

CORNELIS P. HOLLENBERG

Rhein Biotech N.V. – Bericht einer Firmengründung

Mit diesem Bericht zur Geschichte der Firma Rhein Biotech verbinde ich auch den Nebengedanken, dass er vielleicht den Einen oder Anderen inspiriert oder dabei hilft, etwas Ähnliches zu unternehmen.

Die Vorgeschichte des Unternehmens beginnt weit vor der Gründung und beschäftigt sich mit meinem Weg zur Biotechnologie, zur Hefe, dem Arbeitstier der späteren Firma Rhein Biotech. Damit dieser Aufsatz nicht zu trocken wird, werde ich die eine oder andere persönliche Bemerkung einfließen lassen.

Eigentlich hat das Thema meiner Diplomarbeit meinen Weg vorgezeichnet, und zwar in dem Moment, als mein Professor für Mikrobiologie an der Universität von Amsterdam auf meine Frage nach einem Thema für meine Diplomarbeit einen Sonderdruck hervorholte und sagte: „Was hier steht, glaube ich nicht. Versuchen Sie mal, es zu wiederholen!“ Die Veröffentlichung berichtete über eine sehr hohe Induktionsrate von Petite-Mutanten in der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae*. Da war ich vollkommen auf mich allein gestellt; niemand im Institut arbeitete mit Hefe. Aber so ging es damals öfter. Den Professor konnte man nicht nach praktischen Tipps fragen; er hatte dafür keine Zeit und auch keine Erfahrung mit dem Thema.

Das Hefe-Thema brachte dann Glück, als ich mich um eine Doktorandenstelle bei Professor Piet Borst am Institut für Biochemie bewarb. Er wollte gerade anfangen, mit Hefe zu arbeiten, und deshalb war ich mit meiner – wenn auch minimalen – Hefe-Erfahrung der richtige Mann, um die Struktur der mitochondrialen DNA in Hefe zu untersuchen. Ich konnte zeigen, dass die mitochondriale DNA der Bäckerhefe zirkulär ist und eine Länge von 25 μm hat. Dabei entdeckte ich auch ein kleines zirkuläres DNA-Molekül, die 2- μm DNA, das später als einer der wichtigsten Hefe-Vektoren für die Biotechnologie große Bedeutung haben würde. Momentan werden wichtige Produkte wie Insulin und Impfstoffe mit Hilfe dieses Plasmids industriell hergestellt. Leider war das kommerzielle Denken damals in der Molekularbiologie fast verpönt, und an Patentieren wurde noch nicht gedacht.

Nach meiner Postdoc-Zeit bei Professor Ben Hall in Seattle und Professor Michael Smith in Vancouver (Nobelpreis 1990), beide spätere Gründer der Firma Zymogenetics in Seattle, nahm ich im Frühjahr 1973 eine Assistentenstelle in der Abteilung Beermann am Max-Planck-Institut für Biologie in Tübingen an und arbeitete gleichzeitig mit Chironomus und Hefe. Anfang 1976 hatten wir Erfolg mit der Klonierung der 2- μm DNA. 1979 konnten wir zum ersten Mal die heterologe Genexpression in der Hefe *S. cerevisiae* zeigen. Das war der eigentliche Beginn der Entwicklung der rekombinanten Hefe-Biotechnologie. Die vielen Anwendungsmöglichkeiten inspirierten und beunruhigten zugleich die Industrie, die mit Hefe arbeitete.

Und so war ich bald Berater mehrerer Firmen, unter denen sich auch eine große niederländische Bierbrauerei befand. Sogar eine große Malzerei wandte sich an mich, weil sie befürchtete, dass man für das Bierbrauen bald kein Malz mehr benötigen würde. Ich war mittlerweile an die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf berufen worden und hat-

te mit mehreren Firmen Kooperationsprojekte. Auch fingen wir an, die Hefe *Hansenula polymorpha* zu bearbeiten, die für die Produktion von Fremdproteinen noch geeigneter erschien als *S. cerevisiae*.

