

41. Journal Club

Levothyroxin, Hypothyreose und Depression

Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, et al. Effect of Levothyroxine Therapy on the Development of Depressive Symptoms in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: An Ancillary Study of a Randomized Clinical Trial.

JAMA Netw Open. 2021 Feb 1;4(2):e2036645. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36645.

Abstract

Importance: Previous trials on the effect of levothyroxine on depressive symptom scores in patients with subclinical hypothyroidism were limited by small sample sizes (N = 57 to 94) and potential biases.

Objective: To assess the effect of levothyroxine on the development of depressive symptoms in older adults with subclinical hypothyroidism in the largest trial on this subject and to update a previous meta-analysis including the results from this study.

Design, Setting, and Participants: This predefined ancillary study analyzed data from participants in the Thyroid Hormone Replacement for Untreated Older Adults with Subclinical Hypothyroidism (TRUST) trial, a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group clinical trial conducted from April 2013 to October 31, 2016. The TRUST trial included adults aged 65 years or older diagnosed with subclinical hypothyroidism, defined as the presence of persistently elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) levels (4.6-19.9 mIU/L) with free thyroxine (T₄) within the reference range. Participants were identified from clinical and general practitioner laboratory databases and recruited from the community in Switzerland, the Netherlands, Ireland, and the UK. This ancillary study included a subgroup of 472 participants from the Netherlands and Switzerland; after exclusions, a total of 427 participants (211 randomized to levothyroxine and 216 to placebo) were analyzed. This analysis was conducted from December 1, 2019, to September 1, 2020.

Interventions: Randomization to either levothyroxine or placebo.

Main Outcomes and Measures: Depressive symptom scores after 12 months measured with the Geriatric Depression Scale (GDS-15),

with higher scores indicating more depressive symptoms (minimal clinically important difference = 2).

Results:

A total of 427 participants with subclinical hypothyroidism (mean [SD] age, 74.52 [6.29] years; 239 women [56%]) were included in this analysis. The mean (SD) TSH level was 6.57 (2.22) mIU/L at baseline and decreased after 12 months to 3.83 (2.29) mIU/L in the levothyroxine group; in the placebo group, it decreased from 6.55 (2.04) mIU/L to 5.91 (2.66) mIU/L. At baseline, the mean (SD) GDS-15 score was 1.26 (1.85) in the levothyroxine group and 0.96 (1.58) in the placebo group. The mean (SD) GDS-15 score at 12 months was 1.39 (2.13) in the levothyroxine and 1.07 (1.67) in the placebo group with an adjusted between-group difference of 0.15 for levothyroxine vs placebo (95% CI, -0.15 to 0.46; P = .33). In a subgroup analysis including participants with a GDS-15 of at least 2, the adjusted between-group difference was 0.61 (95% CI, -0.32 to 1.53; P = .20). Results did not differ according to age, sex, or TSH levels. A previous meta-analysis (N = 278) on the association of

levothyroxine with depressive symptoms was updated to include these findings, resulting in an overall standardized mean difference of 0.09 (95% CI, -0.05 to 0.22).

Conclusions and Relevance:

This ancillary study of a randomized clinical trial found that **depressive symptoms did not differ after levothyroxine therapy compared with placebo after 12 months**; thus, these results do not provide evidence in favor of levothyroxine therapy in older persons with subclinical hypothyroidism to reduce the risk of developing depressive symptoms.

Fazit:

Substitution hilft nicht bei einer latenten Hypothyreose mit Depression. Wir würden es trotzdem nach dem klinischen Bild beurteilen und therapieren.

Fazit Regen:

Leider bringt es keinen Nutzen bei Älteren. Latente Hypothyreose zu substituieren macht keinen Sinn. Symptome einer Depression und Hypothyreose ähneln sich – da ist es schwierig, eine laborchemische Hypothyreose als latent (also nicht symptomatisch) zu betrachten. Ein gut kontrollierter Therapieversuch kann erfolgen (langsam in 25er Schritten steigern).

Nachtschweiß, systematic review

Night Sweats: A Systematic Review of the Literature

Mold, J. W., Holtzclaw, B. J., & McCarthy, L. (2012). Night sweats: a systematic review of the literature. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 25(6), 878-893.

Background: Much of primary care involves helping patients manage symptoms. Nighttime sweating is a symptom linked to menopause, malignancies, autoimmune diseases, and infections. However, in primary care settings, night sweats are commonly reported by persons without these conditions.

