

## Zusammenfassung

### **Rezepturwechsel von Levothyrox ( Euthyrox/Eutirox) in Frankreich: Vorwarnung an die Patienten Europas**

In Frankreich besteht seit dem Frühjahr 2017 eine **weitreichende Krise**, im Anschluss an eine Änderung bei der Rezeptur des Schilddrüsenmedikaments Levothyrox der Firma Merck. Merck hat Ende März 2017, zunächst nur in Frankreich, eine neue Rezeptur für Levothyrox (in den anderen Ländern unter dem Namen Euthyrox oder Eutirox im Handel) auf den Markt gebracht, mit demselben Hormon, aber anderen Bindemitteln. In den folgenden Monaten meldeten eine relativ große Anzahl von Patienten Nebenwirkungen nach dem Wechsel auf die neue Rezeptur.

Die Rezeptur des Medikaments wurde bisher nur in Frankreich geändert. Merck hat jedoch angekündigt, dass bis Ende 2018 überall in Europa die neue Rezeptur eingeführt werden soll.

Die Markteinführung der neuen Rezeptur in Frankreich ging folgendermaßen vonstatten:

- Es erfolgte eine Studie über die Bioäquivalenz mit freiwilligen, gesunden Probanden, jedoch **keine Studie über den Wechsel auf die neue Rezeptur** bei echten Patienten und unter realen Bedingungen.
- Die Information der Ärzteschaft und der Patienten war **unzureichend und unspezifisch**, und es wurde behauptet, es seien keine Nebenwirkungen zu erwarten.
- **Die Firma Merck hatte 2017 in Frankreich mit ihrem Medikament Levothyrox eine Monopolstellung** mit einem Marktanteil von 99 %.
- **Die Untätigkeit der Behörden**, die zu spät und unzureichend reagiert haben, hat dazu geführt, dass diese Krise bis heute immer noch nicht gelöst ist.

Die **Arzneimittelüberwachung** meldete eine bis dahin ungeahnte Zahl an Meldungen von **Nebenwirkungen**. Diese Zahl nimmt stetig zu. Eine Studie der Gesundheitsbehörden (30.1.2018) hat gezeigt, dass 10 % der Patienten mit Nebenwirkungen eine Überfunktion aufweisen, 23 % eine Unterfunktion und in 67 % der Fälle konnten keine Gründe für die Symptome gefunden werden. Es muss rasch eine wissenschaftliche Untersuchung veranlasst werden. Bisher gibt es keine Erklärung dafür, warum so viele Patienten Nebenwirkungen aufweisen, ohne dass die Schilddrüsenwerte auffällig wären. Diese Situation ist sehr beunruhigend.

Von den etwa 3 Millionen Schilddrüsenpatienten in Frankreich, die die neue Rezeptur von Levothyrox eingenommen haben, ist etwa 1 Million inzwischen auf andere Präparate umgestiegen, obwohl diese nach wie vor sehr schwierig erhältlich sind. Da die Gesundheitsbehörden es versäumt haben, frühzeitig zu reagieren, befanden sich die Patienten wie auch die Ärzteschaft in einer **sehr schwierigen Situation**.

Die Firma Merck plant, die neue Rezeptur des Medikaments bis Ende 2018 in allen Ländern Europas einzuführen (unter demselben Namen wie zuvor, Euthyrox/Eutirox). Deswegen wenden wir uns heute an Sie. Die Europäische Arzneimittelagentur hat der neuen Rezeptur grünes Licht gegeben, trotz unserer Warnungen, die übrigens von den Behörden in Frankreich nicht weitergeleitet wurden.

Die Schilddrüsenpatienten in den anderen Ländern Europas haben vielleicht den Vorteil, dass Merck in ihrem Land keine Monopolstellung hat, wie dies in Frankreich der Fall war. Dennoch sind alle Patienten, die Euthyrox nehmen, denselben Risiken ausgesetzt wie die Patienten in Frankreich.

Aufgrund dessen, was wir in den vergangenen Monaten erleiden mussten, und aufgrund der zahlreichen immer noch ungeklärten Fragen möchten wir Ihnen **folgende Vorsichtsmaßnahmen nahelegen**:

- Konfrontieren Sie frühzeitig die **Gesundheitsbehörden Ihres Landes** sowie die **Europäische Arzneimittelagentur** mit Ihren Fragen und persönlichen Besorgnissen. Verlangen Sie, dass **Studien über den Rezepturwechsel** durchgeführt werden, bevor diese neue Rezeptur in Ihrem Land eingeführt wird, und bis in Frankreich in den laufenden Studien schlüssige Erklärungen gefunden werden.
- **Informieren Sie alle Patienten**, die zur Zeit Euthyrox (Merck) einnehmen.
- Geschwächte Patienten sowie Risikopatienten (Krebspatienten, schwangere Frauen, Patienten mit Herz- und Gefäßkrankheiten) bedürfen der **sorgfältigen Überwachung** ihrer Blutwerte. Ihnen sollte vorgeschlagen werden, schon frühzeitig auf andere Präparate überzuwechseln. Dies sollte auch allen anderen Patienten ermöglicht werden, die dies wünschen, um die Risiken möglichst klein zu halten.

Bei Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

AFMT (französische Vereinigung der Schilddrüsenkranken): [asso.thyroide@gmail.com](mailto:asso.thyroide@gmail.com)  
VST (Verein Vivre sans Thyroïde, Leben ohne Schilddrüse) : [info@forum-thyroide.net](mailto:info@forum-thyroide.net)

## **Rezepturänderung von Levothyrox® ( Euthyrox/Eutirox) von Merck in Frankreich:**

### **Vorwarnung an alle Patientinnen und Patienten in allen Ländern Europas**

Liebe betroffene und interessierte Bürgerinnen und Bürger in ganz Europa,

Wir möchten Sie über die **schwere Krise** in Kenntnis setzen, die durch die Änderung der Rezeptur von **Levothyrox (Merck)** im **März 2017** in Frankreich verursacht wurde (in den anderen europäischen Ländern trägt dieses Präparat den Namen Euthyrox oder Eutirox). Diese neue Rezeptur von Levothyrox (Euthyrox/Eutirox) soll nun, laut Merck, **in allen Ländern Europas bis Ende 2018 auf den Markt gebracht werden.**

In Frankreich wurden bereits 7000 Anzeigen gegen unbekannt im Zusammenhang mit dieser neuen Rezeptur erstattet. Am 2. März 2018 beauftragte die Staatsanwaltschaft von Marseille einen Untersuchungsrichter mit der Untersuchung des Falles. Es geht um die Vorwürfe der schweren Täuschung, der Körperverletzung und der öffentlichen Gesundheitsgefährdung. Außerdem wurden mehrere tausend Zivilklagen wegen unterlassener Information eingereicht.