Anfang der 1980er Jahre hatte ich in fast allen der neu gegründeten Biotech-Firmen wie Genentech, Chiron, Genencor, Genex, Zymogenetics, Transgene usw. über unsere Ergebnisse berichtet, die meisten Firmengründer kennen gelernt und mich bei ihnen über die Probleme bei Firmengründungen informiert. Ende 1983 begann ich, konkrete Kontakte im Hinblick auf die Gründung einer Firma zu knüpfen. Ich machte sehr schnell die Erfahrung, dass viele Angesprochene zwar Interesse bekunden, verbindliche Zusagen aber nur sehr schwer zu erhalten sind. Im März 1984 teilte der Vorstand der Stadtparkasse Düsseldorf bei einem Besuch an der Heinrich-Heine-Universität, organisiert durch Prorektor Hess, mit, dass die Bank ein Tochterunternehmen, „Innovatives Düsseldorf“, zur Unterstützung von Firmengründungen im Raum Düsseldorf ins Leben rufen würde. Das Finanzierungsmodell setzte eine Förderung des Wirtschaftsministeriums von Nordrhein-Westfalen und einen weiteren Kapitalgeber voraus. In jener Zeit konnte ich meinen Kollegen Professor Sahn vom Institut für Biotechnologie des Forschungszentrums Jülich als Partner für die Gründung der geplanten Firma gewinnen. Professor Sahn hat ebenfalls ausgezeichnete Industriekontakte, und zusammen versuchten wir fortan, Firmen und potenzielle Kapitalgeber davon zu überzeugen, dass ein Investment in die Biotechnologie attraktiv war.

Der Vorantrag beim Ministerium im Rahmen des Technologieprogramms Wirtschaft wurde im Juli 1984 gestellt; die endgültige Bewilligung kam im Juli 1986. Sehr hilfreich war die finanzielle Unterstützung der Industrie- und Handelskammer für die Ausarbeitung des Businessplans. Neben „Innovatives Düsseldorf“ hatten wir als Kapitalgeber die Krupp AG gewinnen können, die sich im Hinblick auf ihre Anlagenbau-Aktivitäten im Bereich Biotechnologie beteiligen wollte – ein wohlwollender, aber kein einfacher Partner, wie uns in der darauf folgenden Verhandlungsphase des Beteiligungs- und Gesellschaftsvertrags klar wurde. Viele Juristen und ein langer Entscheidungsweg führten dazu, dass wir erst mit erheblicher Verspätung die Verträge unterschreiben konnten. Die Verzögerungen zwangen uns, die ersten Mitarbeiter, Dr. Janowicz und Dr. Strasser, beide jahrelange wissenschaftliche Mitarbeiter am Institut für Mikrobiologie, und die Sekretärin Frau Frank, schon vor den endgültigen Unterschriften der Gesellschafter einzustellen und zwischenzufinanzieren.

Mit der Unterbringung der Firma hatten wir Glück. Die Gespräche mit der Henkel AG führten zwar nicht zu einer Beteiligung ihrerseits, dafür wurde uns aber zumindest gegen Kostenerstattung ein Labortrakt bei Thomson-Siegel an der Erkrather Straße zur Verfügung gestellt. Im Aufsichtsrat der Rhein Biotech, der anfänglich noch Beirat hieß, waren die Wissenschaftler durch Professor Sahn vertreten; als unparteiischen Vorsitzenden hatte ich Herrn Dr. Kleffel, pensionierter Vorstand der Deutschen Bank, gewinnen können. Mit seiner jahrelangen Erfahrung in Aufsichtsräten spielte er in dem Gremium eine bedeutende Rolle. Die ausgewogene Zusammensetzung des Beirates war wichtig beim Ausgleich der Interessen der Wissenschaftler in Forschung und Entwicklung einerseits und derjenigen der Kapitalgeber andererseits. Von Beginn an gab es harte Diskussionen um die Notwendigkeit bestimmter Investitionen.

In der Forschung und Entwicklung wurden zunächst zwei größere Projekte bearbeitet: ein Projekt zur Herstellung eines neuen Impfstoffs gegen das Hepatitis-B-Virus in *Han-*

senula polymorpha und ein Projekt zur Verbesserung von Bier- und Sprithefen. Der Businessplan sah vor, neben der Eigenentwicklung von Hefe-Produktionsstämmen Kooperationsprojekte durchzuführen. Die Verträge wurden stets so gestaltet, dass der Auftraggeber sein gewünschtes Produkt bekam und die Firma Rhein Biotech weitere Anwendungsmöglichkeiten selbst verwerten konnte. Dadurch eignete sich die Firma auf vielen Gebieten Know-how an. Die Produktionssysteme wurden ständig weiterentwickelt, und es ergaben sich eine Reihe eigener Produkte. Das *Hansenula*-Produktionssystem war schon zuvor gemeinsam mit Unilever weltweit zum Patent angemeldet worden. Die Rechte waren nach dem gleichen Prinzip verteilt. Auf dieser Basis arbeitete Rhein Biotech mit fast allen Pharmafirmen in mehrjährigen Projekten zusammen.