Methods: We conducted a literature review, focusing on questions about definition, mechanisms, incidence/prevalence, measurement, clinical causes, evaluation, treatment, and prognosis. We limited our search to English language studies of adult humans published since 1966. Because studies of estrogen and androgen deficiency states had been reviewed by others, we excluded them. Search criteria were developed for each question. Publications meeting criteria were reviewed by the first 2 authors and consensus was reached through discussion.

Results: Prevalence estimates ranged from 10% among older primary care patients to 60% among women on an obstetrics inpatient unit. Life expectancy of primary care patients reporting night sweats did not appear to be reduced. Although many clinical causes have been suggested, most are not well supported. Algorithmic approaches to evaluation are not evidence-based. Alpha adrenergic blockers may reduce night sweats in patients taking serotonin reuptake inhibitors. Thalidomide and thioridazine may benefit some terminal cancer patients with night sweats.

Conclusions: The symptom, night sweats, appears to be nonspecific. Many questions about causation, evaluation, and management remain unanswered.

"Bothersome symptoms, one fourth of which are chronic or recurrent, account for more than 50% of outpatient encounters. At least one third to one half of these symptoms are never fully explained and others are particularly difficult to interpret. Included among these is the symptom, night sweats."

Nachtschweiß wird oft mit Krebserkrankungen, Menopause, Autoimmunerkrankungen und Infektionen in Verbindung gebracht.

Bei dieser Studie handelt es sich um ein systematisches Literaturreview zu Definition, Mechanismen, Inzidenz, Prävalenz, Messung, klinische Ursachen, Bewertung, Behandlung und Prognose.

Es wurden Studien in englischer Sprache von 1966 bis 2011 einbezogen, ohne Studien zu Testosteron- oder Östrogen-Mangel zu berücksichtigen. Zusätzlich Up-To-Date Version 19.6.

Definition: Vermehrtes Schwitzen im letzten Monat, unterteilt nach Schwere (wechseln der Kleidung notwendig, hat der/die Patientin das Thema selbst angesprochen).

Inzidenz/ Prävalenz: Prävalenz bei älteren Patient*innen im primärmedizinischen Setting 10%,

Messung: Es gibt praktisch keine Studien, in denen Nachtschweiß objektiv gemessen wurde.

Klinische Ursachen: Es gibt eine Vielzahl assoziierter Erkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Aortendissektion, Prinzmetal-Angina, Hyperthyreose, Tuberkulose, Lymphom, hepatisches Hämangiom, Prostata-Krebs, obstruktive Schlafapnoe, Nebenwirkung von Antidepressiva), allerdings ohne Evidenz, dass Nachtschweiß im primärmedizinischen Setting ein guter Prädiktor für eine dieser Erkrankungen ist.

Bewertung: Folglich sind auch übliche Algorithmen zur Beurteilung sind nicht evidenzbasiert.

Behandlung: Therapie der zugrunde liegenden Ursache, symptomatisch bei Pat. mit Krebs im Endstadium mit Thalidomid, Thioridazin, Nabilone. Wenn Nachtschweiß Nebenwirkung einer Behandlung mit SSRI ist hat sich Mirtazapin und Clonidin bewährt.

Prognose: Nachtschweiß hat im primärmedizinischen Setting keinen Einfluß auf die Lebenserwartung.

Fazit:

Laut Uni haben wir den Nachtschweiß als Alarmsymptom im Hinterkopf. Fraglich ist, wie der Nachtschweiß definiert wird. Wann ist es pathologisch.

Wir sehen ihn eher im Zusammenspiel mit anderen Symptomen (Gewichtsabnahme, Mattigkeit) als wichtig an.

Fazit Regen:

Bei B-Symptomatik ist es vor allem Fieber und Gewichtsabnahme, weniger oder gar nicht der Nachtschweiß. Man kann eigentlich darauf verzichten.

Die Definition ist schwammig und das kann man auch nicht wirklich objektivieren.

MKK Benefit 04/2021 **Wirksamkeit von inhalierbarem Budesonid** bei Covid 19 Erkrankung

am Wochenende wurde die bislang nur als Preprint verfügbare Arbeit zur Wirksamkeit von inhalierbarem Budesonid im Lancet Respiratory Medicine veröffentlicht (Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial - <https://t1p.de/dpmk>).

Prof. M Kochen hatte im Benefit vom 17. Februar auf die noch nicht begutachtete Studie hingewiesen].

