Medizin

Der Durchbruch im Kampf gegen das Vergessen …

Symbolfoto: Matthias Schmiedel/Plainpicture

… besteht die deutsche Prüfung nicht

Endlich gibt es Medikamente gegen Alzheimer. Doch einflussreiche Behörden und einige Wissenschaftler behaupten, sie seien wirkungslos. Zu Recht? VON INGO ARZT UND TOM KATTWINKEL

Es gibt Momente in der Geschichte der Medizin, in denen unheilbare Krankheiten mit einem Mal behandelbar werden. Paul Schulz erzählt von einem solchen Moment. Er ist Professor für Neurologie an der University of Texas, seit mehr als 30 Jahren therapiert er Menschen mit Alzheimer, forscht an Medikamenten, sah sie scheitern. Graue Haare habe ihm das eingebracht, sagt er im Videogespräch in seinem Büro. Jetzt habe er aber etwas, das wirke. Medikamente gegen Alzheimer. Keine Heilmittel, aber sie würden die Krankheit verlangsamen.

Die Rede ist von Lecanemab und Donanemab, in Deutschland seit September und November 2025 verfügbar. Die ersten Medikamente überhaupt, die zumindest eine der möglichen Ursachen der Krankheit adressieren. Sie müssen aber früh eingesetzt werden, wenn Betroffene noch kaum Symptome haben. Alzheimer ist mit zwei Dritteln aller Fälle die mit Abstand häufigste Demenzerkrankung, gegen die anderen Formen helfen die Mittel nicht.

Paul Schulz war an den klinischen Studien zu Donanemab beteiligt, er erhielt auch Geld vom Hersteller – unbefangen ist er also nicht. Dennoch gibt es weltweit nur wenige Ärzte wie ihn, die so vielen Patienten, rund 300, über längere Zeit Antikörper gegen Alzheimer verabreicht haben.

Schulz erzählt von einem Mann, der vier Jahre nach seiner Alzheimer-Diagnose und dem Therapiebeginn noch selbstständig in die Klinik fährt, die Krankenschwestern von damals freundlich grüßt und erzählt, wie er am Wochenende fischen war. »Ich sehe hier Dinge, die ich noch nie zuvor in meiner Karriere gesehen habe«, sagt er. »Und ich mache das schon einige Jahrzehnte.« Es sei eine völlig neue Ära. Aber, das sagt Schulz ganz offen: So schön die Geschichte des Mannes klinge, sie allein belege keine Wirksamkeit.

Um diese Wirksamkeit ist vor allem in Europa ein Streit entstanden. Viele Neurologen hierzulande hegen ähnlich große Hoffnungen wie Schulz. Doch wichtige Gremien und unabhängige Wissenschaftler zweifeln daran, dass die neuen Mittel wirklich helfen. Manche halten die theoretische Annahme hinter den neuen Therapien für gescheitert, oft bezeichnet als Amyloid-Hypothese. Die besagt, dass Proteinklumpen aus sogenanntem Beta-Amyloid zwischen den Zellen im Gehirn eine Kaskade in Gang setzen, in deren Verlauf auch sogenannte Tau-Proteine innerhalb der Nervenzellen verklumpen. Das damit überforderte Immunsystem verursacht Entzündungen. Alle drei Faktoren zusammen führen dazu, dass Gehirnzellen langsam absterben.

Die beiden neuen Medikamente sind Antikörper, die das Beta-Amyloid für das Immunsystem markieren, das daraufhin die Proteinklumpen als Feind erkennt und zersetzt. Ein halbes Jahr nach Therapiebeginn sind sie in den meisten Hirnscans praktisch nicht mehr zu finden. Das hat aber seinen Preis, zeigt etwa die Zulassungsstudie von Lecanemab: Schwindel und Kopfschmerzen bei rund jedem zehnten Patienten, bei etwa jedem siebten kommt es zu Einblutungen oder Schwellungen im Gehirn. Die verursachen aber nur bei einem bis drei Prozent der Behandelten Beschwerden. Die Patienten müssen deshalb regelmäßig im MRT-Hirnscan überwacht werden. Behandelnde Ärzte in Deutschland und den USA, mit denen die ZEIT gesprochen hat, halten die Nebenwirkungen für beherrschbar, zumal Einblutungen bei Alzheimer generell keine Seltenheit sind.

