

# Die resistente Industrie

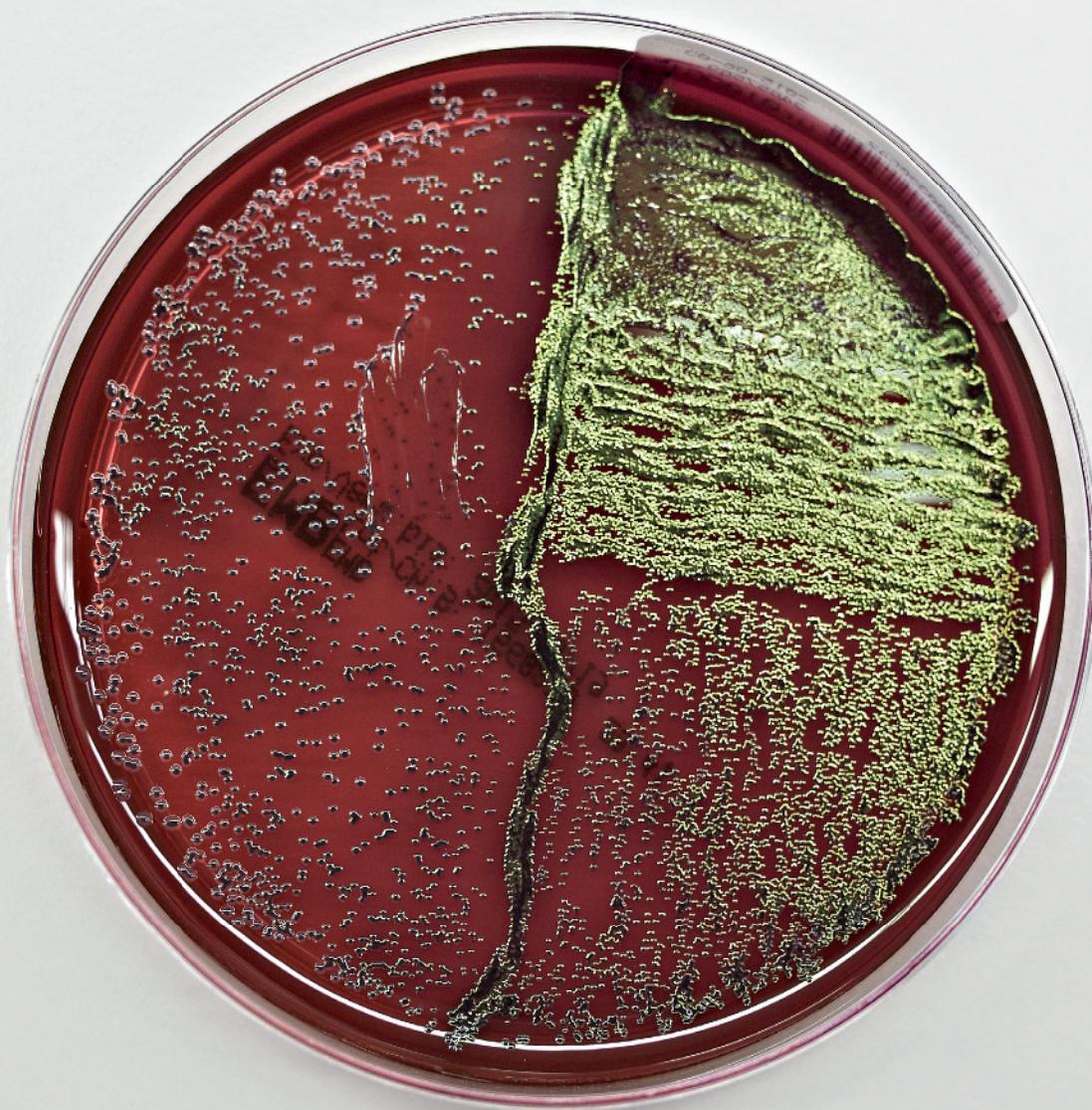


*So ästhetisch können sich Salmonellen präsentieren – das sind die schwarzen Punkte*

Bei der Entwicklung von Antibiotika versagt  
die Logik der Ökonomie.  
Das ist bedrohlich für die gesamte Menschheit.

Wie löst man das Dilemma?

Text: Dirk Böttcher, Mitarbeit: Ingo Eggert  
Foto: Michael Hudler



*Siebt grün aus und fühlt sich im Darm wohl: Escherichia coli*

- Wir verdanken wirksamen Antibiotika rund 20 Jahre zusätzliche Lebenszeit. Ob wir damit auch künftig rechnen können, hängt vom Erfolg der Arbeit von Leuten wie Marc Gitzinger ab. Der junge Schweizer beteiligt sich an einem, wie die Weltgesundheitsorganisation (WHO) es nennt, „Wettlauf gegen die Zeit“: Er forscht an neuen Antibiotika.