Der von britischen und australischen Wissenschaftlern verfasste Artikel beschreibt einen offenen, randomisiert-kontrollierten Vergleich von 2x800 mcg/d inhalierbarem Budesonid mit „üblicher Behandlung“:

§ Von den 146 für die Randomisierung vorgesehenen Teilnehmern im Alter von 44-46 Jahren erhielten letztendlich 69 eine „übliche Behandlung“ (usual care; uc) und 71 das Verum innerhalb von 3-5 Tagen nach Beginn von milden Beschwerden.

§ Ein positiver RT-PCR wurde bei 137 (94%) Teilnehmern nachgewiesen

Primärer Endpunkt war ein Notfallbesuch, inkl. dem Aufsuchen einer Notfallstation bzw. einer Krankenhausaufnahme.

Sekundärer Endpunkt war das vom Patienten angegebene Ende der Symptomatik (dokumentiert u.a. durch Nutzung von zwei etablierten Fragebögen: FluPRO questionnaire, Common Cold questionnaire). Hausärzte erkundigten sich täglich nach dem Befinden ihrer Patienten.

u Die Studie, deren Fallzahlberechnung ursprünglich n=478 Personen (nach erwartetem Rückzug von 20%, n=398) Personen umfasste, wurde vorzeitig beendet. Die Autoren begründen diesen Schritt mit der Angabe, eine statistische Prüfung habe ergeben, dass eine weitere Rekrutierung das Ergebnis nicht mehr beeinflusst hätte.

Die Ergebnisse

Elf der 140 Patienten erreichten den primären Endpunkt - 15% der mit usual care (uc) und 3% der mit Budenosid behandelten (Ratendifferenz 0·123, 95% KI 0·033–0·213; p=0·009).

§ Die Number needed to treat (NNT) betrug 8.

§ Aus den multiplen und z.T. verwirrenden Daten zum sekundären Endpunkt (z.B. wie schnell fiel Fieber innerhalb von 7 Tagen, wie groß war der Unterschied in Tagen bei der Einnahme von Analgetika zur Fiebersenkung etc.) seien nur wenige erwähnt:

w Die mittlere Dauer bis zum Ende der Symptomatik betrug sieben Tage, genauso lange war die mittlere Einnahmedauer von Budenosid.

w Unter Budesonid (FLUPro questionnaire) erholten sich die Patienten im Mittel um einen Tag schneller; nach 14 Tagen wurde diese Erholung bei 55 (82%) Teilnehmern in der Budesonid Gruppe und 49 (72%) in der uc-Gruppe angegeben (p=0·166). Keine signifikanten Unterschiede.

w Eine Sauerstoffsättigung von 94% oder weniger (an mindestens einem Tag während zwei Wochen) ereignete sich bei 41 (59%) Teilnehmern in der Budesonid-Gruppe und bei 40 (58%) der uc-Gruppe. Ebenfalls nicht signifikant (p=0·943).

Quintessenz

§ Wie kaum anders zu erwarten, wird diese Studie von vielen Medien als „Durchbruch“ gefeiert. Meine persönliche Einschätzung fällt nüchterner aus: Die fehlende Verblindung und vor allem der vorzeitige Abbruch der Studie relativieren das Ergebnis.

§ Im weltweit größten Studienregister (clinicaltrials.gov) laufen z.Zt. nur zwei Untersuchungen zu inhalierbaren Corticosteroiden – eine Studie in Buenos Aires mit ambulanten Patienten, die voraussichtlich Ende August abgeschlossen, aber damit noch nicht publiziert sein wird. Eine weitere Studie am Pariser Hôpital Bichat rekrutiert ausschließlich stationäre Patienten mit Pneumonie.

§ Die theoretische Begründung für den Einsatz des Arzneimittels ist allerdings gut fundiert: In-Vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Inhalation von Glucocorticoiden die Replikation von SARS-CoV-2 vermindert und eine Downregulierung sowohl des ACE-2-Rezeptors als auch der transmembranösen Protease Serin-2 bewirkt (beide für den Zelleintritt des Virus von entscheidender Bedeutung). Zudem wird die unterdurchschnittliche „Repräsentanz“ von Asthma-Patienten in den Risikostudien zu Covid-19 auf die häufige Behandlung mit inhalierbaren Corticosteroiden zurückgeführt.

§ Bis auf Mundsoor (vor allem bei nicht beachteter Mundspülung nach jeder Anwendung) verursacht Budenosid bei kurzfristiger Anwendung keine wesentlichen unerwünschten Wirkungen. Bei der systemischen Gabe von Dexamethason (6mg/d nur bei Patienten auf Intensivstation) sind hingegen ernsthafte Nebenwirkungen zu befürchten.