Die Gesundheitsbehörden in Frankreich bestätigen, dass **mehr als 500.000 Schilddrüsenpatienten** die neue Rezeptur von Levothyrox ablehnen und stattdessen auf andere Schilddrüsenmedikamente übergewechselt sind. Diese Zahl wurde vor wenigen Tagen offiziell vom Gesundheitsministerium in Frankreich bestätigt.

Für den Verein „Vivre sans Thyroïde“ (Leben ohne Schilddrüse), der eine Analyse auf der Basis der von der Krankenkasse veröffentlichten offiziellen Daten durchgeführt hat, ist diese an sich schon erschreckende Zahl immer noch stark unterschätzt. Es dürfte sich in Wirklichkeit um viel mehr Betroffene handeln, nämlich um etwa 1 Million. Dies würde einem Drittel aller Schilddrüsenpatienten in Frankreich entsprechen. Denn diejenigen, die sich im Ausland mit Euthyrox versorgt haben, oder diejenigen, die die neue Rezeptur von Levothyrox zwar gekauft, aber nach der Einführung von Alternativen nicht länger eingenommen haben, sind in dieser Analyse nicht berücksichtigt. (siehe Link (1) und (2) am Ende des Schreibens).

### **Wie konnte es dazu kommen?**

Hier die Geschichte der Entstehung dieser Krise:

Das Pharmaunternehmen Merck hatte in Frankreich mit seinem Schilddrüsenmedikament Levothyrox eine Monopolstellung. Als im März 2017 die neue Rezeptur des Medikaments auf den französischen Markt kam, gab es dort keine Alternative für die 3 Millionen Schilddrüsenpatienten. Den offiziellen Informationen zufolge hat im Jahre 2012 die ANSM (Staatliche Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten) die Firma Merck aufgefordert, eine Rezepturänderung vorzunehmen, da das Präparat, dessen Patent im Jahre 2019 abläuft, nach Angaben der ANSM eine unzureichende Stabilität aufweist. Das Patent für die neue Rezeptur wurde 2014 angemeldet. Merck hat das Bindemittel Laktose durch Mannitol und Zitronensäure ersetzt. Es wurden jedoch keine klinischen Tests an Patienten durchgeführt, lediglich eine Studie über die Bioäquivalenz.

Bei dieser Studie wurde bei 200 gesunden Personen das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Resorption des Medikaments über eine Dauer von 72 Stunden beobachtet. Dieses Vorgehen erlaubt

jedoch keine längerfristigen Aussagen über Nebenwirkungen oder über die Verträglichkeit der neuen Rezeptur bei Patienten mit Schilddrüsenproblemen.

**In Frankreich** wurde die bisherige Rezeptur von Levothyrox von etwa **3 Millionen Schilddrüsenkranken** eingenommen. Selbst wenn man vermuten konnte, dass der Wechsel der Rezeptur nur einen kleinen Prozentsatz der Patienten betreffen würde, hätte man mit einer relativ hohen Zahl von Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen rechnen müssen. Schließlich sind ähnliche Probleme bereits beim Rezepturwechsel von Schilddrüsenmedikamenten anderer Hersteller in Dänemark, Neuseeland, Israel oder Belgien aufgetreten, denn es handelt sich bei Schilddrüsenpräparaten um **Medikamente mit „enger therapeutischer Breite“**.

Zumindest hätte das Pharmaunternehmen Merck die Ärzte sowie die Patienten über die Änderung der Rezeptur informieren und beim Wechsel auf die neue Rezeptur eine engmaschige Überwachung und Laborkontrollen dringend anraten müssen. Stattdessen wurde **mangelhaft und ungenau informiert**.

Kurz nach der Einführung beschrieben zahlreiche PatientInnen **Nebenwirkungen**, die oftmals sehr beeinträchtigend waren (Kraftlosigkeit, Muskelschmerzen, Gliederschmerzen, Verdauungsstörungen, Herzprobleme, Haarausfall, Schlaflosigkeit, Schwindel, Depressionen, Gewichtszunahme, Gleichgewichtsstörungen, Gedächtnisstörungen), ohne sich diese erklären zu können und ohne bei ihrem Arzt Gehör zu finden: der Ärzteschaft in Frankreich war in einem offiziellen Schreiben versichert worden, dass nicht damit zu rechnen sei, dass sich mit der neuen Rezeptur für die Patienten etwas ändern würde. Angesichts des Ausmaßes der Krise hat die Firma Merck ab September 2017 ihre Pharmavertreter speziell geschult, um die Ärzte über das neue Präparat zu informieren.

Bereits ab dem 10. Juli 2015, also fast 2 Jahre vor Einführung der neuen Rezeptur von Levothyrox, hatte die Arzneimittelbehörde in Frankreich gemeinsam mit Verantwortlichen von Merck in einer Sitzung betont, dass eine sehr behutsame Anpassung in kleinen Schritten für Risikopatienten notwendig sein würde. Zu diesen gehören Krebspatienten, Patienten mit Herzproblemen, schwangere Frauen, Kinder und Senioren.

Aber all diese Risikopatienten wurden von den Behörden nicht geschützt, denn ihnen wurde ab Frühjahr 2017 einfach die neue Rezeptur ausgehändigt, wie all den anderen Patienten auch, mit der einzigen Empfehlung, diese Risikogruppen etwas aufmerksamer zu überwachen.

Am 30. November 2017 hatte die französische Regierung bereits über **17 000 offizielle Meldungen** über Nebenwirkungen der neuen Rezeptur von Levothyrox vorliegen. Dabei dürfte es sich nur um einen Bruchteil der tatsächlich Betroffenen handeln, denn die Meldung über ein spezielles Internet-Portal ist umständlich und kompliziert. Die Zahl der Betroffenen ist zweifelsfrei viel höher.