Obwohl wir aus den Projekteinnahmen viele Kosten abdecken konnten, bestand weiterer Kapitalbedarf. Sehr erfreulich war, dass die Deutsche Bank über die Deutsche Beteiligungsgesellschaft 1987 einen Anteil an Rhein Biotech übernahm. Dabei wurde der Wunsch nach einem hauptamtlichen Geschäftsführer geäußert. Selbstverständlich hatten wir schon vorher mit dem Gedanken an einen hauptamtlichen Geschäftsführer gespielt, der Blick auf unsere Liquidität hatte jedoch gezeigt, dass wir uns dies nicht leisten konnten. Ich war bis dahin alleiniger Geschäftsführer. Im Frühling 1988 kam dann der neue Mann, der aber nach dreieinhalb Jahren die Firma wieder verlassen musste. Im Juli 1992 trat Dr. Alexander Strasser, der schon von Beginn an eine leitende Funktion innehatte, der Geschäftsführung bei.

1992 war, im Nachhinein gesehen, ein wichtiges Jahr, weil wir eine Kooperation mit der Korea Green Cross Corporation (KGCC) in Seoul eingingen, die die Basis für die Entwicklung unseres ersten Produktes liefern sollte. KGCC war schon mit dem klassischen, aus dem Blut infizierter Menschen gewonnenen Hepatitis B-Impfstoff auf dem Markt. Ein sehr wirksamer Impfstoff, der aber wegen der Gefahr der Verunreinigung mit anderen Viren schon damals kritisch betrachtet wurde und mittlerweile verboten ist. Nach sehr zähen und langwierigen Verhandlungen wurde hieraus eine unserer erfolgreichsten Kooperationen. Nachdem wir optimierte Produktionsstämme entwickelt hatten, bauten die Koreaner eine Produktionsanlage auf, mit der später ein Drittel des Weltmarktes abgedeckt werden sollte. Die Finanzlage bei Rhein Biotech wurde jedoch immer kritischer. Die Kooperationen hatten sich zwar sehr gut entwickelt, die Einnahmen aus Lizenzgebühren aber würden erst später kommen. Wir benötigten wieder dringend Kapital und sprachen mit vielen potenziellen Kapitalgebern, darunter auch mit Privatpersonen. Ich habe diese Gespräche als sehr schwierige immer noch im Gedächtnis: Unserer enthusiastischen Darstellung der Firma folgte sehr schnell die Forderung nach dem risikolosen, schnellen Gewinn. Dies brachte uns manchmal fast zur Verzweiflung. Als eines Tages ein Privatmann, der eine Mio. DM investieren wollte und uns über Wochen nervlich malträtiert hatte, Dr. Strasser fragte, was er an seiner Stelle mit dem Geld machen würde, antwortete er spontan, dass er damit ein Paar schöne Wochen auf den Bahamas verbringen würde. Daraufhin waren wir ihn natürlich los.

1994 trat Euroventure Benelux als Gesellschafter ein und brachte Dr. Ellens als Kandidat für den Posten des kaufmännischen Geschäftsführers mit. Im Herbst nahm er die Arbeit auf, und ich wurde Aufsichtsratsvorsitzender; Dr. Kleffel hatte leider den Vorsitz schon 1993 abgegeben. In den folgenden Jahren expandierte die Firma schnell, und einige der Kooperationen, die wir im Ausland hatten, wurden nun in Joint Ventures umgewan-

delt. So entstanden Rhein Americana in Argentinien, Wockardt Rhein Biopharm in Indien, Vida Rhein in Portugal. Auch ABM-AMRO und die Industriebank LIOF traten als Gesellschafter ein. Die neuen Kapitalmittel ermöglichten die weitere Konsolidierung der Rhein Biotech Gruppe und die Vorbereitung auf den Börsengang. Seit 1998 waren alle Firmenaktivitäten aus verschiedenen Gründen in eine niederländische Holding N.V. eingebracht.

