

Angina pectoris/ischemische hartziekte: thyreomimetica 454

ecg: electrocardiogram, TSH: thyroïd stimulerend hormoon

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Oe K et al. Acute myocardial infarction following hormone replacement in hypothyroidism. Int Heart J 2007;48:107-11.	casus n=1	Bij een 67-jarige patiënt, roker zonder geschiedenis van angina, werd autoimmuun-hypothyreoïdie vastgesteld. Na een negatieve stresstest met intraveneus dipyridamol werd levothyroxinetherapie gestart (startdosis 25 µg/dag, verhoging tot 50 µg/dag na 2 weken en tot 75 µg/dag na 4 weken). 80 dagen na de start van de therapie ontwikkelde de patiënt een myocardinfarct. Totale afsluiting van twee kransslagaderen en ernstige stenose van de derde werd waargenomen. De patiënt werd behandeld met dotteren en een bypass-operatie. De auteurs geven aan dat een geleidelijkere instelling van levothyroxine voor oudere patiënten adequaat is, ook bij een negatieve dipyridamol-test. Ze postuleren dat het scheuren van een atherosclerotische plaques (door relatieve tachycardie, toegenomen 'shear stress' en verhoging van het effect van epinefrine), vasospasme of een toename van de zuurstofbehoefte door het myocard de oorzaak kunnen zijn van het myocardinfarct.
ref. 2 Gowda RM et al. Acute myocardial infarction with normal coronary arteries associated with iatrogenic hyperthyroidism. Int J Cardiol 2003;90:327-9.	casus n=1	Een 51-jarige patiënte, postmenopauzaal met een lange geschiedenis van hypertensie, ontwikkelde een acuut myocardinfarct op therapie met levothyroxine 175 µg/dag en amlodipine 5 mg/dag. Cholesterol en kransslagaderen waren normaal. Ze werd behandeld met standaard anti-ischemische therapie en levothyroxine werd aanvankelijk verlaagd tot 100 µg/dag en vervolgens weer verhoogd tot 150 µg/dag. De auteurs postuleren dat het myocardinfarct een gevolg is van directe invloed van het toegediende levothyroxine op de zuurstoftoevoer naar en zuurstofverbruik door het myocard, leidend tot een onbalans. De auteurs vermelden 8 eerdere casus van myocardinfarct in patiënten op levothyroxine-ervangingstherapie, waarvan 1 bij een patiënt met normale kransslagaderen. Daarnaast vermelden ze een studie waarin bij 1000 patiënten bloed werd afgenomen direct na opname op de Spoedeisende Hulp. Hieruit bleek een 2,6x zo grote kans op aanwezigheid van een coronair probleem (angina pectoris of myocardinfarct) bij een verhoging van plasmaconcentraties vrij trijoodthyronine (liothyronine).
ref. 3 Moliterno D et al. Case report: coronary vasospasm--relation to the hyperthyroid state. Am J Med Sci 1992;304:38-42.	casus n=1	Een 45-jarige patiënte, rookster met familiegeschiedenis van vroege coronaire aandoeningen, rapporteerde gedurende de afgelopen maand het soms gedurende 5-10 minuten in rust optreden van een onaangenaam gevoel onder het borstbeen met dyspneu en misselijkheid. Symptomen verergerden binnen een week en ambulante ecg toonde episoden van duidelijke ST-depressie in rust. De patiënte bleek verhoogde concentraties trijoodthyronine en thyroxine te hebben, consistent met de ziekte van Graves. In asymptomatische toestand had de vrouw een 70% stenose in een van de kransslagaderen. Deze stenose nam af tot 30% na sublinguale nitroglycerine. Behandeling met nitraten en propylthiouracil (3 dagen 600 mg/dag, gevolgd door 300 mg/dag) verbeterde de symptomen en zorgde voor het verdwijnen van de episoden van ST-depressie. Na 6 maanden werden nitraten gestopt. Thyreotoxicose en anginasymptomen kwamen terug toen de vrouw met propylthiouracilmedicatie stopte (twee maal: na een paar maanden als na een jaar). De patiënt was 5 jaar symptoomvrij na behandeling met radioactief jodium. Toen hyperthyreoïdie en angina terugkeerden werd ze 3 jaar geleden nogmaals behandeld met radioactief jodium. Dit leidde tot hypothyreoïdie, waarvoor ze werd behandeld met levothyroxine. Sindsdien is ze symptoomvrij met levothyroxine als enige medicatie. Hyperthyreoïdie is geassocieerd met angina en er zijn verschillende casus waarin