Von allen an Covid-19 Erkrankten benötigen in Deutschland 90% der positiv getesteten Fälle keinen Krankenhausaufenthalt. Ich würde inhalierbares Budesonid daher zunächst nur bei Personen über 60 Jahren und/oder Risikofaktoren für einen schweren Verlauf (z.B. Adipositas, Diabetes, Hypertonie, COPD, Herz- und Nierenkrankheiten, Immunsuppression) einsetzen - bei anderen Patienten nur bei klinischer Verschlechterung. Bei diesem Personenkreis sollte man auch an weitere Therapieoptionen (wie niedermolekulares Heparin bzw. Fluvoxamin) denken.

§ Mit meinem Freund und Kollegen Josef Pömsl habe ich knapp gehaltene Therapieoptionen (mit Literaturangaben) für ambulante/hausärztliche Patienten verfasst, die jetzt in der dritten Version vorliegen und für jedermann online abrufbar sind <https://t1p.de/uhu4>. Für die nächste Aktualisierung der S1-Leitlinie der DEGAM sind entsprechende Änderungen vorgesehen.

Fazit:

Kleine Patientengruppe, überschaubarer Erfolg. Risikopatienten und Patienten mit Symptomen können wir frühzeitig mit Budesonid behandeln.

Fazit Regen:

Eigentlich können wir nichts falsch machen damit. Wenn es mögliche Risikopatienten gibt, kann man sie damit behandeln (partizipative Entscheidungsfindung).

Es werden noch Studien folgen.

Mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie: Verkürzung der antibiotischen Therapie möglich

Arzneimittelbrief

Pneumonien sind eine sehr häufige Indikation für eine antibiotische Therapie. Die ambulant erworbene Pneumonie (CAP; „community acquired pneumonia“) ist weltweit eine der am häufigsten tödlich verlaufenden Infektionserkrankungen (1). Aktuelle Zahlen der Versorgungsforschung aus Deutschland zeigen auf der Basis von Krankenkassendaten eine Inzidenz von 9,7 Fällen pro 1.000 Personenjahre, was einer Gesamtzahl von mehr als 660.000 Patienten pro Jahr entspricht (2). Die Inzidenz der CAP ist bei Personen ≥ 65 Jahren deutlich höher (3-5). Anhand der sog. CRB-65-Kriterien (C = Konfusion = Bewusstseinstörung), R = Atemfrequenz $\geq 30/\text{Min.}$, B = Blutdruck diastolisch ≤ 60 mm Hg, systolisch < 90 mm Hg, 65 = Alter ≥ 65) kann das Letalitätsrisiko bei CAP abgeschätzt und die Indikation für eine stationäre Aufnahme einfacher gestellt werden (6).

Die initiale kalkulierte Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie erfolgt entsprechend einer Risikostratifizierung in 3 Klassen:

1. Leichte Pneumonie: CRB-65 = 0; O_2 -Sättigung $\geq 90\%$, keine dekompensierte Komorbidität;
2. Mittelschwere Pneumonie: weder leicht noch schwer;
3. Schwere Pneumonie: akute respiratorische Insuffizienz und/oder schwere Sepsis bzw. septischer Schock und/oder dekompensierte Komorbidität.
Patienten mit mittelschwerer CAP sollten stationär behandelt werden (7), in der Regel mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum für 5-7 Tage (7, 8). In europäischen Leitlinien wird eine Behandlungsdauer von 8 Tagen empfohlen (9).

Eine kürzere Behandlungsdauer reduziert die Häufigkeit von Nebenwirkungen und das Auftreten bakterieller Resistenzen (10, 11). Daher wurde nun eine Studie durchgeführt, die der Frage nachgegangen ist, ob die antibiotische Therapie bei mittelschwerer CAP auf 3 Tage verkürzt werden kann (12). Die Studie wurde vom französischen Gesundheitsministerium finanziert.

Fazit: Bei Patienten mit mittelschwerer ambulant erworbener Pneumonie, die nach 3 Tagen Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure klinisch gebessert und stabil sind, ist eine Beendigung der antibiotischen Therapie einer Fortführung für weitere 5 Tage nicht unterlegen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine niederländische Studie bereits 2006 bei Patienten mit milder bis mittelschwerer ambulant erworbener Pneumonie nach 3 Tagen i.v. Behandlung mit Amoxicillin (14). Die in der Leitlinie empfohlenen 5-7 Tage antibiotische Behandlung sollten also hinterfragt werden.