Rhein Biotech hatte bereits 1991 die Erkrather Straße verlassen und neue Räume in Hellerhof bezogen. Das Gebäude wurde nach Firmenbedarf ausgerichtet. Eine große Lagerhalle wurde zunächst als Pulloverlager vermietet und später als Fermentationshalle ausgebaut. In den nachfolgenden Expansionsphasen wurden benachbarte Hallen und Bürogebäude hinzugemietet.

Die Vorbereitung des Börsengangs erforderte von allen Beteiligten viel Zeit und Anstrengung, die wir allerdings gerne aufbrachten, weil es darum ging, die Firma durch eine vernünftige Kapitalausstattung in sicheres Fahrwasser zu bringen. Wichtig war, die vielen Beteiligten von Banken und Investoren zu begeistern und mit den erforderlichen Informationen auszustatten. Das Verkaufsangebot wurde von einem Bankenkonsortium, bestehend aus der Westdeutschen Landesbank und Close Brothers Equity Markets, durchgeführt. Kernstück der Anstrengung war die Erstellung des Prospekts. Auch die so genannte *road show*, mit der die interessierten Fonds für die Abnahme der Aktien gewonnen werden sollten, kostete die Firmenleitung viel Energie. Beeindruckend war ebenfalls das Engagement der Mitarbeiter der Banken, die manchmal rund um die Uhr im Einsatz waren. Das *bookbuilding*-Verfahren, bei dem einige Tage vor dem Börsengang der Platzierungspreis bestimmt wurde, war natürlich besonders aufregend. Am 21. April 1999 fuhren wir zur Eröffnung des Handels der Rhein Biotech-Aktie zur Frankfurter Börse. Enttäuschend war, dass die Aktie, nachdem sie mit 30 € herausgekommen war, zunächst fiel und nicht, wie damals noch üblich, gleich in die Höhe ging. Das Börsenklima hatte sich zu dieser Zeit schon leicht zum Negativen hin entwickelt – eine Tendenz, die sich leider bis heute fortsetzt. Peinlich war das gegenüber Freunden, die im Rahmen des *friends and family program* vorher Aktien zum Platzierungspreis erworben hatten. Bald kam jedoch der Ausgleich, als die Rhein Biotech-Aktie über Monate die Liste der meistgestiegenen Aktien am Neuen Markt anführte.

Zwei Jahre später übernahm Rhein Biotech alle Impfstoff-Aktivitäten der KGCC-Gruppe in Korea und wurde hierdurch der weltweit drittgrößte Produzent von Hepatitis B-Impfstoff. Diese Übernahme wurde finanziert durch eine zweite Emission am Neuen Markt im Jahr 2001, die zu einem Kurs von 107 € in den Handel kam. Die Firma beschäftigte zu dieser Zeit 320 Mitarbeiter und erzielte einen Gewinn vor Steuer von etwa zehn Mio. €. Im Mai 2001 wurde die Erweiterung des Rhein Biotech-Technologiezentrums in Düsseldorf mit modernsten Fermentationsanlagen und einem 2.000 m² großen Forschungslabor eröffnet.

Der Impfstoffmarkt ist wie die meisten Märkte hart umkämpft. Als kleine Firma war es nicht einfach, in der neuen Liga, in die Rhein Biotech jetzt vorgedrungen war, zu überleben. Der Vorstand bemühte sich deshalb, geschickte Partner zu finden. Dies führte 2002 zur Übernahme von Rhein Biotech durch die Berna Biotech AG in Bern, die einige Jahre zuvor aus dem Schweizer Serum- & Impfstoffinstitut hervorgegangen war. Damit verlor Rhein Biotech zwar die Selbständigkeit, kann aber in der neuen Struktur die künftigen Her-

ausforderungen besser bewältigen. Die Düsseldorfer GmbH bleibt Entwicklungszentrum für Impfstoffe; einige andere Aktivitäten werden in Ausgründungen weitergeführt.

Da die Heinrich-Heine-Universität mit dem Institut für Mikrobiologie eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Rhein Biotech gespielt hat, kam es mir sehr gelegen, dass ich mit der Stiftung der Professur „Funktionelle Genomforschung der Mikroorganismen“ zur Stärkung der Mikrobiologie an unserer Universität beitragen konnte.

Wir stehen erst am Anfang der rekombinanten Biotechnologie. Das Potenzial ist nicht absehbar, und ich hoffe, dass unsere Universität und unsere Region in den künftigen Entwicklungen weiter kräftig mitmischen werden.