Das Pharmaunternehmen Merck und die französischen Behörden **ignorierten, ja missachteten** diese dramatische Situation. Agnès Buzyn, die französische Gesundheitsministerin, hat keine behördliche Untersuchung in die Wege geleitet. Hingegen hat eine Patientenvereinigung, die AFMT (Vereinigung der Schilddrüsenkranken in Frankreich) auf eigene Kosten Analysen über die Qualität der neuen Rezeptur durchführen lassen, deren Ergebnisse jedoch noch nicht vorliegen.

Der Verein VST (Vivre sans thyroïde, Leben ohne Schilddrüse), hat die Anordnung eines Eilverfahrens gegen Merck veranlasst, um notwendige Informationen sowie eine unabhängige pharmakologisch-toxikologische Untersuchung der neuen Rezeptur zu beantragen

Angesichts des Ausmaßes der Nebenwirkungen mussten sich die von Behörden und Ärzten im Stich gelassenen PatientInnen in den sozialen Netzwerken Hilfe suchen und die bisherige Rezeptur von Levothyrox (Euthyrox) auf eigene Kosten im Ausland erwerben.

Die französischen Behörden sowie Medizin-Professoren sprachen jedoch von einem **Nocebo-Effekt**, ja sogar von „**kollektiver Hysterie**“, und meinten, das Ausmaß der Krise müsse dem Medienhype zugeschrieben werden.

Im Anschluss an eine Petition mit mehr als 300.000 Unterschriften sowie an die Mobilisierung von zahlreichen Patienten und Gespräche mit Patientenvereinen hat das Gesundheitsministerium im Oktober einen kleinen Vorrat der alten Rezeptur von Levothyrox (unter dem Namen Euthyrox) aus Deutschland importieren lassen.. Zudem wurden seit dem Herbst nach und nach mehrere andere **Schilddrüsenpräparate** in Frankreich zugelassen.

Der eigentliche Skandal ist jedoch, dass es von Seiten der Behörden zu keinem Zeitpunkt zur Diskussion stand, die bisherige Rezeptur für diejenigen Patienten, die damit jahrzehntelang gut eingestellt waren und stabile Werte hatten, weiterhin zu produzieren.

Die Firma Merck gibt an, die Rezeptur von Levothyrox im Jahre 2012 auf Anfrage der ANSM (Arzneimittelüberwachung) geändert zu haben. Jedoch klingt die Behauptung, die Stabilität der bisherigen Rezeptur sei unzureichend, nicht überzeugend, da die von Merck durchgeführte Studie über die Bioäquivalenz beweist, dass diese für beide Rezepturen über die Dauer von 18 Monate identisch ist. Es handelt sich zudem um das Verfallsdatum der neuen Rezeptur.

### **Was sind also die wahren Gründe für diese Rezepturänderung?**

Spielt dabei eine Rolle, dass das Patent für die bisherige Rezeptur bald abläuft? Oder etwa die Pläne von Merck, den asiatischen Markt zu erobern, wo Laktoseintoleranz viel häufiger anzutreffen ist als in Frankreich, und wo Merck gerade ein riesiges Werk errichten ließ?

Im Anschluss an die Einführung in Frankreich im März 2017 hat Merck vor, die neue Rezeptur bis Ende 2018 in ganz Europa einzuführen, wobei dann definitiv die bisherige Rezeptur nicht mehr hergestellt werden wird.

Die landesweite Studie der französischen Arzneimittelüberwachung, die am 30. Januar 2018 veröffentlicht wurde, hat mehr als 17 000 Meldungen von Patienten analysiert.

Jedoch lässt diese Studie viele Fragen offen:

Warum haben zwei Drittel aller Patienten mit Nebenwirkungen einen TSH-Wert im Normbereich?

Warum treten bei den betroffenen Patienten gleichzeitig Nebenwirkungen auf, die typisch für eine Unterfunktion sowie für eine Überfunktion der Schilddrüse sind?

Warum verbessern sich diese Symptome bei zwei Drittel der Patienten, oft innerhalb von wenigen Tagen, sobald sie auf die bisherige Rezeptur oder auf ein anderes Medikament umgestiegen sind?

Es müssten Studien durchgeführt werden, um die Gründe für diese Nebenwirkungen zu finden und um therapeutische Lösungsansätze vorzuschlagen. Dies ist Sinn und Zweck der Gesundheitspolitik.

Die ANSM (staatliche Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten) sowie die DGS (entspricht unserem Bundesgesundheitsministerium) planen eine doppelblinde Cross-over-Studie, das allerdings im Hinblick auf die unterschiedlichen Symptome zeitlich und personell nicht ausreichend ist (siehe unter Punkt 4: Wenn ANSM und DGS in einer Gesundheitskrise stecken, die sie selbst verschuldet haben).

Der stellvertretende Vorsitzende des Aufsichtsrats der ANSM, Claude Pigement, betont: „*eine exakte, wissenschaftliche Untersuchung ist notwendig, um zu klären, was mit diesem Medikament passiert ist*“ (siehe unter Punkt 3: Artikel über die Ergebnisse der Untersuchung der Arzneimittelüberwachung von [Vidal.fr](http://Vidal.fr))

**Folglich wäre es verfrüht, wenn diese neue Rezeptur in den anderen europäische Länder eingeführt würde.**

Wir fordern deswegen die Patienten, die Euthyrox nehmen, zur Entschlossenheit auf. Lassen Sie nicht zu, dass Ihnen eine neue Rezeptur vorgesetzt wird, deren Notwendigkeit weder die Behörden noch Merck bisher beweisen konnten, und bei der die Gründe für die zahlreichen Nebenwirkungen bei einer so großen Zahl von Betroffenen in Frankreich bisher nicht geklärt sind.

Risikopatienten (Krebspatienten, Herzpatienten, schwangere Frauen, Kinder, Senioren) sollten in Betracht ziehen, rechtzeitig auf andere Schilddrüsenmedikamente umzusteigen, um nicht zwangsweise auf die neue Rezeptur wechseln zu müssen. Eine besondere Vorsicht sollte man bei schwangeren Frauen walten lassen. Diese sollten möglichst nicht auf die neue Rezeptur von Euthyrox (Eutirox) überwechseln, solange die toxikologischen Aspekte nicht vollkommen geklärt sind.

