

# Änderung der Galenik von Levothyroxin der Firma Merck

## Levothyroxin: Galenics of the drugs important?

### Zusammenfassung

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im Juli 2018 gemeinsam mit den anderen beteiligten EU-Mitgliedsstaaten positiv über die geplante Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck (Euthyrox®) entschieden. Ein auslösender Faktor zu diesem Verfahren war unter anderem, dass eine von den Gesundheitsbehörden in Frankreich gewünschte Verbesserung der Galenik des Thyroxinpräparates Levothyrox® 2017 zu einem massiven Anstieg von Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen und staatsanwaltlichen Ermittlungen geführt hatte.

Eine Analyse dieser Berichte zeigte kein prinzipiell neues Risiko im Zusammenhang mit der geänderten Formulierung. Eine Bioäquivalenz innerhalb enger Grenzen von 90 bis 111 Prozent ist demonstriert worden. Zudem ist für die neue Formulierung eine reduzierte Schwankung des Arzneistoffgehaltes innerhalb des Haltbarkeitszeitraums gezeigt worden.

Bei Neueinführungen oder Veränderungen zugelassener Präparate sollte frühzeitig eine adäquate Kommunikation an Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten erfolgen, damit es nicht wieder zu Verunsicherungen von Patienten durch eine hohe mediale Aufmerksamkeit bei extrem schnellen Verbreitungskanälen wie in Frankreich kommt.

Schatz, H.  
Diederich, S.

### Abstract

In July 2018, the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices together with the other participated EU member states has made a positive decision on the market launch of a changed formulation of levothyroxin tablets by Merck (Euthyrox®). One catalyst of that decision was that French health authorities claim for better galenic formula for the thyroxin drug Levothyrox® led to a massive increase of signals for adverse events and investigations of the public state's attorney.

### Einleitung

Nach Umstellung der Galenik des Thyroxinpräparates Levothyrox® (Merck) in Frankreich (Austausch u. a. von Laktose durch Mannitol und Zitronensäure) stieg die Zahl der Berichte über unerwünschte Nebenwirkungen von 9000 im September auf über 150.000 an (1). Mehr als 60 Gerichtsverfahren wurden eingeleitet und eine Petition, die alte Formulierung wieder verfügbar zu machen, von mehr als 300.000 Personen unterschrieben. Inwieweit diese exorbitante Steigerung durch die Medienberichte mitbedingt war, mag offenbleiben. Die Meldungen über unerwünschte Nebenwirkungen mit der neuen Levothyroxin-Formulierung umfassten Schwindel, Krämpfe, Kopfschmerzen und Haarausfall, somit Symptome passend entweder zu einer Über- oder Unterdosierung von Thyroxin. In Deutschland wurde darüber frühzeitig im Blog der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie am 23. Oktober 2017 berichtet (2).

### Kommentar

#### 1. Bioverfügbarkeit von Levothyroxin-Präparaten

Merck hatte bereits im Jahre 2016 eine Bioäquivalenz-Studie veranlasst, die keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Formulierungen fand (3). Es wurden recht typi-

sche Dosierungen von 50 µg, 100 µg, and 200 µg getestet. Von daher scheint eine unterschiedliche Bioverfügbarkeit für die in Frankreich nach der Umstellung berichteten Symptome wohl ausgeschlossen. Dementsprechend sind auch keinerlei Berichte über Veränderungen der TSH-Werte nach der Umstellung zu finden.

Passend dazu hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Juli 2018 positiv über die geplante Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck (Euthyrox®) entschieden, weil eine Bioäquivalenz der neuen Formulierung gegenüber der alten Zubereitung innerhalb enger Grenzen von 90 bis 111 Prozent eindeutig belegt war (4).