Die großen Pharmakonzerne schienen darauf zuletzt nur wenig Lust zu haben. Denn Neuentwicklungen eines der wichtigsten Medikamente rechnen sich nicht für große Unternehmen. Die Hoffnung ruht auf kleinen Firmen wie Bioversys, die Gitzinger zusammen mit einem Studienfreund in Basel gründete. Das Kapital stammt von privaten und institutionellen Investoren. Der Firmensitz im Technologiepark an der Hochbergerstraße verströmt Start-up-Atmosphäre: junge Leute, legere Klamotten, lockeres Auftreten. Ihr Thema aber ist ernst: Hinter den Labortüren lagern Krankheitserreger aus diversen Kliniken, bei denen die heute verfügbaren Antibiotika in der Behandlung von Lungenentzündungen, Tuberkulose oder Harnwegsinfekten versagen. Solche Resistenzen nehmen weltweit zu. Sie stellen die gesamte moderne Medizin infrage. Gitzingers Idee ist es, vereinfacht gesagt, die Resistenzen in Bakterien auszuschalten.

Im Jahr 2013 erkrankten in den USA etwa zwei Millionen Menschen durch multiresistente Bakterien. 23 000 starben an diesen Infektionen. In der EU wird die Zahl solcher Todesfälle auf 25 000 pro Jahr geschätzt, in Deutschland auf 6000. Das sind die weniger betroffenen Regionen.

In Indien sterben jährlich mehr als 50 000 Säuglinge durch Bakterien, denen mit Antibiotika nicht mehr beizukommen ist. Laut einer Studie der renommierten Privatklinik Sir Ganga Ram in Neu-Delhi lag der Anteil der Neugeborenen mit resistenten Keimen im Blut dort bei nahezu 100 Prozent. Bei einer Schwächung des Immunsystems können sie schwer behandelbare Erkrankungen auslösen. In Südeuropa stieg der Anteil sogenannter Carbapeneme-Resistenzen bei Erregern von Lungenentzündungen zwischen 2009 und 2011 drastisch: in Italien auf mehr als ein Viertel, in Griechenland auf mehr als die Hälfte. Carbapeneme zählen zu den letzten heute verfügbaren Reserve-Antibiotika. Danach ist der Köcher leer.

Wissenschaftler und Politiker warnen vor einer Post-Antibiotika-Ära; die Lebenserwartung der Menschen könnte sich dann nach Meinung einiger Mediziner halbieren. Der Ruf nach neuen Antibiotika wird immer lauter. In diesem Jahr stand das Thema auf der Agenda des G7-Gipfels in Deutschland. Aber die Wirtschaft liefert nicht, heißt es.

Der Pharmariese Pfizer schloss im Jahr 2011 seine Forschungsabteilung für Antibiotika in Connecticut in den USA aus finanziellen Gründen. Bereits 2004 begann der Konkurrent Bristol-Myers Squibb als letzter der großen Konzerne, die Produktion von Antibiotika in den USA aufzulösen. Aventis, heute Sanofi, Roche oder Eli Lilly hatten die Entwicklung neuer Antibiotika



*Will Bakterien einfach ausschalten: Marc Gitzinger*

schon in den Neunzigerjahren aufgegeben. Eine der wenigen Produktionsstätten für Penicillin in der westlichen Welt befindet sich heute noch in Frankfurt-Höchst. Die Novartis-Tochter Sandoz wird diesen aufgrund des Preisverfalls für den Wirkstoff bis Ende 2016 schließen.

**Zahl der Unternehmen unter den 50 größten Pharmakonzernen, die 1990 Antibiotika erforschten und entwickelten: 18**

**Zahl der Unternehmen unter den 50 größten Pharmakonzernen, die heute Antibiotika erforschen und entwickeln: 6**

Es geht in diesem Text nicht um die Frage, wann Antibiotika verschrieben werden sollten und wann nicht. Nicht um den irrwitzigen Einsatz in der Tiermast, der bis zu 70 Prozent der weltweiten Produktion verschlingt und die Häufung von Resistenzen maßgeblich verursacht. Es geht um die nüchterne Ökonomie und die Frage, warum sich die Pharmaindustrie so schwertut, neue Antibiotika zu entwickeln, obwohl mehr als sieben Milliarden potenzieller Kunden diese dringend benötigen. Das mutet paradox an, müssten die zunehmenden Resistenzen in der Logik der Ökonomie doch eine veritable Nachfrage bedeuten.

Paradox werden Aussagen genannt, die unauflösbare Widersprüche enthalten. Die Ökonomie der Antibiotika offenbart gleich drei solcher Widersprüche und illustriert damit eindrucksvoll, wie die Logik der Märkte den Bedürfnissen der Weltge-

meinschaft mitunter entgegensteht. Die Welt braucht dringend neue Medikamente, doch die Entwicklung lohnt sich für die Industrie nicht.

