

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

**News-Screen**

Gesl A

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (3), 40-42*



Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für  
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

# News-Screen

A. Gessl

## ■ Serum 25-Hydroxyvitamin D and Depressive Symptoms in Older Women and Men

Milaneschi Y et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3225–33.

### Abstract

**Context:** Hypovitaminosis D and depressive symptoms are common conditions in older adults.

**Objective:** We examined the relationship between 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and depressive symptoms over a 6-yr follow-up in a sample of older adults.

**Design and Setting:** This research is part of a population-based cohort study (InCHIANTI Study) in Tuscany, Italy.

**Participants:** A total of 531 women and 423 men aged 65 yr and older participated.

**Main Outcome Measure:** Serum 25(OH)D was measured at baseline. Depressive symptoms were assessed at baseline and at 3- and 6-yr follow-ups using the Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D). Depressed mood was defined as CES-D of 16 or higher. Analyses were stratified by sex and adjusted for relevant biomarkers and variables related to sociodemographics, somatic health, and functional status.

**Results:** Women with 25(OH)D less than 50 nmol/liter compared with those with higher levels experienced increases in CES-D scores of 2.1 ( $p = 0.02$ ) and 2.2 ( $p = 0.04$ ) points higher at, respectively, 3- and 6-yr follow-up. Women with low vitamin D (Vit-D) had also significantly higher risk of developing depressive mood over the follow-up (hazard ratio = 2.0; 95 %-confidence interval = 1.2–3.2;  $p = 0.005$ ). In parallel models, men with 25(OH)D less than 50 nmol/liter compared with those with higher levels experienced increases in CES-D scores of 1.9 ( $p = 0.01$ ) and 1.1 ( $p = 0.20$ ) points higher at 3- and 6-yr follow-up. Men with low Vit-D tended to have higher risk of developing depressed mood (hazard ratio = 1.6; 95 %-confidence interval = 0.9–2.8;  $p = 0.1$ ).

**Conclusion:** Our findings suggest that hypovitaminosis D is a risk factor for the development of depressive symptoms in older persons. The strength of the prospective association is higher in women than in men. Understanding the potential causal pathway between Vit-D deficiency and depression requires further research.

Der Vitamin-D-Mangel ist weit verbreitet sowie offenbar zunehmend. Vor allem ältere Personen sind durch die geringere Fähigkeit in der Haut, Vitamin D zu bilden, die geringere Sonneneexposition sowie geringe orale Aufnahme gefährdet. Gerade bei diesem Kollektiv wurden verschiedenste Störungen auf ein Zuwenig an Vitamin D zurückgeführt. Neben dem naheliegenden Problem einer höheren Frakturrate wurden auch verminderte körperliche Leistungsfähigkeit und Sarkopenie, vermehrte Schwäche und Gebrechlichkeit („frailty“), chronische Schmerzen, erhöhte Mortalität und häufigere Auf-

nahme in Pflegeheime, sowie chronische Störungen wie Osteoporose, Diabetes, Karzinome, Autoimmunerkrankungen, Infektionen, kardiovaskuläre und neurodegenerative Erkrankungen mit einem Vitamin-D-Mangel assoziiert. In dieser Sammlung darf auch die Depression nicht fehlen, und tatsächlich zeigen ältere kleinere Studien einen solchen Zusammenhang zwischen „Altersdepression“ und Vitamin-D-Mangel. Milaneschi et al. untersuchten erstmals in einer prospektiven (6 Jahre) Studie das Auftreten von depressiven Symptomen in Abhängigkeit von der Vitamin-D-Konzentration zum Ausgangszeitpunkt. Die untersuchten Personen waren Teilnehmer einer prospektiven Populationsstudie („Invecchiare in Chianti“ [InCHIANTI]). Nach einem initialen Interview und medizinischer Untersuchung (u. a. Vitamin-D-Bestimmung) wurde in diesem Kollektiv > 64-Jähriger aus der Toskana eine neuerliche Untersuchung auf Depression mit dem „Center for Epidemiological Studies-Depression Scale“- (CES-D-) Test durchgeführt. Ein Grenzwert von 50 nmol/l wurde als Unterscheidung für ausreichende bzw. verminderte Vitamin-D-Versorgung angenommen.

74,6 % der Frauen und 50,4 % der Männer zeigten einen Vitamin-D-Mangel nach obiger Definition, die Prävalenz der Depression war 42 % bei Frauen und 18,0 % bei Männern. Insgesamt zeigten 72,2 % der Studienteilnehmer mit depressiver Verstimmung zu Studienstart sowie 60 % derer ohne Verstimmung einen Vitamin-D-Mangel ( $p = 0,0003$ ). Personen mit Mangel waren auch häufiger chronisch krank, behindert, weniger fit, und waren häufiger im Winter rekrutiert worden. Frauen mit niedrigem Vitamin D (untere beiden Terzilen versus obere Terzile) stiegen im CES-D-Score nach 3 Jahren um 2,2 und nach 6 Jahren um 2,5 Punkte an. Bei Männern war dieser Anstieg schwächer (2,1 und 1,9 Punkte). Wenn 2 Gruppen mit dem Grenzwert 50 nmol/l verwendet wurden, war das Ergebnis ähnlich. Bei initialem Vitamin-D-Mangel ohne Vorliegen einer Depression kam es häufiger zum Auftreten einer depressiven Verstimmung (Frauen: 43,6 %, Männer 20,5 %).