In Deutschland hat der Gemeinsame Bundesausschuss, der G-BA, im Februar und April über die beiden neuen Medikamente befunden und kam zu einem niederschmetternden Ergebnis: Die vom Hersteller vorgelegten Daten belegten keinen Zusatznutzen gegenüber dem alten Therapiestandard, also Medikamenten, die lediglich Symptome lindern.

Der G-BA ist ein einflussreiches Gremium. Sein Urteil bildet unter anderem die Grundlage für die aktuellen Preisverhandlungen zwischen den Krankenkassen und den beiden Herstellern Eisai und Eli Lilly, deren Preise derzeit noch gelten. Lecanemab und Donanemab sind also in Deutschland weiterhin verfügbar. Sollten die Krankenkassen wegen des vernichtenden G-BA-Urteils zu wenig Geld bieten, könnten die Hersteller die Medikamente in Deutschland vom Markt nehmen – wobei beide betonen, dass sie daran kein Interesse haben.

Mitte April veröffentlichte außerdem eine Gruppe Forschender aus Europa in der renommierten Cochrane Library eine große Übersichtsarbeit, in der sie den neuen Medikamenten hohe Kosten, viel Risiko und keine Wirkung attestierten. »Die Annahme, dass die Entfernung des Amyloids den Patienten zugutekommt, wurde durch unsere Ergebnisse widerlegt«, sagte ein Studienautor dem britischen Science Media Center. Das hat Gewicht, Cochrane-Reviews sind so etwas wie heilige Schriften für medizinische Übersichtsarbeiten.

Das alles sieht aus wie eine homogene Front aus unabhängigen Forschern und unbestechlichen Behörden und damit wie die nächste Enttäuschung im Kampf gegen Alzheimer. Nichts also mit einer neuen Behandlungs-Ära? Wer genauer hinschaut, stellt fest: Die Front ist alles andere als einheitlich. Die Leute vom G-BA und von Cochrane blicken völlig unterschiedlich auf die Medikamente.

Das Cochrane-Team stand den Alzheimer-Antikörpern von Beginn an extrem skeptisch gegenüber. Dazu gehört etwa Edo Richard, ein Neurologe am Uniklinikum der Radboud University in Nijmegen in den Niederlanden. Er ist zusätzlich Vorsitzender eines Expertengremiums der Europäischen Arzneimittelagentur EMA. Die hatte die Zulassung von Lecanemab zunächst abgelehnt, auf Betreiben des Gremiums hin. Erst im zweiten Anlauf erteilte die Behörde letztlich die Zulassung und überging ihr eigenes Expertengremium.

Man kann in der Cochrane-Übersichtsarbeit also einen gewissen Trotz sehen, zumindest einen öffentlichen Widerspruch zum Vorgehen der EMA. Richard und seine Kollegen haben dafür die Daten aus Studien von sieben Anti-Amyloid-Antikörpern gesammelt und ihre Effekte statistisch zusammengefasst. Ihr Fazit: Alle Mittel nützen nichts. Doch die Fachwelt sah in der Arbeit nicht etwa eine lang ersehnte Klarstellung, sie reagierte in großen Teilen vielmehr entsetzt.

»Das ist ein bisschen so, als würde man eine alte Knatterkiste mit modernen Autos zusammenrechnen, weil beide Reifen haben«, sagt Lawrence Honig, Professor für Neurologie an der Columbia University in New York. Die alte Knatterkiste sind die ersten Antikörper, die Forscher auf ihrer Suche nach dem richtigen Wirkstoff entwickelten – und die nicht wirkten. Etwa, weil sie sich nur an harmloses Amyloid im Blut hefteten, weil sie nicht ins Gehirn gelangten, weil die Dosis nicht stimmte. Immer wieder passten die Forscher ihre Strategien an – bis Lecanemab und Donanemab dabei herauskamen, die modernen Autos.