Paradox ist weiterhin, dass Politiker, Wissenschaftler und die Öffentlichkeit einen sparsameren Einsatz von Antibiotika fordern, diese aber von profitorientierten Unternehmen produziert werden sollen – die selbstverständlich auf immer mehr Absatz aus sind. Daher hängt die Lösung des Problems auch vom Erfolg der Arbeit von Leuten wie Kevin Outterson ab. Das Thema des Jura-Professors der Boston University sind nicht Arzneien, sondern Gesetze. Die braucht es genauso dringend im Kampf gegen resistente Keime. „Die Krux jedes Antibiotikums ist doch, dass es umso schneller seine Wirksamkeit verliert, je häufiger wir es einsetzen“, sagt er. Nur gibt es noch kein Geschäftsmodell, um mit einem Produkt Geld zu verdienen, indem man es möglichst wenig verkauft.

Der dritte Widerspruch liegt darin, dass öffentliche Institutionen kaum noch mit den Pharmaunternehmen – an die appelliert wird, neue Antibiotika zu entwickeln – zusammenarbeiten wollen. Und zynisch erscheint, dass wir in der westlichen Welt über den zu häufigen Einsatz der Medikamente streiten, während weltweit viele Menschen sterben, weil sie über keine verfügen.

**Todesfälle bei Kindern durch Lungenentzündung weltweit pro Jahr: 1 800 000**

## PARADOXON I

Für die Menschheit überlebenswichtig,  
für die Wirtschaft uninteressant

Ursula Theuretzbacher gilt als eine der führenden Expertinnen auf dem Gebiet der Antibiotika und arbeitet als freie Wissenschaftlerin in Wien. Von dort aus liefert sie das wissenschaftliche Know-how für diverse öffentliche Förderprogramme, koordiniert internationale Forschungsprojekte, schreibt Fachartikel, berät Institutionen und Unternehmen. Besuch empfängt sie im Arbeitszimmer ihrer Wohnung. Die Wände sind mit Bücherregalen vollgestellt. Sie ärgert sich, jüngst ihre gesammelte Antibiotika-Literatur der Siebzigerjahre entsorgen zu haben: „Die Siebziger und alles davor sind gerade wieder hochaktuell. Kurzfristig können wohl nur vergessene Antibiotika helfen, die für Jahrzehnte kaum mehr verwendet wurden, aber gegen multiresistente Bakterien wirksam sind.“

*Warum rechnet es sich für die Konzerne nicht, neue Antibiotika zu entwickeln, Frau Theuretzbacher?*

Ursula Theuretzbacher: Es rechnet sich schon, aber anderes rechnet sich mehr. Die Unternehmen erzielen mit Wirkstoffen

gegen Krebs, Hepatitis C oder Bluthochdruck höhere Preise und Absatzzahlen. Ausgerechnet die außergewöhnliche medizinische Wirksamkeit der Antibiotika ist kommerziell ein Nachteil. Im Normalfall ist man nach sieben Tagen gesund. Bluthochdruck behandelt man ein Leben lang. Außerdem werden neue Wirkstoffe nicht nur in Europa oder Nordamerika, sondern vor allem in Südostasien und Afrika gebraucht, dort kann die Industrie aber nicht die gewünschten Preise erzielen.

*Wo ist die Lage noch bedenklich?*

Im Nahen Osten und in Südeuropa, zum Beispiel Griechenland und Italien, dort treten täglich Infektionen durch resistente Keime auf, die nicht behandelt werden können.

*Gibt es keine guten Nachrichten?*

Zumindest erkennen wir, was nicht funktioniert. Die Forschung hat in den zurückliegenden 15 Jahren neue Wirkstoffe durch gentechnische Methoden oder in synthetischen Stoffen gesucht, ►

*Kühle Analytikerin: Ursula Theuretzbacher*



das war offensichtlich eine Sackgasse. Nun konzentrieren sich viele wieder auf natürliche Stoffe wie das Penicillin.

*Wer wird die nötigen Medikamente liefern?*

Nicht die großen Konzerne, sondern kleine Firmen, die in der Nische Forschungen und Entwicklungen voranbringen, bis sie für die Großen interessant werden. Um diese Entwicklungen an der Basis zu fördern, hat die Politik nun immerhin einige Programme aufgelegt.

Zurzeit sind etwa 36 neue Antibiotika in der Entwicklung. Nur wenige stammen aus den Laboren großer Konzerne. Den überwiegenden Teil der Arbeit leisten kleine Unternehmen, von denen mehr als die Hälfte noch nicht einmal Umsätze verzeichnet. Eines davon ist Bioversys. 2009 erhielt Marc Gitzinger dafür die schweizerische Förderung „Venture Kick“. 2,5 Millionen Franken sammelte er als Startkapital ein. Die Investoren erwarten kein Produkt von Bioversys, auch keine Umsätze. Die Wette läuft auf eine Übernahme durch einen der Pharmariesen.