ref. 3, vervolg		myocardinfarct is waargenomen. Symmes, 1977 vermeldt 20 casus waarin myocardischemie duidelijk geassocieerd lijkt met de hyperthyreoïde status. Aanvankelijk werd aangenomen dat hyperthyreoïdie angina voornamelijk bevordert door een toegenomen zuurstofbehoefte, waarbij een bloedstroombelemmerende atherosclerotische stenose in sommige gevallen een belangrijke rol kan spelen. Sinds de vermelding van 3 casus van angina en sterfte in hyperthyreoïde patiënten met normale kransslagaderen, wordt echter gesuggereerd dat vasospasmen verantwoordelijk kunnen zijn. Vier casus tonen angiografisch coronaire vasospasmen in associatie met hyperthyreoïdie. In de eerste casus had een patiënt ST-segmentveranderingen gevolgd door ventriculaire tachycardie en fibrilleren na stopzetten van behandeling met nitraten. Nitraten waren niet langer nodig nadat de patiënt van hyperthyroïd euthyroïd was geworden. In de tweede casus was sprake van een patiënt, die na verwijdering van de schildklier, terugkerende vasospastische angina had elke keer dat de vervangingsdosis levothyroxine werd verhoogd tot meer dan 150 µg/dag, ondanks dat de patiënt op deze dosis nog steeds serologische hypothyroïd was. In de derde casus was sprake van 2 patiënten met progressieve angina vroeg in het verloop van thyreotoxicose. De patiënten hadden episoden van vasospasme, die gepaard gingen met ST-verhoging in de ene patiënt en ST-verlaging in de andere. De kransslagaderen van beide patiënten waren normaal. De vierde casus beschrijft de terugkeer van angina in rust met gedocumenteerd vasospasme bij een patiënte die na een symptoomvrij jaar stopt met antithyreoïde behandeling. Therapeutische trials met alfa-adrenerge blokkers, serotoninereceptorblokkers en trombocytremmers als profylaxe voor vasospasmen hebben weinig tot geen significant effect opgeleverd.
ref. 4 Mariotti S et al. Cardiovascular risk in elderly hypothyroid patients. Thyroid 2007;17:1067-73.	review	Symptomatisch hypothyreoïdie is geassocieerd met verschillende functionele cardiovasculaire afwijkingen en toegenomen risico op atherosclerose ten gevolge van hypertensie geassocieerd met een atherogeen lipidenprofiel. Soortgelijke (maar milde) cardiovasculaire afwijkingen zijn aanwezig bij subklinisch hypothyreoïdie. Omdat deze afwijkingen afnemen na toediening van levothyroxine, zijn de cardiovasculaire voordelen van schildklierhormoonvervangingstherapie bij symptomatisch hypothyreoïdie buiten twijfel, onafhankelijk van de leeftijd van de patiënt of de aanwezigheid van cardiovasculaire ziekte. Echter, toediening van thyroïdhormoon aan ouderen vermindert aan de ene kant typische myxoedemateuze cardiovasculaire afwijkingen en kan aan de andere kant bestaande cardiovasculaire ziekte verergeren door het verergeren van myocardischemie. Om deze reden wordt bij oudere mensen aangeraden om de therapie te beginnen met een lage dosis levothyroxine (12,5-25 µg/dag) en om vervolgens zeer langzaam te verhogen (verhogingen met 12,5-25 µg/dag in intervallen van 4-6 weken, totdat de serum TSH in het normale gebied is). In patiënten met coronaire hartziekten wordt soms een kleine verhoging van TSH toegestaan om verergering van myocardischemie te voorkomen (compromistherapie). Het werkelijke cardiovasculaire risico van symptomatisch hypothyreoïdie is niet goed gedefinieerd en alle aannamen zijn gebaseerd op studies met een klein aantal patiënten. Voor subklinisch hypothyreoïdie is geen consensus bereikt over de werkelijke impact op cardiovasculaire en algehele gezondheid en een al dan niet gunstige invloed van schildklierhormoonvervangingstherapie.
ref. 5 Gammage M, Franklyn J. Hypothyroidism, thyroxine treatment, and the heart. Heart 1997;77:189-90.	review	Onbehandeld hypothyreoïdie is geassocieerd met sinusbradycardie, diastolische hypertensie (tot 20% van de patiënten), verminderd contractievermogen van het myocard, toename van LDL cholesterol en afname van HDL cholesterol. In 1997 was bewijs dat ischemische hartziekten vaker voorkomen in patiënten met hypothyreoïdie schaars. Veel van de cardiovasculaire afwijkingen bij hypothyreoïdie worden gecorrigeerd door levothyroxine. Echter, angina en myocardinfarct kunnen worden geïnduceerd door start van levothyroxine (zelfs bij lage dosering) in patiënten met onderliggende coronaire slagaderaandoeningen. Er is weinig bewijs dat liothyronine beter is dan levothyroxine in patiënten met ischemische hartziekten. Terwijl gerapporteerd is dat tot 15% van de patiënten die start met levothyroxinetherapie binnen 2 jaar een myocardinfarct krijgt, is ook duidelijk dat pijn op de borst verbetert of verdwijnt in tot