Wir fordern Sie auf, sich mit der **Gesundheitsbehörde Ihres Landes**, der **EMA** (Europäische Arzneimittel-Agentur) sowie mit dem **Präsident der Europäischen Kommission** in Verbindung zu setzen, um diese über Ihren Widerstand gegenüber jeglichem Rezepturwechsels in Kenntnis zu setzen.

Selbstverständlich stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung und informieren Sie über den Fortgang der Krise, unter der wir zu leiden haben – in der Hoffnung, dass Ihnen dieses Schicksal erspart bleibt.

Mit freundlichen Grüßen,

Die Opfer des „Neuen Levothyrox“ in Frankreich

**UnterzeichnerInnen des Briefes:**

Patientenvereine:

Association Française des Malades de la Thyroïde (AFMT) - <http://www.asso-malades-thyroïde.fr>  
Vivre sans Thyroïde (VST) – <https://www.forum-thyroïde.net>

**Links :**

(1) Communiqué VST : [https://www.forum-thyroïde.net/pdf/Communique\\_VST\\_10-mars-2018.pdf](https://www.forum-thyroïde.net/pdf/Communique_VST_10-mars-2018.pdf)

(2) Graphiques des analyses : [https://www.forum-thyroïde.net/pdf/VST\\_Levothyrox\\_dossier\\_graphique\\_analyses.pdf](https://www.forum-thyroïde.net/pdf/VST_Levothyrox_dossier_graphique_analyses.pdf)

(3) Communiqué AFMT : <https://www.asso-malades-thyroïde.fr/wordpress/index.php/2018/03/12/quand-lansm-et-la-dqs-senfoncent-dans-la-crise-sanitaire-elles-ont-cree/>

(4) Analyse de l'enquête de pharmacovigilance (VIDAL) : [https://www.vidal.fr/actualites/22566/nouvelle\\_formule\\_de\\_levothyrox\\_nombre\\_totalement\\_inattendu\\_de\\_sig\\_nalements\\_d\\_effets\\_indesirables/](https://www.vidal.fr/actualites/22566/nouvelle_formule_de_levothyrox_nombre_totalement_inattendu_de_sig_nalements_d_effets_indesirables/)

Hier der Link zur deutschen Übersetzung des Artikels unter Punkt (4) :

[https://www.forum-thyroïde.net/pdf/VIDAL\\_Levothyrox\\_Pharmacovigilance\\_German.pdf](https://www.forum-thyroïde.net/pdf/VIDAL_Levothyrox_Pharmacovigilance_German.pdf)

## **Die französischen Schilddrüsenvereinigungen**

- **AFMT- Association Française des Malades de la Thyroïde**
- **VST- Association Vivre Sans Thyroïde**
- **VNLO Collectif des Victimes du Nouveau Levothyrox en Occitanie**
- Agir pour le retour de l'ancienne formule levothyrox (2609 membres)
- Collectif 05 contre le nouveau Levothyrox (78 membres)
- Collectif Champagne Ardenne VNLO (125 membres)
- Collectif Grand Est des malades du lévothyrox NF (117 membres)
- Collectif Levothyrox 47 (47 membres)
- Collectif Papillons libres Rhône Alpes Auvergne (339 membres)
- Collectif Thyroïde Plainte Levothyrox 44 / 49 / 85 (45 membres)
- Collectif Victimes Levo Reims Grand Est (117 membres)
- Détresse Thyroïde (41 membres)
- Groupe Collectif des Victimes du Nouveau Levothyrox Nièvre (58 membres)
- Groupe de Parole sur le levothyrox (département 33) (523 membres)
- Hashimoto, Basedow et autres maladies de la thyroïde (2734 membres)
- Hypo-Hashi-Hyper-basedow (3603 membres)
- Le Levothyrox 21 Groupe de parole et d'échange (94 membres)
- Les Papillons du 17 (effet indésirable de la NF du levothyrox) (45 membres)
- Levo NF Breizh (Bretagne) (432 membres)
- Levo NF Île de France (45 membres)
- Levo Tous pour une plainte (406 membres)
- Levothyrox départements 44 & 85 (158 membres)
- Levothyrox et thyroïde 66 et au-delà ... (158 membres)
- Levothyrox nouveau Hérault 34 (27 membres)
- Levothyrox nouvelle formule - groupe du 62-59 (214 membres)
- Levothyrox nouvelle formule - Thyroïde (16 267 membres)
- Levothyrox nouvelle formule - collectif Île de de France (91 membres)
- Levothyrox nouvelle formule - Effets secondaires (3009 membres)
- Levothyrox nouvelle Formule , Parlons-en (366)
- Levothyrox nouvelle formule Thyroïde Arnaque (3112 membres)
- Levothyrox Paca (258 membres)
- Levothyrox Rhône-Alpes Auvergne (01/03/07/15/26/38/42/43/63/69/73/74) (342 membres)
- Liberthyrox (73 membres)
- Problèmes de Thyroïde, groupe d'échanges (14 653 membres)
- Problèmes de Thyroïde, Hypothyroïdie (12 561 membres)
- Qui veut le retour de l'ancienne formule du Levothyrox ? (2200 membres)
- SOS Thyroïde Corse - Tous en marche pour notre santé (529 membres)
- Thyroïde Région parisienne (335 membres)
- Thyroïde - Infos (2999 membres)
- Union des Papillons libres (986 membres)
- Victimes du nouveau levothyrox 65 (44 membres)
- Victimes du nouveau levothyrox du 34 (42 membres)
- Victimes du nouveau levothyrox en Alsace (331 membres)
- Vivre sans thyroïde FB (5156 membres)
- Vivre sans thyroïde on en parle ici (7102 membres)

## ÜBERSETZUNG

Vidal.fr

<https://www.vidal.fr/actualites/22566/nouvelle-formule-de-levothyrox-nombre-totalement-inatten-du-de-signalements-d-effets-indesirables/>

### **Die neue Rezeptur von Lévothyrox: eine „völlig unerwartet hohe Anzahl“ von Patientenrückmeldungen über unerwünschte Nebenwirkungen**

