A; n = 12), zweimal 500 mg/d Natriumperchlorat-Tropfen (Gruppe B; n = 14) oder mit der Kombination Prednisolon plus Perchlorat (Gruppe C; n = 10) behandelt. Behandlungsziel war ein TSH-Wert von 0,4 mU/l oder höher. Kein Patient musste operiert werden. Vier der 14 Patienten in Gruppe B (Thiamazol plus Perchlorat) erhielten im Verlauf wegen mangelndem Ansprechen zusätzlich Prednisolon. Die mediane Dauer bis zum Anstieg des TSH betrug 8, 14 und 12 Wochen, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei einem Patienten dauerte es 32 Wochen bis das TSH anstieg. Bei drei von 36 Patienten (8,3%) kam es nach primärem Therapieerfolg zu einem Hyperthyreose-Rezidiv. 40% der Patienten entwickelten innerhalb von zwei Jahren eine subklinische und 10% eine manifeste Hypothyreose. Eine durch Amiodaron-induzierte Hypothyreose infolge Thyreoiditis wird durch Substitution mit Schilddrüsenhormon unter TSH-Kontrolle therapiert.

Prophylaxe: Eine AIH zu vermeiden, ist in Anbetracht lebensbedrohlicher Verläufe und langwieriger, teils sehr eingreifender Therapien wichtig. Amiodaron sollte generell sehr zurückhaltend verordnet werden, zumal die Schilddrüse ja nur eins von mehreren Organen ist, an denen Nebenwirkungen auftreten können – auch durch Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen (vgl. 11). Im Jahr 2013 wurden zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) insgesamt 40,5 Mio. DDD verordnet (12). Insbesondere zur Rhythmuskontrolle bei paroxysmalem Vorhofflimmern wird Amiodaron nach unserer Einschätzung viel zu häufig eingesetzt. Der Nutzen für den Patienten muss schon sehr groß sein, um die potenziell gefährlichen Nebenwirkungen aufzuwiegen. Um das Risiko für eine AIH abzuschätzen, sollten vor Therapiebeginn TSH, fT3, fT4 und TPO-Antikörper gemessen sowie eine SD-Sonografie durchgeführt werden (2). Laut Fachinformation sind Erkrankungen der Schilddrüse generell eine Kontraindikation (5). Gibt es für die antiarrhythmische Behandlung spezieller Patienten keine Alternative zu Amiodaron, kann präventiv eine Radiojod-Therapie oder Thyreoidektomie

indiziert sein (9).

Literatur

1. AMB 2007, **41**, 45b. [Link zur Quelle](#)
2. Kahaly, G.J., et al.: Dtsch. Arztebl. 2007, **104**,A-3550. [Link zur Quelle](#)
3. Uchida, T., et al.: Int.J. Endocrinol. 2014, 534904. [Link zur Quelle](#)
4. Barvalia, U., et al.:Case Rep. Med.2014, 231651. [Link zur Quelle](#)
5. Fachinformation Cordarex[®]: [Link zur Quelle](#)(Zugriff am 18.1.2015).
6. Shinohara, T., undTakahashi, N.: Circ. J. 2013, **77**, 2875. [Link zur Quelle](#)
7. Bogazzi, F., et al.: J.Clin. Endocrinol. Metab. 2011, **96**, 3374. [Link zur Quelle](#)
8. Eskes, S.A., et al.: J. Clin. Endocrinol.Metab. 2012, **97**, 499. [Link zur Quelle](#)
9. Czarnywojtek, A., et al.:Endokrynol. Pol. 2014, **65**, 269. [Link zur Quelle](#)
10. Pattison, D.A., et al.: Nucl. Med.Commun. 2015, **36**, 356. [Link zur Quelle](#)
11. AMB 1997, **31**, 39a [Link zur Quelle](#). AMB 2000, **34**, 89 [Link zur Quelle](#) . AMB 2005, **39**, 54b [Link zur Quelle](#). AMB 2008, **42**, 92a [Link zur Quelle](#) . AMB 2009, **43**, 91 [Link zur Quelle](#). AMB 2010, **44**, 55 [Link zur Quelle](#) . AMB 2010, **44**, 81. [Link zur Quelle](#)
12. Schwabe,U., und Paffrath, D. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2014. Springer-VerlagBerlin Heidelberg, 2014. S. 687.