Damit sie aufgeht, muss Gitzinger seiner Idee, die Resistenzen bei Bakterien einfach auszuschalten, einen wichtigen Schritt näherkommen. Dann bräuchte die Welt keine neuen Antibiotika. „Die bewährten Medikamente würden wieder wirken, wenn wir die Abwehr der Erreger blockieren.“

Die Arbeit an neuen Antibiotika nennt Gitzinger ein Abenteuer. „Alle einfachen Wege der Bakterienbekämpfung sind entdeckt, jetzt suchen wir die komplizierten.“ Einiges ginge schneller, gäbe es mehr Fachleute. „Chemiker und Biologen mit besonderen Kenntnissen in der Mikrobiologie sind im Vergleich zu Experten in der onkologischen Forschung schwer zu finden, weil in Fachgebieten wie der Krebsforschung mehr Gelder zur Verfügung stehen“, sagt er. Um diesen Nachteil auszugleichen und nicht am Bedarf vorbeizuforschen, arbeitet Bioversys eng mit Kliniken zusammen. Von dort erhält man etwa die Erreger für die Forschung. „Es ist wichtig, dass die Bakterien schon einmal im Patienten waren“, sagt Gitzinger. „Sie reagieren dann anders.“

Bioversys ist dem Verbund BEAM Alliance (Biotechs of Europe innovating Anti-Microbial Resistance) beigetreten, das sind 40 kleine und mittlere Firmen aus zwölf Nationen, die sich für einen Fonds einsetzen, aus dem ihre Forschung unterstützt werden soll. Die BEAM-Mitglieder arbeiten derzeit an mehr als 100 Substanzen. 20 davon sind bereits in der klinischen Entwicklung. Bis dahin will es auch Gitzinger mit seinem „schlauem Molekül“ schaffen, das bei den Bakterien den Resistenzschalter betätigt. Dann müssen sie wegen der hohen Kosten mit großen Partnern kooperieren und Patente auf Moleküle, Verfahren oder das gesamte Geschäft verkaufen.

Bislang vereinbarte GlaxoSmithKline einen Kooperationsvertrag mit Bioversys für die Entdeckung von Wirkstoffen gegen Tuberkulose-Erreger, die in Osteuropa besonders tückische Re-



*Achtung: In diesem Kühlschrank befindet sich das Bakterium *Staphylococcus Aureus* (MRSA), das zum Beispiel eine Lungenentzündung auslösen kann*

sistenzen bilden. Die Branche scheint wieder Appetit zu bekommen, das zeigte im vergangenen Jahr die Übernahme des Antibiotika-Herstellers Cubist durch den US-Konzern Merck: 9,5 Milliarden US-Dollar war den Amerikanern einer der führenden unter den kleinen Wettbewerbern wert. Dessen Portfolio stammt zum großen Teil aus der Übernahme von Wirkstoffen, deren Rechte Eli Lilly Ende der Neunzigerjahre an Cubist verkauft hatte. Merck erwartet künftig Antibiotika-Umsätze von mehr als einer Milliarde Dollar im Jahr.

Der Konzern Sanofi, der sich in den Neunzigerjahren aus dem Geschäft verabschiedete, forscht neuerdings wieder zusammen mit der Fraunhofer-Gesellschaft an natürlichen Wirkstoffen. Die Schweizer Roche investierte circa 16 Millionen Dollar in Projekte mit Start-ups wie der amerikanischen Spero Therapeutics (ebenso GlaxoSmithKline) oder Polyphor aus Basel. Resultieren daraus Medikamente, würden jeweils bis zu 175 Millionen Dollar fällig. Zudem fährt Roche die 1999 im eigenen Haus beendete Antibiotika-Forschung wieder hoch. Wirkstoffe aus der eigenen Krebs-

forschung sollen künftig Bakterien bekämpfen. Die Untätigkeit in der Vergangenheit erklärt Janet Hammond, verantwortlich für die Forschungen zu Infektionskrankheiten, mit den ökonomischen Zwängen, aber auch einem fatalen Irrglauben: „Wir wähten uns zu sehr in Sicherheit, dachten, wir hätten mit den vorhandenen Medikamenten alles unter Kontrolle.“

Vor gut fünf Jahren häuften sich die Fälle, in denen auch bislang sichere Kombinationen verschiedener Wirkstoffe versagten. Spätestens da wusste man: Es gibt ein Problem. Ob daraus auch wieder ein Geschäft werden könnte, prüfte Roche 2012 und arbeitet seitdem an potenziellen Wirkstoffkandidaten.

## Blutige Nasen

Rolf Hömke, Sprecher des Verbandes der Forschenden Arzneimittelhersteller, sieht die Lage berufsbedingt positiv und vermutet bei der Öffentlichkeit das Gegenteil. Besonders aus mitteleuropäischer Sicht sei der Eindruck etwas verzerrt, da sich mit Aventis (heute Sanofi), Roche, Bayer und Grünenthal gleich vier in Deutschland ansässige Konzerne aus der Antibiotika-Entwicklung zurückzogen. „Wirklich aufgegeben wurden die Forschungen aber gar nicht“, versichert Hömke. Roche etwa gründete das Antibiotika-Geschäft nur aus, die Tochter Basilea brachte 2014 ihr erstes Antibiotikum auf den Markt und hat weitere in der Pipeline. Bei Bayer ist es ähnlich.