Fazit:

Wie schon andere Studien vorher sollten wir die antibiotische Therapie grundsätzlich so kurz wie möglich halten.

Fazit Regen:

Wie schon andere Studien vorher sollten wir die antibiotische Therapie grundsätzlich so kurz wie möglich halten.

High-Dose vs Standard-Dose Amoxicillin Plus Clavulanate for Adults With Acute Sinusitis

A Randomized Clinical Trial

Jennifer Gregory, MD; Bichtram Huynh, MD; Brittany Tayler, MD; et al

JAMA Netw Open. 2021;4(3):e212713. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.2713

Bedeutung: Die akute bakterielle Sinusitis ist häufig, aber die aktuell empfohlene antibiotische Therapie bringt wenig Vorteile.

Ziel: Die Autoren wollten bestätigen, dass hochdosiertes (zweifach der Standardmenge) Amoxicillin plus Clavulansäure bei Erwachsenen besser als die Standarddosierung ist.

Design, Setting, und Teilnehmer: Diese doppelblinde, randomisierte comparative-effectiveness Studie wurde zwischen Febr 2018 und May 2020 in einer allgemeinmedizinischen Praxis in der Staat New York durchgeführt. Die Teilnehmer waren alle über 18 J und erhielten Amoxiclav nach einer Diagnose von Sinusitis nach den Guidelines von der Infectious Diseases Society of America.

Intervention: Amoxicillin 875 mg mit Clavulansäure 125 mg plus entweder Placebo (standard Dosis - SD) oder Amoxicillin 875 mg (high dose - HD) 2xtgl für 7 Tage.

Outcomes: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde durch die Patientenangaben „viel besser“ oder „keine Symptome“ nach 3 Tagen laut Global Rating of Improvement scale (1: viel schlechter, 6: keine Symptome) definiert. Der primäre Endpunkt für unerwünschte Nebenwirkung war das Auftreten vom Durchfall (erfragt am 3. und 10. Tag der Behandlung)

Ergebnisse: Aufgrund der Covid-Restriktionen konnten nur 157 Patienten in die Studie aufgenommen werden (117 Frauen, Durchschnittsalter 48,5 J, 78 in der Hochdosisgruppe, 79 in der Standarddosisgruppe, 9 (HD-Gruppe) und 12 (SD-Gruppe) Patienten fielen aus der Beobachtung). Am Tag 3, 31 von 70 Teilnehmern (44.3%) in der SD- Gruppe beschrieb den Zustand als „viel besser“

oder „keine Symptome“. Auch 24 von 66 (36.4%) in der HD-Gruppe gab das Gleiche an, entsprechend dem Unterschied von -7.9% (95% CI, -24.4% to 8.5% ; $P = .35$). Die Studie wurde wegen fehlender Sinnhaftigkeit beendet. Diarrhoe war relativ häufig in beiden Gruppen ($40,8\%$ SD, $43,1\%$ HD-Gruppe, schwerer Durchfall bei $7,0\%$ SD und $7,7\%$ der Patienten in der HD-Gruppe)

Schlussfolgerung und Relevanz: Die Studie zeigt, dass Patienten von einer höheren Dosierung der antibiotischen Therapie bei Sinusitis nicht profitieren.

Kinga: Nochmal Antibiose, aber dieses Mal im Bereich ob. Atemwege. Weniger ist also auch gut.

Hier ist die aktuelle Zusammenfassung aus Deximed (nur für Interessierte) :

Antibiotikatherapie bei Sinusitis:

Indikationen

- starke Beschwerden
- Fieber $> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Verstärkung der Beschwerden im Laufe der Erkrankung
- drohende Komplikation
- Patienten mit chronisch entzündlicher Lungenerkrankung
- immundefiziente bzw. immunsupprimierte Patienten
- schwere Grundleiden, besondere Risikofaktoren

Im Fall einer Antibiotikagabe gilt Amoxicillin $3 \times 500\text{ mg/d}$ bzw. ein Cephalosporin (Cefuroxim $2 \times 250\text{ mg/d}$) als Mittel der 1. Wahl.

Mittel der 2. Wahl sind Makrolide, z. B. Azithromycin 500 mg/d oder Amoxicillin + Clavulansäure oder Doxycyclin oder Co-Trimoxazol.