

Vertrauen ist gut – Überprüfung ist Pflicht

Liebe Leserinnen und Leser,

jede Verordnung beruht auf einem klaren Versprechen: dass die Studiendaten, auf die wir uns als Ärztinnen und Ärzte stützen, das abbilden, was in den Studien tatsächlich geschehen ist. Der Fall Avacopan, den wir in diesem Heft aufarbeiten, zeigt, wie brüchig dieses Versprechen sein kann. Er zeigt auch, warum eine unabhängige Überprüfung von Studiendaten wichtig ist.

Die Zulassung von Avacopan bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis stützte sich auf die ADVOCATE-Studie. Nach der ersten, planmäßigen Analyse der Studie war die Überlegenheit gegenüber Prednison nicht signifikant ($p = 0,1025$). Nach dieser ersten Auswertung wurden neun Patienten erneut beurteilt, bei fünf Patienten im Avacopan-Arm wurde der Remissionsstatus auf positiv geändert. Damit ergab sich ein signifikanter p-Wert von 0,0132. Das Problem daran: Die zweite Auswertung wurde nach Entblindung durchgeführt. Die FDA wertet dies als Verstoß gegen die Regeln der Good Clinical Practice. Das New England Journal of Medicine zog die Originalpublikation auf Antrag der unabhängigen wissenschaftlichen Autoren im Juni 2026 zurück.

Gleichzeitig verdichteten sich die Hinweise auf die Hepatotoxizität von Avacopan. Während der Anwendung in der Routine wurden 76 Fälle arzneimittelinduzierter Leberschädigung identifiziert. Sieben davon hatten ein bioptisch gesichertes Vanishing-Bile-Duct-Syndrom, acht endeten tödlich. Die Europäische Kommission widerrief aufgrund des negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im August 2026 die Zulassung des Präparates.

Der Fall lehrt zweierlei. Erstens können in Studien mit wenigen Teilnehmenden schon kleine Veränderungen am Outcome dazu führen, dass ein eigentlich negatives Ergebnis positiv erscheint. Deshalb ist ein vorab definierter statistischer Analyseplan kein bloßer Formalismus, sondern stellt sicher, dass Ergebnisse nicht nachträglich passend gemacht werden. Zweitens kann bereits ein nicht belegter Nutzen ein Sicherheitsproblem sein: Wer ein potenziell hepatotoxisches Arzneimittel ohne therapeutischen Nutzen erhält, trägt ein vermeidbares Risiko. Datenintegrität ist Patientensicherheit.

Aufschlussreich ist der deutsche Verfahrensweg. Als Arzneimittel für ein seltenes Leiden („Orphan Drug“) galt der Zusatznutzen von Avacopan 2022 per Gesetz mit der Zulassung als belegt. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten. Eine vollständige Nutzenbewertung folgte nach Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro. Darin wurde unter anderem geprüft, welcher Auswertungszeitpunkt der ADVOCATE-Studie heranzuziehen ist. Im Dezember 2025 führte dies zum Ergebnis, dass für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorlägen. Der G-BA beschloss im März 2026, dass kein Zusatznutzen belegt sei. Das war Monate, bevor die EMA bzw. die Europäische Kommission handelten. Die strenge, unabhängige Prüfung von Studiendaten ist also kein bürokratisches Hindernis für Innovation, sondern ein Schutz für unsere Patientinnen und Patienten. Der Fall ist ein weiteres Argument dafür, die Sonderstellung von Orphan Drugs in der Nutzenbewertung kritisch zu überdenken.

Mühlbauer, B.

Zieschang, M.

Dass biologische Plausibilität allein nicht trägt, zeigt auch unser Beitrag zu Kalzium und Vitamin D. Eine Metaanalyse von 69 randomisierten Studien mit mehr als 153.000 Teilnehmern fand für Vitamin D allein praktisch keinen günstigen Effekt auf Frakturen (RR 1,00). In der Kombination mit Kalzium war der Unterschied zwar statistisch signifikant, die absolute Risikoreduktion lag aber nur bei etwa 1 %. Rund 100 Menschen müssten behandelt werden, um eine Fraktur zu verhindern. Im Jahr 2024 wurden 569,1 Millionen Tagesdosen Colecalciferol zulasten der GKV verordnet. Es lohnt sich daher, die eigene Verordnungspraxis zu hinterfragen.

Wie viel an der richtigen Handhabung hängt, zeigt der Nachdruck aus dem Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. Ein Säugling starb – nach allen verfügbaren Informationen – nachdem ihm vermutlich eine nicht vollständig zerfallene Colecalciferol-Fluorid-Tablette gegeben worden war. Das BfArM vereinheitlicht nun die Produktinformationen: Künftig ist nur noch Wasser zum Auflösen der Tabletten vorgesehen. Die Prophylaxe bleibt grundsätzlich sinnvoll; entscheidend ist es, die Eltern sorgfältig im Gebrauch anzuleiten.

Der Beitrag zur autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung erinnert daran, dass auch eine mögliche Therapie wie Tolvaptan erst nach präziser Risikoeinschätzung indiziert ist: Sie kommt nur für Patienten mit hohem Progressionsrisiko infrage. Neben der für die Patienten sehr belastenden Trinkmenge von mehreren Litern pro Tag werden darüber hinaus auch noch konsequente monatliche Kontrollen verlangt, da ein Risiko für Leberschäden besteht.

Allen Beiträgen gemeinsam ist die Botschaft: Evidenz muss geprüft, nicht vorausgesetzt werden. Das gilt für Zulassungsbehörden und das IQWiG ebenso wie für uns in der Praxis: beim kritischen Lesen von Studien, beim Hinterfragen vermeintlicher Routineverordnungen und bei der Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen an die AkdÄ.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer
Pharmakologie und Toxikologie, Bremen

Dr. med. Michael Zieschang
AlicePark Nierenzentrum, Darmstadt