Allerdings kamen Ende des vergangenen Jahrhunderts kaum noch wirklich neue Wirkstoffklassen auf den Markt. Hömke erklärt diesen Fakt zur medizinisch sinnvollen Strategie: „Es existierten einfach eine Reihe hervorragender Wirkprinzipien, die weiter verändert wurden, sodass sie für immer mehr und auch schwer bekämpfbare Bakterien anwendbar wurden. Als wirksam



„Wir wähten uns in Sicherheit“: Janet Hammond von Roche in Basel

anerkannte Substanzen erfuhren Updates oder wurden neu kombiniert, immer mehr Infektionen wurden behandelbar, einige Resistenzen erfolgreich überwunden.“ Hömke räumt jedoch auch Probleme ein, spricht von „Dünnstellen“, spezifischen Erregern mit Resistenzen, gegen die aktuell nur noch ein oder zwei Wirkstoffe existieren. „Da drängt die Zeit, neue Therapieansätze zu entwickeln.“

Der Bedarf sei eklatant, und das hätten die Konzerne laut Rolf Hömke auch erkannt: „Seit der Jahrtausendwende wurden wieder verstärkt neue Wirkstoffklassen eingeführt.“ Die Unternehmen forschen heute fokussierter als früher: Statt an sogenannten Breitband-Medikamenten, die gegen möglichst viele Keime wirken, werden Antibiotika nun oft auf spezielle Erreger zugeschnitten. Neu sind auch sogenannte Resistenzbrecher, Präparate der zweiten oder dritten Wahl, die nur eingesetzt werden, wenn bisherige Wirkstoffe nicht wirken.

Mit der Arbeit an neuen Medikamenten setzt auch ein neues Denken ein. „Früher forschte jedes Unternehmen für sich, und viele holten sich eine blutige Nase“, sagt Hömke. „Wir erleben jetzt zum ersten Mal, dass ganze Gruppen von Unternehmen kooperieren. Man öffnet die Bücher, lernt zumindest von den misslungenen Ansätzen der anderen. So etwas hat es nie zuvor gegeben.“ Er ist überzeugt, dass die Industrie auf die dringend benötigten Arzneien „hinarbeite“.

Aber auch dann muss beantwortet werden, was er die „große Frage“ nennt: Wie lassen sich Gewinne trotz geringer Umsätze erzielen? Schließlich gilt es als allgemein anerkanntes Ziel, Antibiotika künftig so wenig wie möglich einzusetzen. ▶

Ein Blick ins Labor bei Bioversys in Basel



## *Die Geschichte der Antibiotika-Industrie*

Die Geißel der Infektionskrankheiten schien gebannt, als in den Vierzigerjahren eine Industrie entstand, die aus den Erkenntnissen Alexander Flemmings über antibakteriell wirkende Substanzen des Schimmelpilzes *Penicillium chrysogenum* ein massentaugliches Produkt machte. In gewaltigen Behältern wurde dieser Pilz seitdem mit Güterzug-Ladungen von Zucker und Stärke zur Produktion von Penicillin durch Fermentation angeregt.

Die heute existierenden Antibiotika verdanken wir einer Industrie, deren Grundstein während des Zweiten Weltkriegs gelegt wurde. Wegen der Wundinfektionen auf den Schlachtfeldern war die Nachfrage nach Antibiotika enorm. Unternehmen wie Pfizer lieferten. Die Profite waren gigantisch. Das, was wir heute Zulassungskontrollen nennen, steckte noch in den Kinderschuhen. Die sogenannte Goldene Ära der Antibiotika sorgte für eine Flut immer neuer Wirkstoffe und Kombinationen. Resistenzen, die es auch damals schon gab, wurden kaum wahrgenommen.

Jahr, in dem industriell hergestelltes Penicillin erstmals eingesetzt wurde: 1941

Zeitpunkt, zu dem die ersten Resistenzen nachgewiesen wurden: 1944

Jahr, in dem die Nachfolgesubstanz Methicillin entwickelt wurde: 1959

Jahr, in dem die erste Resistenz dazu nachgewiesen wurde: 1961

Die Anforderungen für die Zulassung neuer Wirkstoffe stiegen mit der Zeit, die Preise fielen. Patente liefen aus, billige Generika ersetzten teure Medikamente. In den Achtzigerjahren begann China, mit staatlichen Subventionen pharmazeutische Produkte wie Antibiotika als billige Massenware herzustellen. Indien folgte dem Beispiel. Die Produktion im Westen war nicht mehr rentabel. Die Konzerne zogen sich aus dem Geschäft zurück oder verlagerten es nach China und Indien, wo nun unter teilweise grotesken Bedingungen gewaltige Mengen Antibiotika produziert werden, die Straßenhändler vor Ort verkaufen oder in den Tiernastanlagen, Krankenhäusern und Apotheken in aller Welt landen. In den Gewässern rund um die Fabriken im indischen Hyderabad wurden Antibiotika-Konzentrationen gemessen, die höher waren als die Werte im Blut eines in Therapie befindlichen Menschen.