Jean-Pierre Rivière, 1.2.2018

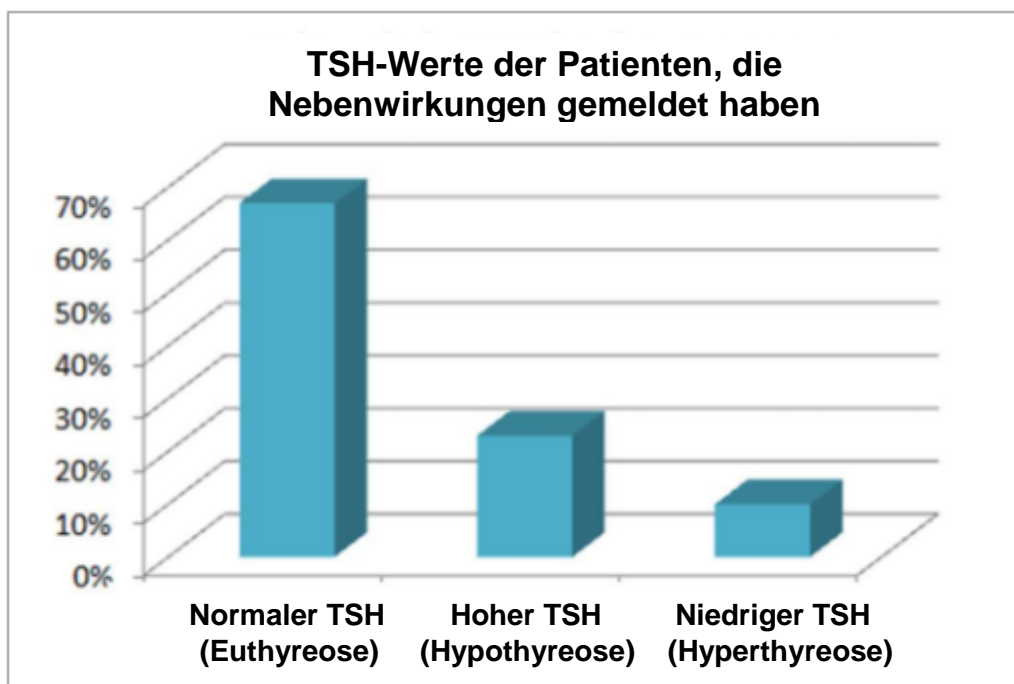
Die **landesweite Studie der Arzneimittelüberwachung der ANSM** in Frankreich, (nationale Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten, die dem Gesundheitsministerium untersteht) die am **30. Januar 2018** veröffentlicht wurde, zeigt eine **unerwartet hohe Zahl an Meldungen von unerwünschten Nebenwirkungen** nach dem Einnehmen der neuen Rezeptur von Lévothyrox. **In zwei Drittel der Fälle treten diese auf, ohne dass die Schilddrüsenwerte außerhalb des Normbereichs liegen** (insofern der TSH-Wert analysiert wurde).

Es ist ebenso zu betonen, dass **die meisten gemeldeten Nebenwirkungen im Juni und Juli 2017 aufgetreten sind**, das heißt, bevor durch soziale Netzwerke und bekannte Personen diese Krise in den Medien verbreitet wurde. **Dies relativiert die Aussage der ANSM, es handle sich um einen Verstärkungseffekt, der durch das neu eingerichtete Web-Portal und die sozialen Netzwerke zu erklären sei.** Die Hypothese eines „Nocebo-Effektes“ wird damit gleichfalls relativiert bzw. ungültig gemacht.

Den Verfassern dieser Studie zufolge sind **diese unerwünschten Nebenwirkungen nicht neu**, und **hängen nicht mit der neuen Rezeptur zusammen**. Aber **eine Erklärung für diese Nebenwirkungen wird nicht geliefert**, bei denen sich Symptome einer Schilddrüsenüberfunktion und –unterfunktion mischen, bei manchen Patienten mit einem TSH-Wert im Normbereich, bei anderen außerhalb der Norm.

Um intensiver die Folgen dieses Rezepturwechsels und der Einführung weiterer Levothyroxin-Präparate zu erforschen, **wird die ANSM weitere Untersuchungen durchführen, insbesondere mit Hilfe der Daten der Krankenkasse (SNIIRAM).**

Für den stellvertretenden Vorsitzenden der ANSM, **Claude Pigement**, der am **30. Januar 2018 von der Tageszeitung „Le Parisien“** interviewt wurde, **wird der Graben zwischen der Ärzteschaft und den Patienten immer größer**. Man müsste diese Untersuchungen durch „**die Veröffentlichung des kompletten Berichtes der Arzneimittelprüfung von 2012** vervollständigen“, der diese Rezepturänderung auf den Weg brachte, und der aktuell nur in der Kurzform vorliegt, was die Patientenvereinigungen beanstanden.



Bei 67 % der Personen, die die neue Rezeptur von Lévothyrox nehmen, und unerwünschte Nebenwirkungen gemeldet haben, liegt der TSH-Wert im Normbereich.

## Im Oktober 2017 wurde ein ergänzender Bericht der Arzneimittelüberwachung veröffentlicht

Gleichzeitig mit der Einführung der neuen Rezeptur von Lévothyrox im März 2017 wurde eine landesweite Untersuchung der Arzneimittelüberwachung durch die ANSM begonnen.

Die ersten Ergebnisse dieser Untersuchung („erste Erhebung“) sind im Oktober 2017 veröffentlicht worden. Sie zeigten eine **hohe Anzahl von Meldungen sowie das Auftreten von Nebenwirkungen, die typisch sind für Schilddrüsenüberfunktion sowie für Unterfunktion, obwohl der TSH der Patienten im Normbereich war**. Dies hat die Verfasser des Berichtes stutzig gemacht.

Die ANSM hat nun am 30. Januar 2018 **zusätzliche Daten veröffentlicht**, hervorgegangen aus der Analyse der Meldungen, die zwischen dem 15. September und dem 30. November 2017 erfasst wurden. („2. Erhebung“).