»Die Gruppe hat nun sämtliche dieser Entwicklungsschritte in einen Sack geworfen und ist dann mit einer Statistik drübergegangen«, sagt Johannes Levin, Professor für Klinische Neurodegeneration am LMU-Klinikum in München. Von 17 untersuchten Studien stammen nur zwei von zugelassenen Medikamenten, nämlich von Lecanemab und Donanemab. Die meisten anderen von Mitteln, die nachweislich nicht gewirkt haben. »Dass da am Ende nichts rauskommt, ist keine Überraschung«, sagt Levin. Die Studie taugt also kaum, um die Amyloid-Hypothese zu entkräften.

Die Gruppe um Cochrane-Autor Richard hält dem entgegen: Selbst wenn man die Ergebnisse für Lecanemab und Donanemab isoliert betrachte, sei der Effekt so gering, dass ihn die Patienten nicht merken würden.

Viele Behörden sehen das anders. Sie haben die Mittel nach geltenden Standards zugelassen, weil sie ihnen einen Nutzen bescheinigen. Und auch eine Reihe an Neurologen, mit denen die ZEIT gesprochen hat, widersprechen der Cochrane-Analyse. Sie erleben immer mehr Alzheimer-Patienten in ihren Kliniken, die angesichts des vielen Hin und Her völlig verunsichert sind.

Was also weiß man über die Wirkung der Mittel? Die Studien für Donanemab und Lecanemab liefen jeweils 18 Monate. In beiden Fällen führte eine Behandlung dazu, dass Alzheimer signifikant langsamer fortschritt. Gemessen wurden etwa Kognition, Alltagsfähigkeit oder Lebensqualität.

Lecanemab bremst den Krankheitsverlauf im Zeitraum von 18 Monaten um etwa sechs Monate aus. Wer mit Donanemab behandelt wurde, hatte überdies ein um 38 Prozent geringeres Risiko, in ein schwereres Demenzstadium eingestuft zu werden. Beide Zahlen nennen Ausschussmitglieder der EMA in einem Fachbeitrag, in dem sie die Zulassung der Medikamente begründen.

Die Krux ist: Demenz ist eine Krankheit, die sich langsam entwickelt. In eineinhalb Jahren verschlechtert sich der Zustand der Patienten zu Beginn generell nicht übermäßig. Und wenn man diese kleine Verschlechterung um rund ein Drittel ausbremst, ist das kein Rieseneffekt. »Seien wir doch mal ehrlich: Ein Drittel Verlangsamung ist nicht der heilige Gral«, sagt Johannes Levin, der selbst Patienten in München mit den neuen Medikamenten behandelt. »Aber es ist verglichen mit nichts auch nicht schlecht.«

Frank Jessen, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uni Köln, sieht es ähnlich. »Wenn ich eine Krankheit, bei der man erst die Selbstständigkeit und schließlich sich selbst verliert, um ein Drittel verzögern kann, will ich denjenigen sehen, der sagt, das sei nicht relevant«, sagt er.

Zumal es sich dabei um Durchschnittswerte handelt. Entscheidend ist, ob Alzheimer langfristig noch viel stärker ausgebremst wird. Bei welchen Patienten schlagen die Mittel nicht an – und bei welchen besonders gut? Kommt die Krankheit eventuell bei einigen wenigen, die besonders früh behandelt werden, sogar fast zum Stillstand – so wie bei dem Mann aus Texas, von dem Paul Schulz berichtet hat? Das wäre geradezu revolutionär.

Daniela Preukschat würde all das sehr gerne wissen. Sie ist Bereichsleiterin Chronische Erkrankungen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, dem IQWiG, das für den Gemeinsamen Bundesausschuss die Antikörper-Therapien analysiert hat. Ihr Urteil, »kein Zusatznutzen«, hat der G-BA übernommen. Preukschat hat dafür viel Kritik aus Teilen der Fachwelt eingesteckt, eigentlich müsste sie froh sein, dass das renommierte Cochrane-Review ihre Argumentation stützt.