## PARADOXON II

### Sparsam einsetzen müssen, viel verkaufen wollen

Kevin Outterson nutzt dafür das schöne Wort „Delinkage“. Der Jurist der Boston University ist Mitglied der Arbeitsgruppe Resistenzen am Centers for Disease Control and Prevention. Er begleitet die Bemühungen der US-Regierung, die Industrie zu einer Wiederaufnahme ihrer Aktivitäten zur Abwehr von Infektionskrankheiten zu bewegen, Mechanismen für den verantwortlichen Einsatz und eine gerechte Verteilung in der Welt zu entwickeln. Mehr als eine Milliarde Dollar hat die Regierung in entsprechende Programme investiert. Über private Stiftungen und staatliche Institutionen können Unternehmen diese Mittel beantragen.

Summe, die GlaxoSmithKline 2013 als erster Konzern vom US-Gesundheitsministerium für die Entwicklung neuer Antibiotika erhielt, in Millionen Dollar: 200

Neben Geld braucht es aber auch ein anderes Geschäftsprinzip, das Umsatz und Gewinn trennt. Dieses Problem wird umso drängender, je mehr Geld die großen Unternehmen wieder in die Hand nehmen: Merck hat gerade mehr als neun Milliarden Dollar in das Geschäft mit Antibiotika investiert. Kevin Outterson schlägt Private Public Partnerships wie bei Infrastrukturvorhaben vor. Unternehmen erhalten demnach für zehn Jahre einen Forschungsetat vom Staat, der dann über den Einsatz der neu entwickelten Antibiotika bestimmt. Gemeinsam mit Institutionen wie der Weltgesundheitsorganisation könnte etwa entschieden werden, die Wirkstoffe nur in Afrika einzusetzen oder sie als Reserve zurückzuhalten. Das wertvollste Antibiotikum ist schließlich immer das, welches noch nie eingesetzt wurde.

Viel Zeit für diese Entscheidung bleibt nicht, sagt Outterson: „Was wir heute nicht angehen, kostet morgen richtig Geld.“ Und kleine Schritte reichten nicht. „Wir brauchen jetzt das ganz große Paket.“

### Forschung gegen Garantien

Ein solches versprachen die Staatsoberhäupter der großen Industrienationen zuletzt beim G7-Gipfel in Deutschland. Die Bundesregierung hat zu diesem Event ein Zehn-Punkte-Programm formuliert, das auf zwei Kernthemen zielt: Hygiene und bewusster Einsatz der Medikamente. Die bislang eingeleiteten Maßnahmen dürften aber im Wesentlichen Fehler der Vergangenheit ausbügeln. Ein Beispiel wären Lehrstühle für Hygiene, die in den vergangenen Jahren weitgehend abgeschafft wurden und nun wieder neu etabliert werden müssten. Die Entwicklung neuer Antibiotika steht in der Zehn-Punkte-Liste erst an achter Stelle. ▶

Jährliche Kosten im Gesundheitssystem der USA durch Antibiotika-Resistenzen, in Milliarden Dollar: 20

Geschätzte Kosten für die ausreichende Förderung der Antibiotika-Entwicklung der kommenden zehn Jahre, in Milliarden Dollar: 16–37

Anteil der Summe am globalen BIP, in Prozent: 0,002–0,005

Geschätzter Rückgang des globalen BIP aufgrund von Infektionen durch multiresistente Keime in 2050, in Prozent: 2,24

Geschätzte Gesamtausgaben pro Jahr für Antibiotika weltweit, in Milliarden Dollar: 40

Zahl der in Entwicklung befindlichen Antibiotika, die gegen die meisten der als „ernsthafte Gefahr für den Menschen“ eingestuft multiresistenten gram-negativen Bakterien wirksam sind: 3

Geschätzte Zeit bis zum möglichen Markteintritt, in Jahren: 10 bis 15

Durchschnittlicher Zeitraum zwischen Beginn der Forschung bis zum Einsatz eines Antibiotikums, in Jahren: 15

Durchschnittlicher Zeitraum zwischen Beginn der Forschung an einem Antibiotikum und dem ersten Profit, in Jahren: 23

Anteil der erforschten Wirkstoffe, die es bis zur Marktzulassung schaffen, in Prozent: 1,5 bis 3,5

Summe der Jahresumsätze der zehn größten Pharmakonzerne, in Milliarden Dollar: 429,4

Summe der jährlichen Profite der zehn größten Pharmakonzerne, in Milliarden Dollar: 89,8

Summe der Kosten für Forschung und Entwicklung der zehn größten Pharmakonzerne, in Milliarden Dollar: 65,8

Summe der Kosten für Marketing der zehn größten Pharmakonzerne, in Milliarden Dollar: 98,3

Summe, die die EU und die USA gemeinsam zur Förderung der Forschung an Antibiotika gegen multiresistente Bakterien aufbringen, in Milliarden Dollar: 0,4

Zahl der Antibiotika, die für 88 Prozent der heutigen Verschreibungen stehen: 19

Davon in jüngster Zeit entwickelt: 0

Umsätze für ein typisches Antibiotikum, die durch eine zweijährige Patentverlängerung zusätzlich erzielt werden könnten, in Millionen Dollar: 450

Dauer von Zulassungstests:

Vorklinische Phase: 66 Monate

Phase I: 11 Monate plus 3 Monate Pause bis Phase II

Phase II: 13,5 Monate plus 6 Monate Pause bis Phase III

Phase III: 22 Monate plus 6 Monate Pause bis Zulassungsverfahren

Zulassung: 9 Monate

Folgelassung für Pädiatrie und Folgetests: 36 Monate

Durchschnittliche Erfolgsrate für Vorklinische Phase, in Prozent: 17,3

Durchschnittliche Erfolgsrate für Phase I, in Prozent: 33

Durchschnittliche Erfolgsrate für Phase II, in Prozent: 59,3

Durchschnittliche Erfolgsrate für Phase III, in Prozent: 75,8

Durchschnittliche Erfolgsrate für Zulassungsverfahren, in Prozent: 79,7

Durchschnittliche Kosten für Vorklinische Phase, in Millionen Dollar: 10,6

Im Oktober trafen sich die Gesundheitsminister der G7-Staaten mit dem Bundesgesundheitsminister Hermann Gröhe, um auf internationaler Ebene strikte Regeln für den Einsatz von Antibiotika zu erreichen. Der Branchenverband VFA fordert eine Kostenersatzung für die Krankenhäuser, die neuartige Antibiotika einsetzen. Die üblichen Fallpauschalen decken dies bisher nämlich nicht ab.

Die Europäische Union stellte bereits 2008 imposante zwei Milliarden Euro für das Programm Innovative Medicines Initiative (IMI) bereit, etwa die gleiche Summe zahlten die europäischen Arzneimittelkonzerne in Form von Sachleistungen ein. Seit 2014 beläuft sich das Budget auf 3,3 Milliarden Euro. Mehr als 1000 Unternehmen, Forschungsinstitute, Patientenorganisationen und Regulierungsbehörden sollen im Verbund die Entwicklung neuer Medikamente voranbringen, ausdrücklich auch neue Antibiotika. Erfolge stehen noch aus. Dafür gibt es Kritik, das Netzwerk agiere intransparent und nur zum Wohl der Konzerne.

Die Lücke zwischen gesellschaftlichem Bedarf und der ökonomischen Logik sieht Tim Eckmanns, der sich beim Robert-Koch-Institut und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) um das Thema Antibiotika kümmert, aber weiterhin. „Wir erleben, dass neue Antibiotika immer wieder als First-Line-Präparat beworben werden.“ Wissenschaftler wie Eckmanns würden sie aber lieber aufsparen. „Am liebsten hielten wir es als Reserve zehn Jahre unter Verschluss.“

In diesem Fall aber verkaufen die Unternehmen vor Ablauf des Patents kein einziges Medikament. Gehen sie aggressiv damit auf den Markt, laufen sie Gefahr, dass ein neues Antibiotikum aufgrund des zu intensiven Einsatzes schon nach kurzer Zeit durch eine Resistenz unwirksam wird.

### PARADOXON III

#### Medikamente fordern, aber nicht zusammenarbeiten wollen

Viele fragen sich daher, ob die Industrie überhaupt der richtige Partner ist. Wer nur an Profite denkt, denkt der auch an das große Ganze? Das Bundesgesundheitsministerium teilt seine Fördermittel längst vor allem innerhalb der akademischen Zirkel aus, mit ausdrücklichem Ausschluss kommerzieller Unternehmen. Institutionen wie das Robert-Koch-Institut kooperieren grundsätzlich nicht mit Partnern aus der Industrie. Für den Infektiologen Mathias Pletz vom Universitätsklinikum Jena ist es ein großes Ärgernis, dass die Gräben zwischen akademischer und kommerzieller Forschung immer breiter werden. „Dabei müssten wir enger zusammenrücken, um von der Industrie die Medika-

mente zu bekommen, die wir brauchen.“ Um dies zu verstehen, bräuchten die Pharma-Verantwortlichen, denen häufig die praktische Erfahrung am Krankenbett fehle, die Hinweise aus der Medizin, damit nicht Millionen in Substanzen investiert werden, die Patienten nicht helfen.

In der Praxis aber gelten Wissenschaftler, die sich zu sehr mit der Industrie einlassen, oft als nicht integer und werden in der akademischen Arbeit schnell ausgebremst. „Das Image der Industrie ist einfach desolat“, sagt Pletz. „Sie gilt als der Partner, der nur den Profit im Sinn hat und dafür über Leichen geht.“

Die Distanzierung reicht so weit, dass Wissenschaftler, die mit Unternehmen zusammenarbeiten, teilweise keine überregionalen Behandlungsleitlinien formulieren dürfen. Da die Industrie aber meist mit den führenden Spezialisten von den Hochschulen kooperiert, um die Entwicklung neuer Substanzen möglichst effektiv zu gestalten und Fehlentwicklungen zu vermeiden, werden wichtige Gesetze, Verordnungen oder Leitlinien nun oft von Fachleuten aus der zweiten Reihe oder gar politischen Vertretern erarbeitet. Die Praxistauglichkeit einiger Leitlinien zum Beispiel aus den USA habe in den vergangenen zehn Jahren durch eine übermäßige Political Correctness deutlich abgenommen, sagt Pletz.