Die Milaneschi-Studie zeigt bei niedrigerer Vitamin-D-Konzentration eine Zunahme depressiver Symptome bzw. ein häufigeres Neuauftreten einer Depression sowohl bei Männern als auch Frauen > 64 Jahre. Wie dieser Zusammenhang zu erklären ist, ist unbekannt, 2 (zentrale) Mechanismen werden in der Arbeit diskutiert. Sowohl Vitamin-D-Rezeptoren (VDR) als auch die  $1\alpha$ -Hydroxylase (zur Umwandlung von Calcidiol in Calcitriol) sind in vielen Teilen des zentralen Nervensystems nachzuweisen und könnten auf einen direkten neuroregulativen Effekt hinweisen. Ein weiterer Mechanismus könnte die antiinflammatorische Aktivität von Vitamin D im ZNS sein. Obwohl versucht wurde, ein „confounding“ auszuschließen, kann ein indirekter Effekt des Vitamin-D-Mangels (z. B. über verminderte körperliche Leistungsfähigkeit) als Verstärker/Auslöser der depressiven Verstimmung allerdings nicht komplett ausgeschlossen werden. Schön wäre eine

ähnlich designte und ausreichend gepowerte multizentrische Studie mit einem Therapiearm, um diese Daten abzusichern.

#### Relevanz für die Praxis

Das „Wundermittel“ Vitamin D ist im Begriff, auch als Antidepressivum Fuß zu fassen.

### ■ Dissimilar Hepatotoxicity Profiles of Propylthiouracil and Methimazole in Children

Rivkees SA, Szarfman A. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3260–7.

#### Abstract

**Background:** The antithyroid drugs propylthiouracil and methimazole were introduced for clinical use about 60 yr ago and are estimated to be used in more than 6000 children and adolescents per year in the United States. Over the years that these medications have been used, reports of adverse events involving hepatotoxicity have appeared. To date, there has not been a systematic and comparative evaluation of the adverse events associated with antithyroid drug use.

**Objective:** Our objective was to assess safety and hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole by age in the U.S. Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (AERS).

**Design:** We used the multi-item gamma-Poisson shrinker (MGPS) data mining algorithm to analyze more than 40 yr of safety data in AERS. MGPS uses a Bayesian model to calculate adjusted observed to expected ratios (empiric Bayes geometric mean [EBGM] values) for every drug-adverse event combination in AERS, focusing on hepatotoxicity events.

**Results:** MGPS identified higher-than-expected reporting of severe liver injury in pediatric patients treated with propylthiouracil but not with methimazole. Propylthiouracil had a high adjusted reporting ratio for severe liver injury (EBGM 17; 90 %-confidence interval = 11.5–24.1) in the group less than 17 yr old. The highest EBGM values for methimazole were with mild liver injury in the group 61 yr and older (EBGM 4.8 [3.3–6.8]), which consisted of cholestasis. Vasculitis was also observed for propylthiouracil in children and adolescents, reaching higher EBGM values than hepatotoxicity signals.

**Conclusions:** MGPS detects higher-than-expected reporting of severe hepatotoxicity and vasculitis in children and adolescents with propylthiouracil but not with methimazole.

Der Morbus Basedow ist die häufigste Ursache einer Hyperthyreose in der Kindheit, Adoleszenz sowie mittlerweile auch bei Erwachsenen. Die Ersttherapie ist (in unseren Breiten) auf jeden Fall die Verordnung eines Thyreostatikums, in Ländern mit rigiderem Gesundheitssystem nur bei jüngeren Individuen. Hierzu stehen weltweit (von Carbimazol, einer Prodrug von Methimazol abgesehen, welches keinen Vorteil bzw. Unterschied zu Methimazol aufweist) Methimazol und Propylthiouracil zur Verfügung. Da Propylthiouracil 1947 und Methimazol 1952 in die klinische Routine eingeführt und bei

