

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

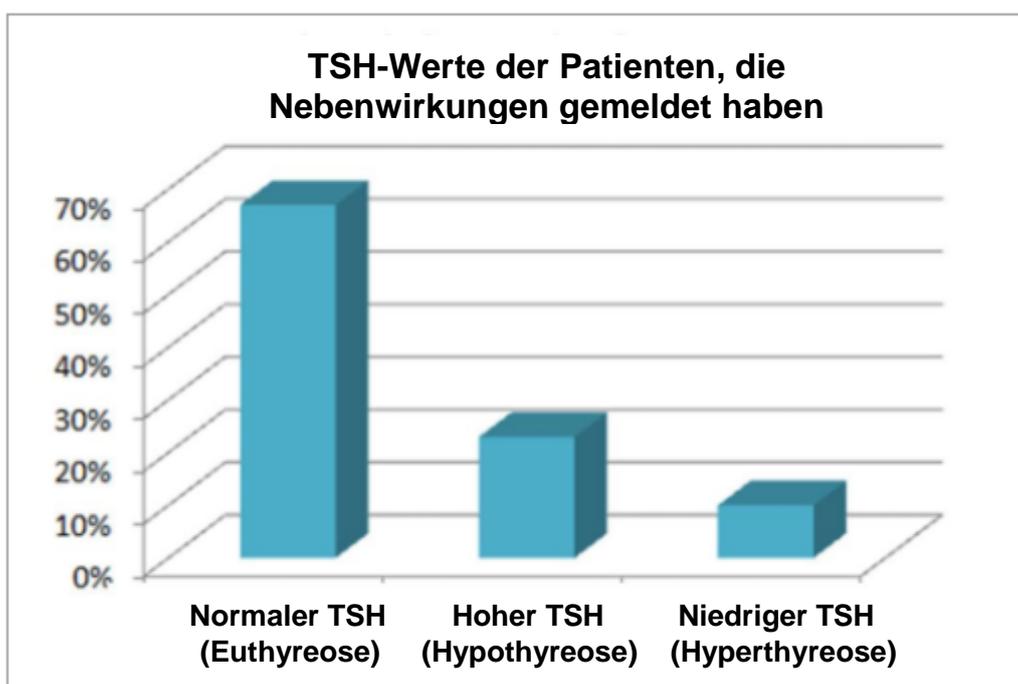
Die **landesweite Studie der Arzneimittelüberwachung der ANSM** in Frankreich, (nationale Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten, die dem Gesundheitsministerium untersteht) die am **30. Januar 2018** veröffentlicht wurde, zeigt eine **unerwartet hohe Zahl an Meldungen von 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 **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 registriert und somit eventuell 2 mal aufgenommen wurden).

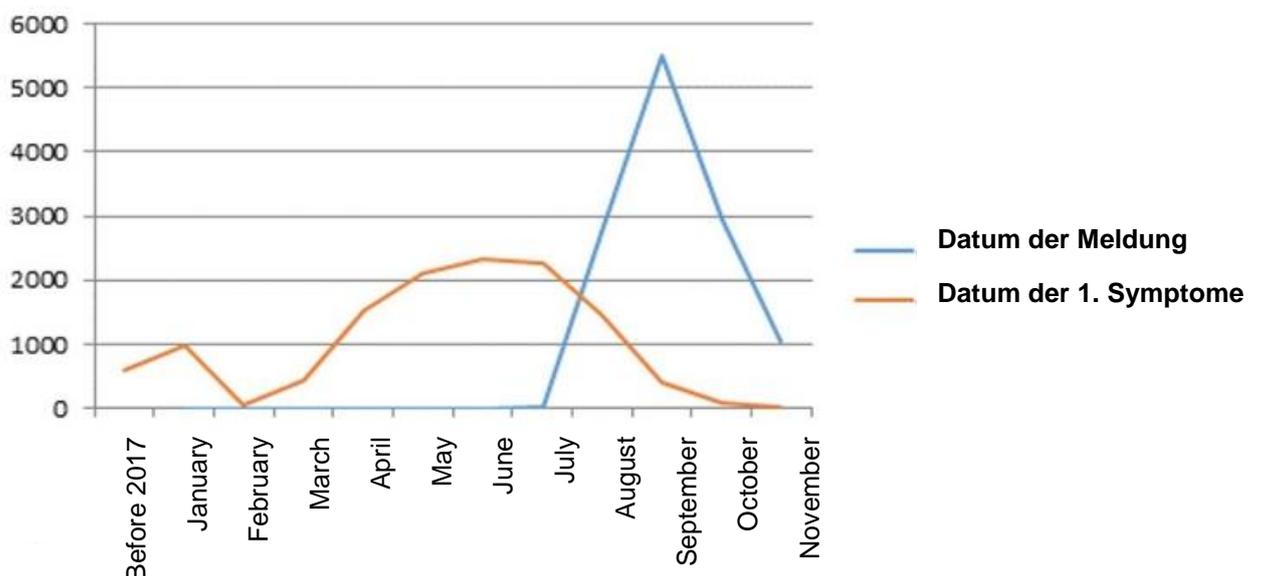
Höchststand von Patientenrückmeldungen über unerwünschte Nebenwirkungen bereits vor dem Bekanntwerden des Problems in der Öffentlichkeit

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 \(Agence Nationale de Sécurité du Médicament\)](#)