## Bei den Behörden sind mehr als 17 000 Patientenrückmeldungen über unerwünschte Nebenwirkungen eingegangen

Wie die landesweite Studie der Arzneimittelüberwachung zeigt, sind über die Plattform [signalement-santé.gouv.fr](http://signalement-santé.gouv.fr) **seit März 2017 genau 17 310 Meldungen von Patienten eingegangen**, die Lévothyrox nehmen und über unerwünschte Nebenwirkungen klagen (dies sind 0,75 % der 2,3 Millionen Patienten, die die neue Rezeptur von Lévothyrox einnehmen) : **5 602 Meldungen in der ersten Erhebung** von Ende März bis Mitte September 2017 und **12 248 in der 2. Erhebung** von Mitte September bis Ende November 2017.

Diese hohe Zahl von Patientenrückmeldungen ist von den Verfassern des Berichtes als „**völlig neu**“ und als „**vollkommen unerwartet**“ bezeichnet worden. Man muss dazu noch alle oder zumindest einen Teil der **18 000 gemeldeten Nebenwirkungen hinzufügen, die seit März 2017 direkt der Firma Merck zugeleitet wurden** (es ist unmöglich zu sagen, ob ein Teil dieser Meldungen ebenfalls auf [signalement-santé.gouv.fr](http://signalement-santé.gouv.fr) registriert und somit eventuell 2 mal aufgenommen wurden).

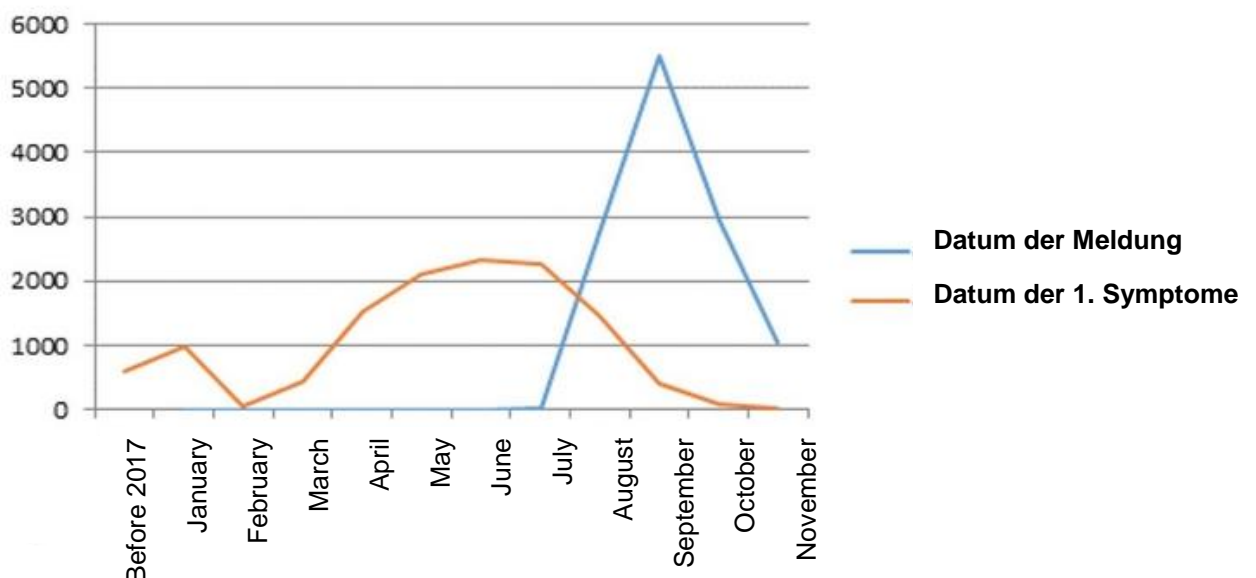
## Höchststand von Patientenrückmeldungen über unerwünschte Nebenwirkungen bereits vor dem Bekanntwerden des Problems in der Öffentlichkeit

Diese unerwünschten Nebenwirkungen **traten hauptsächlich zwischen April und September 2017 auf, und verzeichneten einen Spitzenwert in den Monaten Juni/ Juli**, was gegen eine Beeinflussung durch die Verbreitung in den Medien zu sprechen scheint.

Gleichzeitig widerspricht dies auch, zumindest teilweise, einem eventuellen „**Nocebo-Effekt**“ (Wahrnehmung von ungewöhnlichen Symptomen infolge eines Gerüchtes, der Verbreitung ähnlicher Symptome durch die Medien oder nach dem Lesen eines Beipackzettels)

Hingegen wurden diese **Daten über die unerwünschten Nebenwirkungen hauptsächlich erst im September eingegeben**, das heißt nach dem Ausbruch der Krise, wie es diese Graphik der ANSM dokumentiert.

**Anzahl der Fälle auf dem Zeitstrahl: Datum der Meldung und Datum der ersten Symptome**





## Im Durchschnitt wurden 5 unerwünschte Nebenwirkungen pro Patient gemeldet

Die Patienten meldeten durchschnittlich **5 unerwünschte Nebenwirkungen** (von 1 bis 36)

Diese Meldungen betrafen vor allem **Frauen** (90,4 %, denn dieses Präparat wird überwiegend von Frauen eingenommen). Das **Durchschnittsalter war 55 Jahre** (13 Jahre mehr oder weniger).

Die Anzahl betroffener **Kinder** betrug 17.

## Am häufigsten gemeldet: allgemeine Symptome, neuro-psychiatrische Symptome, Probleme mit Muskeln, Knochen und Gelenken

Die den Behörden gemeldeten unerwünschten Nebenwirkungen **sind in der ersten und zweiten Erhebung ähnlich**. Hier aufgeführt in der Reihenfolge der Häufigkeit:

**Allgemeine Symptome:** Fatigue (9,4% der Meldungen), Kraftlosigkeit (allgemeine Müdigkeit, depressive Stimmung, 3%)

**Störungen des Nervensystems:** Kopfschmerzen (Spannungskopfschmerz 6,2%, Migräne 1,1%) , Aufmerksamkeitsstörungen (1,2%), Gedächtnisstörungen (1,1%).