Millionen Menschen eingesetzt wurden, sollte man erwarten, dass in diesen 60 Jahren sämtliche Sicherheitsaspekte geklärt werden konnten. Trotz verschiedener Fallberichte, z. B. zu Propylthiouracil-induziertem Leberversagen bei Kindern, lag bis dato keine systematische Analyse der berichteten Nebenwirkungen dieser Medikamente vor. Rivkees und Szarfman unternahmen die aufwendige, aber klinisch umso wichtigere Aufgabe, aus der großen Datenbank der FDA (U. S. Food and Drug Administration's Adverse Events Reporting system [AERS] database) die „safety reports“ über Propylthiouracil und Methimazol herauszufiltern und zu analysieren. AERS ist eine Datenbank in den USA berichteter Arzneimittelnebenwirkungen (analog zur Datenbank des Österreichischen Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen), reicht bis in das Jahr 1968 zurück und enthält etwa 5 Millionen solcher Berichte. Die eigentliche Leistung von Rivkees und Szarfman liegt darin, dass sie ihre Ergebnisse aus diesem Datenkonglomerat extrahieren konnten. Eine mit einem speziellen Algorithmus mit dem bombastischen Namen „multi-item gamma-Poisson shrinker data-mining algorithm“ (MGPS) ausgestattete Software (Empirica Signal Software) untersuchte die Datenbank auf Meldungen über schwere Leberschäden (insgesamt 17 Suchbegriffe inklusive „Störungen des Ammoniaks“, „erhöhter Ammoniak“, „Leberversagen“, „akute Hepatitis“ etc.). Nach milden Leberschäden (ohne die oben angeführten Begriffe) wurde mit insgesamt 22 Begriffen wie „erhöhte GPT“, „abnormes Bilirubin“ und „cholestatischer Ikterus“ gesucht. Aus den Berichten berechnete MGPS Konfidenzintervalle für jeden empirischen geometrischen Mittelwert (EBGM) und verglich dabei Methimazol und Propylthiouracil (überlappende oder nicht-überlappende Konfidenzintervalle).

Zwischen 1968 und 31. Dezember 2008 wurden im AERS 651 Berichte über Propylthiouracil sowie 822 für Methimazol (alle Altersgruppen) gesammelt, wobei nur für < 17-Jährige weniger Methimazol- als Propylthiouracil-Reports vorlagen (46 vs. 81). Bei dieser Subgruppe fanden sich allerdings die höchsten EBGM-Werte für Vasculitis (mit verschiedenen EBGM-Werten 50× häufiger als erwartet, z. B. ANCA-Positivität, Glomerulonephritis, Schönlein-Henoch-Purpura). In dieser Altersgruppe traten schwere Leberschäden lediglich unter Propylthiouracil (insgesamt 23 Berichte), nicht jedoch unter Methimazol auf. Diese Propylthiouracil-Berichte machten immerhin 0,86 % aller AERS-Reports über schwere Leberschäden aus. Leichte Leberschäden (z. B. Transaminasen-Erhöhungen) wurden in allen Altersgruppen häufiger für Methimazol berichtet.

Obwohl die Analyse von Rivkees und Szarfman letztlich auf einer Datenbank freiwilliger Nebenwirkungsmeldungen beruht, ergänzt und bestätigt sie leider diverse Fallberichte und die Analyse von Lebertransplantationsdaten (10 % aller medikamenteninduzierten transplantationsbedürftigen Leberversagen durch Propylthiouracil). Allerdings: Obwohl primär Leberdaten untersucht worden sind, sind auch die Vasculitiden bei Kindern und Adoleszenten besorgniserregend. Zuletzt gibt auch ein in der Arbeit zitierter Fall eines mit einer letalen fulminanten Hepatitis Geborenen, dessen Mutter mit Propylthiouracil behandelt worden war, Anlass zur Besorgnis. Immerhin lautet die geltende Empfehlung, Schwangere mit Hyperthyreose primär mit Propylthiouracil zu behandeln.

**Relevanz für die Praxis**

Die thyreostatische Primärtherapie der Hyperthyreose ist nicht nur wegen der pharmakologischen Vorteile Methimazol. Dies gilt umso mehr für das pädiatrische Patientenkollektiv. Es ist zu vermuten, dass diesbezüglich auch die Empfehlungen der „American Endocrine Society“ zur Behandlung der Hyperthyreose in der Schwangerschaft (die jetzt noch Prothiucil favorisieren) geändert werden. Als Reservesubstanz bei leichten Nebenwirkungen (z. B. Pruritus) bei Erwachsenen hat Propylthiouracil derzeit (noch?) seinen Platz.

**Korrespondenzadresse:**

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Alois Gessl  
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel  
Universitätsklinik für Innere Medizin III  
Medizinische Universität Wien  
A-1090 Wien  
Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail: alois.gessl@meduniwien.ac.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

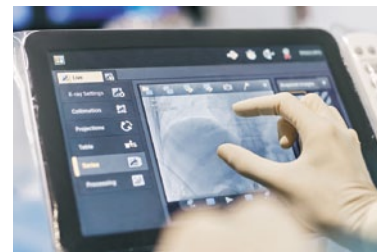
## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)