Doch auch Preukschat sieht die Arbeit der Gruppe um Edo Richard kritisch. Und ihre Analyse hat wenig damit gemeinsam. Richard sieht einen ganzen Forschungsansatz vor dem Scheitern, Preukschat dagegen muss bewerten, ob derzeit rund 24.000 Euro Kosten pro Jahr für Antikörper-Medikamente gut angelegt wären. Dazu hat das IQWiG untersucht, wie die Wirkstoffe im Vergleich zu bisherigen Standardtherapien mit sogenannten Cholinesterasehemmern wirken, die allerdings nur die Symptome lindern.

Für ihre Analyse hat Preukschat etwas getan, was formal korrekt ist, aber das Ergebnis verzerren könnte: Sie hat zahlreiche der knapp 1.700 Patientinnen und Patienten aus der Zulassungsstudie aus den Datensätzen geschmissen. Nämlich alle, die in einer sehr frühen Phase von Alzheimer waren, mit nur milden Beeinträchtigungen, die gleichzeitig bereits Cholinesterasehemmer nahmen – das entspreche nicht der deutschen Behandlungsrealität.

Nun sind es aber vor allem Patienten in einer frühen Phase von Alzheimer, bei denen die Antikörper wahrscheinlich am besten wirken. Kein Wunder also, dass Lecanemab laut IQWiG keinen Zusatznutzen hat, wenn ausgerechnet die Patienten mit den stärksten positiven Effekten aus der Analyse fallen.

Preukschat nimmt sich viel Zeit, um diesen Ansatz zu verteidigen: Wenn die Antikörper im Vergleich zur in Deutschland üblichen Linderung der Symptome kaum einen Vorteil bringen, dann ist das Geld der Beitragszahler an anderer Stelle besser ausgegeben, argumentiert sie. Preukschat steht damit auch nicht alleine da. Der G-BA hat sich ihrem Urteil nach langen, emotionalen Debatten mit Fachleuten angeschlossen. Allen ist anzumerken, wie sehr ihnen das Thema zusetzt. Der Vorsitzende des G-BA, Josef Hecken, konstatiert: »Ich wäre der Allerletzte, der sagt, wir müssen den Patienten aus Gründen, die rein statistischer Natur sind, diesen Fortschritt vorenthalten.« Weder er noch Preukschat sehen die Antikörper-Therapien als gescheitert an.

Preukschat sagt, dass auch das IQWiG in den Daten der Zulassungsstudie gesehen habe, dass die Patienten, die das Institut ausgeschlossen hat, besonders stark profitierten. Das IQWiG hätte gerne gewusst, warum das so sei. Die Herstellerfirma Eisai habe dafür aber nicht die benötigten Daten geliefert.

Eisai wiederum kontert, man habe dem G-BA während des Verfahrens geliefert: unter anderem eine Studie, die zeige, dass Lecanemab nach vier Jahren Therapie Alzheimer um zehn Monate ausbremst. Das wäre ein echter Fortschritt. Doch vielen Experten, nicht nur dem IQWiG, sind auch diese Daten noch zu dünn.

»Über viele Jahre sind im Alzheimerfeld immer wieder große, auch unrealistische Hoffnungen mit neuen Therapie verbunden worden bis hin zu Heilung der Krankheit«, sagt Frank Jessen. Damit habe man sich riesige Erwartungshorizonte gesteckt, die man kaum erreichen könne.

Wenn auch keine Wunderwaffe, so könnten die neuen Mittel durchaus ein erster Baustein im Kampf gegen das langsame innere Verblassen sein. Das schreitet weiter fort, auch wenn die Amyloid-Proteinklumpen im Gehirn entfernt wurden. Um Alzheimer zu stoppen, braucht es mehr. Womöglich einen noch früheren Therapiebeginn, Wirkstoffe gegen das Tau-Protein oder Mittel, um die Entzündungen im Gehirn zu beenden.

Paul Schulz erprobt in seiner Klinik gerade zahlreiche weitere Medikamente. In fünf Jahren, glaubt er, werde es erste Kombinationstherapien geben, mit deutlich größeren Effekten. Die jetzt zugelassenen Antikörper seien dafür unverzichtbar.