**Psychiatrische Symptome:** Schlaflosigkeit (4,5%), Schlafstörungen, (1,2%), Reizbarkeit (1,8%), Depression (1,5%).

**Probleme mit Muskeln und Knochen:** Muskelkrämpfe (4,2%), Muskelschmerzen (2,8%), Gelenkschmerzen (2,3%).

**Magen-Darm-Probleme:** Übelkeit (2,4%), Durchfall (1,6%)

**Untersuchungen (klinische oder labortechnische Messungen):** Gewichtszunahme (3%), Anstieg des TSH-Werts (1,7%).

**Hautprobleme:** Haarausfall (4,7%), starkes Schwitzen (1,2%).

**Ohrprobleme:** Schwindel (5,5%), Tinnitus (0,2%)

**Herzprobleme:** Herzklopfen (1,8%), Herzrasen (0,9%), unregelmäßiger Herzschlag (0,2%).

**Augenprobleme:** Sehstörungen (0,9%)

**Atembeschwerden:** Kurzatmigkeit (0,8%)

Die **Symptome, die von März bis Ende November 2017 direkt der Firma Merck gemeldet wurden, entsprechen den oben aufgeführten**, wobei allgemeine Störungen, neuro-psychiatrische sowie diejenigen, die Muskeln und Gelenke betreffen, vorherrschend sind.

## Es wurden 19 Todesfälle gemeldet, ohne dass der Nachweis erbracht werden kann, dass diese mit der neuen Rezeptur von Lévothyrox in Verbindung stehen

Gemäß der ANSM kann es bei den **19 in der Datenbasis registrierten Todesfällen** (Unwohlsein und Tod mit 85 Jahren, Tod in Utero, schwere Atemnot, Selbstmord etc. Die Details sind im vollständigen Bericht auf den Seiten 20 bis 22 aufgeführt) „weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden, dass diese Todesfälle mit der Einnahme der neuen Rezeptur von Lévothyrox zusammenhängen“.

## Bei 2 Dritteln der ausreichend dokumentierten Meldungen lag der TSH-Wert im Normbereich

**1 745 Meldungen von unerwünschten Nebenwirkungen** wurden durch biologische Analysen hinreichend dokumentiert.

Die Analyse dieser 1 745 gemeldeten Fälle zeigt auf, dass bei der Meldung der Symptome:

**67 %** (1 172 Meldungen) einen TSH-Wert im Normbereich aufwiesen (**Euthyreose**)

**23 %** (394 Meldungen) einen erhöhten TSH-Wert hatten (**Hypothyreose**)

**10 %** (179 Fälle) einen erniedrigten TSH- Wert hatten (**Hyperthyreose**).

Diese Prozentzahlen sind unabhängig vom **Alter** und vom **BMI** (Gewicht zu Größe) der Personen.

**Die Symptome ähneln sich, unabhängig davon, ob die Patienten einen erniedrigten, normalen oder erhöhten TSH-Wert haben.**

Die Anzahl der neuro-psychiatrischen Störungen und die Herzprobleme ist logischerweise bei den Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion etwas höher (siehe Schaubild Seite 34 im Bericht).

Ebenso scheint die **Aufschlüsselung der Laborergebnisse ähnlich im Hinblick auf die Indikationen**, bei denen Lévothyrox verschrieben wird.

### **Eine biologische Unstimmigkeit, die bereits früher festgestellt wurde**

Die ANSM weist darauf hin, dass eine relativ neue Studie bereits gezeigt hat, dass **anormale Symptome unter der Einnahme von Levothyrox aufgetreten sind, obwohl der TSH-Wert im Normbereich lag** (Mc. Millan et al. 2016)

Eine andere Studie (Hennesey et al. 2010) zeigt, dass **Symptome der Über- sowie der Unterfunktion bei Patienten auftraten, deren TSH-Wert schwankte** - infolge eines Wechsels der Rezeptur (89%), aber auch ohne Wechsel auf ein neues Präparat (11%).

Andere Studien haben versucht, eine Verbindung zwischen dem Schwanken des TSH-Wertes und depressiven Störungen zu analysieren, aber die Ergebnisse sind schwer auszuwerten (unterschiedliche Bevölkerungsgruppen, Alter, Anzahl der Studienteilnehmer usw.).

### **Eingeständnis von möglichen negativen Auswirkungen mancher unerwünschter Nebenwirkungen**

Der Untersuchungsbericht der Arzneimittelüberwachung betont den **Schweregrad der 339 als schlimm bezeichneten unerwünschten Nebenwirkungen in Bezug auf ihre Beeinträchtigung im täglichen Leben**, wie sie von Patienten berichtet wurde (hauptsächlich beim Autofahren und beim Laufen).

### **Unerwünschte Nebenwirkungen, die allgemein sehr rasch auftreten, und beim Wechsel auf ein anderes Präparat (seit Oktober 2017 verfügbar) oft verschwinden.**

Bei der Hälfte der Betroffenen traten die unerwünschten Nebenwirkungen durchschnittlich **innerhalb von weniger als einem Monat nach Einnahme der neuen Rezeptur von Lévothyrox auf**.

Die Symptome haben **sich in 20% der Fälle verbessert, „vor allem bei denjenigen, die auf ein anderes Medikament umgestiegen sind“**. Dies zeigt, „wie wichtig es ist, dass den Patienten nach und nach Alternativen an Levothyroxin-Präparaten zur Verfügung gestellt werden“ (seit Oktober 2017).

Jedoch hatten diejenigen Patienten, die auf ein anderes Medikament übergewechselt sind, oft Schwierigkeiten, diese Behandlung auch fortzuführen, weil es **Versorgungsprobleme** gab.

### **Keine zufriedenstellende Erklärung für das Auftreten von Nebenwirkungen**

**Am Ende ihrer Untersuchung sind die Verfasser des Berichts ratlos**, weil sie nicht feststellen, welche Patienten ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen haben. Ebenso wenig konnten sie eine zufriedenstellende Erklärung für das Auftreten von unerwünschten und unspezifischen Nebenwirkungen finden, unabhängig davon, ob bei den Patienten der TSH-Wert im Normbereich oder außerhalb des Normbereiches war, mit Anzeichen einer Über- oder einer Unterfunktion.

Ebenso können die Verfasser des Berichtes **keine direkte Verbindung zwischen dem Auftreten dieser Symptome und der Zusammensetzung** der neuen Rezeptur von Lévothyrox erkennen.