Die neue Formulierung enthält statt des Hilfsstoffes Laktose die Hilfsstoffe Mannitol und Zitronensäure. Beide Hilfsstoffe sind in der Arzneimittel- und Lebensmittelherstellung seit langer Zeit im Einsatz und ohne Bedenken. Für die neue Formulierung ist zudem eine reduzierte Schwankung des Arzneistoffgehaltes innerhalb des Haltbarkeitszeitraums gezeigt worden. Somit können nun engere Grenzen (Spezifikationen) für den Arzneistoffgehalt über die gesamte Laufzeit des Arzneimittels eingehalten werden (neu: 95–100 %). Am Beispiel einer 150 µg Tablette bedeutet das, dass nach der alten Spezifikation (90–100%) am Ende der Haltbarkeit eventuell nur noch 135 µg Wirkstoff in der Tablette sein konnten, wobei das nach der neuen Spezifikation nun auf 142,5 µg limitiert ist. Hierbei ist zu erwähnen, dass 135 µg Wirkstoff in einer mit 150 µg deklarierten Tablette unter der nächst niedrigen verfügbaren Dosierung von Thyroxin-tabletten (137,5 µg) liegen.

Neben dieser Verbesserung in der Haltbarkeit des Wirkstoffes haben die neuen Zusatzstoffe den zusätzlichen Vorteil, dass die neue Formulierung besser für Patienten mit Laktoseintoleranz oder der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz geeignet sein könnte.

## 2. Therapeutische Breite von Levothyroxin-Präparaten

Grundsätzlich zeichnet sich Levothyroxin durch einen schmalen therapeutischen Bereich aus, sodass Über- und Unterdosierungen häufig sind (5). So könnten schon geringe Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zu klinischen Symptomen führen. Daher sollte man immer bereits sechs bis acht Wochen nach Umstellung von einem auf das andere Präparat oder Dosisänderung klinische Symptome und Laborwerte überprüfen.

Levothyroxin ist das in Deutschland am häufigsten verordnete Arzneimittel. Da es bei Präparatewechsel zu entsprechenden Patientenberichten und auch zu Berichten über TSH-Veränderungen gekommen ist, soll man in der Dauertherapie möglichst bei der gleichen Firma bleiben. Aus diesem Grunde hat der GBA 2014 Levothyroxin auf die Liste der Arzneimittel gesetzt, die auch ohne Durchstreichen des Aut-idem-Kästchens (§ 129 Abs. 1 SGB V) nicht vom Apotheker ausgetauscht werden dürfen (6).

Der häufigste Grund bei Problemen in der Schilddrüsenhormoneinstellung ist aber Non-Compliance (nicht nüchterne Einnahme, vergessene Dosis usw.). Es sei erwähnt, dass in diesen Fällen die Tagesdosis (1,6–1,8 µg/kg Körpergewicht/Tag) auch als kumulierte einmalige Wochendosis Levothyroxin ohne Nebenwirkungen gegeben werden kann (5).

## 3. Herkunftsländer von Wirkstoff und Zusatzstoffen

Bei der sehr ausgeprägten medialen Aufmerksamkeit und der zudem etwas später auftre-

tenden Berichterstattung über Valsartan wurde auch berichtet, dass Merck sein neues Präparat mit billigeren Substanzen aus China produziere. Auf Nachfrage teilte die Firma aber mit, dass der Wirkstoff, das Levothyroxin, in Deutschland hergestellt werde. Die Zusatzstoffe allerdings würden – wechselnd – aus unterschiedlichen, auch ausländischen Quellen bezogen, müssen jedoch den in Deutschland vorgeschriebenen Qualitätsanforderungen entsprechen.

Eine Produktion mit Begleitsubstanzen – etwa aus China – ist auch bei zahlreichen anderen Medikamenten der Fall, ohne dass entsprechende Zusammenhänge in diesem Ausmaß berichtet wurden. Da es hier ohnehin von Medikament zu Medikament und von Firma zu Firma verschiedene Zusatzstoffe gibt, ist dieses als Ursache für die zahlreichen berichteten Symptome unwahrscheinlich.

Grundsätzlich stehen bei solchen Fragestellungen Levothyroxin-Tropfen (in Deutschland: Eferox® Lösung) zur Verfügung. Bei Umstellung von Tabletten auf Tropfen ist aufgrund besserer Bioverfügbarkeit der Tropfen auf eine mögliche TSH-Absenkung zu achten (7).

#### 4. Überreaktion eines sensiblen Patientenkollektives

Jeder, der Patienten mit Unterfunktion/Hashimoto-Thyreoiditis behandelt, hat die Erfahrung gemacht, dass in dieser sehr häufigen Patientengruppe zahlreiche Mythen und falsche Fakten kursieren. Dementsprechend wird – vermutlich nicht zu Unrecht – angenommen, dass die berichteten erhöhten Nebenwirkungen inklusive Gerichtsverfahren durch eine entsprechende Kommunikation in Selbsthilfeforen usw. induziert sein könnte (8).