ref. 5, vervolg		50% van deze patiënten. Echter, 40% van de patiënten met angina tolereert geen volledige vervangingsdoses levothyroxine. De aanwezigheid van onbehandelde of partieel behandeld hypothyreoïdie heeft geen nadelig effect op de uitkomst van bypass-operaties of dotterbehandelingen. In patiënten ongeschikt voor bypass-operatie of dotterbehandeling, wordt adequate dosering van levothyroxine mogelijk niet bereikt, zelfs niet als begonnen wordt met een dosis van 25 µg/dag of minder en er om de paar weken geleidelijke verhoging plaatsvindt. Een studie bij 29 vrouwen die langdurig werden behandeld met levothyroxine vond geen verschillen in het voorkomen van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit vergeleken met controles. Een grotere studie met 1180 patiënten op levothyroxine toonde een toegenomen risico voor ziekenhuisopname ten gevolge van ischemische hartziekten voor patiënten jonger dan 65 jaar, maar geen verschil tussen degenen met normale en lage TSH-concentraties.
ref. 6 Ellyin FM et al. Hypothyroidism complicated by angina pectoris: therapeutic approaches. J Clin Pharmacol 1992;32:843-7.	review	Langdurig hypothyreoïdie kan schadelijk zijn en is geassocieerd met een hogere prevalentie van coronaire slagaderaandoeningen. Bijna alle patiënten met hypothyreoïdie vertonen ST-segment- en T-golfafwijkingen, die op coronaire ischemie lijken. Smyth rapporteerde in 1938 voor de eerste keer dat schildklierhormoon-vervangingstherapie in patiënten met langdurig hypothyreoïdie was geassocieerd met verergering van angina en zelfs dood door myocardinfarct. Thyroxine versnelt de hartslag en stimuleert het contractievermogen van het hart, waardoor het zuurstofverbruik door het hart toeneemt. In een studie met 1503 hypothyreoïde patiënten die levothyroxine kregen, werd een significante toename van plotselinge dood of myocardinfarct gevonden. In een studie van 51 patiënten met hypothyreoïdie en angina, verergerde de angina in eenderde van de patiënten die euthyroid werd door vervangingstherapie. In oudere patiënten of patiënten met coronaire slagaderaandoeningen is er een potentieel risico voor het induceren van angina of aritmie als met de volledige dosis levothyroxine wordt gestart. Er moet daarom gestart worden met een dosis van 12,5-25 µg/dag, gevolgd door een toename met maximaal 25 µg/dag om de 3 of 4 weken totdat een normale dosering wordt bereikt. In sommige patiënten kan de therapie angina verlichten, maar dit is vaak niet het geval. Als hypothyreoïdie wordt ontdekt bij een patiënt met bestaande coronaire slagaderaandoeningen is het risico van angina, aritmieën en zelfs myocardinfarct veel groter. Zelfs met een lage startdosis kunnen dan cardiale symptomen optreden. Om deze reden wordt bij ontwikkeling van angina stopzetten van levothyroxine aangeraden totdat anti-anginatherapie is gestart en lang genoeg voortgezet om effectief te worden. Starten van anti-anginamedicatie is vaak succesvol in het stoppen van de angina en het mogelijk maken van de herstart van de thyroïdvervangingstherapie. Het voortbestaan van angina ondanks anti-anginatherapie kan wijzen op de noodzaak voor een dotterbehandeling of bypass-operatie voorafgaand aan de thyroxinetherapie.
ref. 7 SPC Thyrox Duotab (levothyroxine) 30-06-14.		Waarschuwing: De aanvangsdosis en eventuele dosisverhogingen dienen met grote voorzichtigheid gekozen te worden bij patiënten met cardiovasculaire klachten (begindosis van 12,5-25 microgram per dag en verhoging van de dagelijkse dosis met 12,5-25 microgram iedere 2 weken tot de juiste dosis is bereikt): een te hoge aanvangsdosis of een te snel stijgen van de dosering kan leiden tot het ontstaan of verergeren van angineuze klachten, aritmieën, hartinfarct, decompensatio cordis of een te abrupte bloeddrukstijging. Bw: Angina pectoris, tachycardie, hartkloppingen, aritmie.
ref. 8 SPC Cytomel (liothyronine) 03-12-13.		Waarschuwing: Cytomel 25 microgram mag niet worden toegediend in geval van cardiovasculaire aandoeningen, in het bijzonder bij coronaire insufficiëntie, behalve indien een behandeling met schildklierhormoon formeel noodzakelijk is. In die gevallen dient voorzichtig gedoseerd te worden (begindosis van 6,25 microgram en een verhoging met 6,25 microgram om de 2 weken). Bw: Bijwerkingen bij de behandeling met Cytomel 25 microgram wijzen op overdosering. Overdosering kan aanleiding geven tot hyperthyreoïdie, die klinisch tot uiting komt door o.a. tachycardie. Deze verschijnselen verdwijnen enkele dagen na het staken van de behandeling of na een aangepaste verlaging van de doses.

Opmerkingen:

- Niet alle studies en casus over gebruik van thyreomimetica bij patiënten met angina zijn in het statusrapport opgenomen, omdat de opname van extra studies en casus niet essentieel bijdraagt aan de bewijslast. Studies naar gebruik van thyreomimetica voor, tijdens of na bypass-operaties zijn niet meegenomen, omdat dit geen geregistreerde indicatie is. Studies en casus voor het jaar 2000 zijn niet meegenomen. Voor de periode na 2007 werd geen literatuur gevonden die voldoende bijdroeg aan de bewijslast om te worden opgenomen.

Datum literatuursearch: 7 april 2015.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	ja	ja	22 mei 2015