### **Landesweite Studie**

Diese Untersuchung der Arzneimittelüberwachung über die gemeldeten Beschwerden wird durch **weitere Untersuchungen** der ANSM ergänzt werden („pôle Epidémiologie des produits de santé“), mit Hilfe der Daten der Krankenkassen (SNIIRAM); hierbei werden auch eine Studie über den Gebrauch und eine Risikoanalyse durchgeführt.

### **Für den stellvertretenden Vorsitzenden der ANSM wird der Graben zwischen der Ärzteschaft und den Patienten immer größer. Folglich muss weiteres unternommen werden, um dieses Phänomen zu erklären**

Wie wir gesehen haben, **wurde eine beträchtliche Anzahl unerwünschter Nebenwirkungen gemeldet**, ohne dass dies direkt einem „Nocebo-Effekt“ zuzuschreiben wäre. (die meisten Symptome traten bereits vor Ausbruch dieser Krise auf). Somit hatte die Verbreitung der Krise in den Medien im Herbst 2017 keine Auswirkung auf die Anzahl der Patientenrückmeldungen.

Im Übrigen **sind diese unerwünschte Nebenwirkungen oftmals eine Mischung aus Symptomen einer Unter- und gleichzeitig einer Überfunktion**, wobei in den meisten Fällen **der TSH-Wert im Normbereich liegt**.

Wie auch in der Zusammenfassung des Berichtes vermerkt, **gibt es bisher keine Erklärung für dieses Phänomen, selbst wenn es durch ungünstige Begleitumstände noch verschlimmert wurde**.

Diese waren:

- das Monopol von Lévothyrox in Frankreich
- das Fehlen eines Tests für die Verträglichkeit des Medikaments
- die mangelhafte Kommunikation von Seiten der ANSM
- die fehlende Kommunikation von Merck
- die Verharmlosung der Symptome von Seiten der Behörden und sogar von Ärzten
- die Nichtbeachtung der Vereinigungen und Vereine
- die Krise, die durch die Medien öffentlich gemacht wurde
- die Petitionen und die gerichtlichen Klagen etc...

**Claude Pigement, der stellvertretende Vorsitzende der ANSM** (ohne ausführende Rolle) wurde am 30. Januar 2018 von der Tageszeitung „Le Parisien“ interviewt.

Er zeigt sich besorgt durch den „**Graben, der sich zwischen den Beteuerungen der Ärzte-Elite und den Äußerungen der Patienten auftut**“, die täglich mit ihren Symptomen leben müssen, und dies, obwohl das Gesetz von Kouchner von 2002 und das Gesetz von Touraine von 2016 das Mitspracherecht der Patienten hervorheben.

Da hier eine **komplette Verständnislosigkeit zwischen den Behörden und den Vereinen** vorliegt, sagt Claude Pigement, sei „eine **exakte, wissenschaftliche Untersuchung notwendig, um zu klären, was mit diesem Medikament passiert sei**. Und dies umso mehr, da ja bei 67% der Patienten mit gemeldeten Nebenwirkungen der TSH-Wert im Normbereich lag.“

**Den Bericht der Arzneimittelüberwachung von 2012 veröffentlichen, und die Kommunikation der ANSM ... und der „großen Professoren“ überdenken...**

Claude Pigement meint, man müsse **den kompletten Bericht der Arzneimittelüberwachung von 2012 veröffentlichen**. (NDLR: dieser Bericht, der ja zur Anweisung geführt hat, die Rezeptur zu verändern - Seite 15/16 im Bericht - wurde trotz der Anfragen der Patientenvereinigungen immer noch nicht öffentlich gemacht.)

Claude Pigement gesteht ein, dass **die ANSM mangelhaft reagiert hat, da sie die Sensibilität dieses Medikamentes unterschätzt hat und keine sachgemäße Information geliefert hat. Somit wurden die Patienten allein gelassen, „ohne Hilfe und in Wut“**.

**Er prangert auch „die großen Professoren“ an**, die sich „hinter dem Nocebo-Effekt verschanzt“ und somit die einfachste Lösung gewählt haben.

**Links zu (überwiegend französischsprachigen) Pressemeldungen:**

Interview von Claude Pigement im Parisien :

<http://www.leparisien.fr/societe/il-faut-une-etude-scientifique-precise-de-ce-qui-s-est-passe-avec-le-levothyrox-30-01-2018-7531854.php>

[Point d'actualité sur le Levothyrox et les autres médicaments à base de lévothyroxine : Les nouveaux résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance confirment les premiers résultats publiés le 10 octobre 2017](#), ANSM, 30 janvier 2018 ([rapport complet, 57 pages](#))

McMillan M et al. [Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project](#). Drugs R D. 2016; 16(1):53-68.

Hennessey JV et al. [Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine: results of the pharmacovigilance task force survey of the american thyroid association, american association of clinical endocrinologists, and the endocrine society](#). Endocr Pract. 2010;16(3):357-70.

[Levothyrox : «Il faut une étude scientifique précise de ce qui s'est passé»](#), Le Parisien, 30 janvier 2018

[Commission Nationale De Pharmacovigilance, compte rendu de la réunion du mardi 27 mars 2012](#)

**VIDAL.fr**

[EUTHYROX : le Conseil d'Etat rejette une plainte, Merck annonce la fin prochaine de son importation](#) (décembre 2017)

[LEVOTHYROX : premiers résultats de l'enquête de pharmacovigilance de l'ANSM, des zones d'ombre persistant](#) (21 octobre 2017)

[L-THYROXIN HENNING \(lévothyroxine\) : 4 dosages disponibles à partir du 16 octobre](#) (12 octobre 2017)

[Levothyroxine : aides à l'initiation et à la gestion des difficultés, nouvelles importations d'EUTHYROX](#) (5 octobre 2017)

[LEVOTHYROX : précisions et actions suite aux inquiétudes et plaintes de certains utilisateurs](#) (août 2017)

[LEVOTHYROX \(lévothyroxine sodique\) comprimé sécable : nouvelle formule, nouvelles couleurs](#) (mars 2017)

Quellen : [Le Parisien](#), [ANSM \(Agence Nationale de Sécurité du Médicament\)](#)