Eine entsprechende Reaktion bei Schilddrüsenpatienten nach Medienbekanntmachung einer veränderten Galenik ist gut dokumentiert: Im Jahre 2009 publizierte das British Medical Journal (9) eine Studie über dieses Thema, als in Neuseeland das 30 Jahre lang verwendete Präparat Eltroxin® nach Produktion in Kanada mit neuer Galenik aus Deutschland und später aus Österreich bezogen wurde. Hier kam es kurzzeitig zu einem nahezu 2000-fachen Anstieg von berichteten Nebenwirkungen, was aber auch sehr schnell nach Abnahme der Berichterstattung in den Medien wieder abnahm. Eine ähnliche Beruhigung findet derzeit auch in Frankreich statt.

### Fazit für die Praxis

Es existieren keinerlei Belege, dass die berichteten Nebenwirkungen unter der veränderten Herstellung von Levothyroxin der Firma Merck in Frankreich eine rationale Grundlage durch veränderte Bioverfügbarkeit oder durch andere Zusatzstoffe hat. Ganz im Gegenteil konnte im Verlauf sogar belegt werden, dass die neue Zubereitung sogar galenische Vorteile hinsichtlich der Wirkstoffstabilität hat. Somit scheint hier die mediale Informationsverarbeitung eine grosse Rolle gespielt zu haben, zumal insbesondere endokrinologische Patienten

durch Begriffe wie „bioidentische Hormone“ sehr anfällig für von den Medien und durch Dr. Google getriebene Kampagnen zu sein scheinen.

Die verordnenden Ärzte sollten daher – wie empfohlen – generell eher einen Präparatewechsel bei Levothyroxin vermeiden und auf eine klare evidenzbasierte Patientenkommunikation achten.

Der Pharmaindustrie sollte dieses Beispiel auch eine Lehre sein, sodass wir auch hier auf eine klarere und frühzeitigere Informationsstrategie hoffen können.

## Literatur

- 1 Solère P: Levothyrox® nouvelle formule: et si tout n'était qu'une question de formulation galénique?: <https://francais.medscape.com/voirarticle/3603501> (letzter Zugriff: 5. Februar 2019), Artikel vom 17. August 2017.
- 2 Schatz H: Levothyroxin: Galenik der Präparate wichtig? <https://blog.endokrinologie.net/> (letzter Zugriff: 5. Februar 2019). DGE-Blogbeitrag vom 23. Oktober 2017.
- 3 Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ: New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. *Curr Med Res Opin* 2017; 33: 169-174.
- 4 Paesler J, Frizler M, Grüger T: Einführung einer geänderten Formulierung von Levothyroxin-Tabletten der Firma Merck (Euthyrox®). *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 2018, Ausgabe 3: 4-10.
- 5 de Carvalho GA, Paz-Filho G, Mesa Junior CO, Graf H: Management of endocrine disease: pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2018; 178: R231-R244.
- 6 Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Abschnitt M und Anlage VII – Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen (aut idem) gemäß § 129 Absatz 1a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (1. Tranche); vom: 18.09.2014; Bundesministerium für Gesundheit. BAnz AT 09.12.2014, B4.
- 7 Virili C, Giovannella L, Fallahi P et al.: Levothyroxine therapy: changes of TSH levels by switching patients from tablet to liquid formulation. a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 10.
- 8 Wemeau JL, Ladsous M: [Levothyrox((R)): The teachings of a senseless polemic]. *Presse Med* 2017; 46: 887-889.
- 9 Faasse K, Cundy T, Petrie KJ: Medicine and the media. Thyroxine: anatomy of a health scare. *BMJ* 2009; 339: b5613.

## Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von H. Schatz verneint.

S. Diederich hat Vortragshonorare von Berlin-Chemie und von Bayer Vital erhalten.

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Helmut Schatz, Bochum  
helmut.schatz@rub.de

Prof. Dr. med. Sven Diederich, Berlin  
sven.diederich@medicover.de