Welche Rolle spielen die staatlichen Institutionen eigentlich? Schließlich wird auch dort geforscht. Im vergangenen Jahr etwa isolierten Forscher des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) und des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung in Braunschweig zwei Substanzen aus Bodenbakterien, die sich als hochwirksam gegen multiresistente Staphylokokken erwiesen. Die sogenannten MRSA sind gefürchtete Verursacher von Krankenhausinfektionen. Könnte staatliche Forschung hier zu einer Lösung führen?

Das ist unwahrscheinlich. Der Weg von der Entdeckung einer wirksamen Substanz bis zum anwendbaren Medikament ist mit

*Grundlagenforschung am Universitätsklinikum Jena*





Setzt auf die Kooperation mit der Pharmaindustrie: Mathias Pletz

der Spanne zwischen der Erfindung des ersten Flugapparats bis zum ersten Schritt auf dem Mond vergleichbar. Professor Rolf Müller, Geschäftsführender Direktor des HIPS, weist daher bereits in der Pressemitteilung zur Entdeckung des Wirkstoffs darauf hin, dass für die Entwicklung eines Medikaments „eine Pharmafirma als Partner gefunden werden müsse“. Das Feld für die nicht kommerzielle Wissenschaft bleibt die Grundlagenforschung.

Mathias Pletz teilt diese Einschätzung. Er beobachtet, dass viele gute Substanzen, die in den Laboren der Wissenschaftler entdeckt wurden, den Patienten wohl nie zugutekommen werden, weil die Kosten, um daraus ein Medikament zu entwickeln, zwei- bis dreistellige Millionenbeträge erreichen. Daher sei man auf Partnerschaften mit der Industrie angewiesen. „Sonst kommen wir über kleine Projekte nicht hinaus, schaffen nie etwas Großes.“

Pletz forscht auch an Antibiotika. Sein Fokus liegt unter anderem auf alten Präparaten aus den Sechzigerjahren, die nie auf den Markt kamen. Doch die Erforschung ihres möglichen Nutzens ist so teuer, dass akademische Forscher sie ohne Industriebeteiligung kaum noch leisten können. Die Zulassungsbehörden

interessierten sich überdies mehr für die Nebenwirkungen als für die Wirksamkeit einer neuen Substanz. „Das System“, sagt Pletz, „kontrolliert sich zu Tode.“

## Der perfekte Sturm

Noch größer ist die Not in armen Ländern. Damit sind wir bei Timothy Walsh, Professor für Mikrobiologie an der Universität von Cardiff. Er gelangt mit seinen Studien regelmäßig in internationale Medien. Dazu zählen die genannten Resistenzraten bei Säuglingen in einer indischen Privatklinik von fast 100 Prozent.

Das Thema der Antibiotika ist für ihn eine Frage der Perspektive. Was er damit meint, illustriert er mit zwei Zahlen: 10,3 und 1,3. Der erste Wert ist der prozentuale Anteil der öffentlichen Ausgaben am Bruttoinlandsprodukt der für das Gesundheitssystem in den Niederlanden aufgewendet wird, der zweite der für Indien. „Resistenzen haben vor allem mit der Frage zu tun, wie viel Geld ein Staat in sein Gesundheitswesen investiert.“ Um Länder wie die Niederlande, Deutschland oder Schweden sorgt er sich daher nicht. Sie seien in der Lage, zu tun, was getan werden muss. Das wird aber nicht reichen, wenn anderswo nicht ebenso viel getan werden kann.

Walsh fahndet vor allem in Südostasien nach Resistenzen. In Pakistan wies er diese bei 95 Prozent seiner 2000 Probanden gegen ESBL-bildende Bakterien nach. Rechnet man das auf die Gesamtbevölkerung hoch, wären allein in Pakistan 160 Millionen Menschen betroffen. Die Schätzung lässt die Dimensionen des Problems erahnen. Dazu kommen Indien, Bangladesch und China. „In diesen Ländern leben mehr als eine Milliarde Menschen mit resistenten Keimen“, sagt Walsh. Millionen Reisende tragen sie täglich durch die gesamte Welt.

**Anteil der Indienreisenden aus Deutschland, die mit resistenten Keimen im Blut zurückkehren in Prozent: 70**

Walsh vergleicht die aktuelle Antibiotika-Forschung, vorrangig betrieben in der westlichen Welt, mit der Entwicklung eines neuen Ferraris. „Diese Medikamente werden so teuer sein, dass sie dort, wo sie am dringendsten gebraucht werden, nie oder erst sehr spät zum Einsatz kommen.“ In diesen Ländern ist anderes ohnehin dringlicher. Allein in Indien leben rund 700 Millionen Menschen ohne sanitäre Einrichtungen, über Fäkalien gelangen auch resistente Keime in die Umwelt. „2020 wird auch China nach heutigen Schätzungen seine Abwässer nicht mehr managen können, das wird unser Problem, nicht nur neue Antibiotika“, sagt Walsh. Indien und China sind zudem dabei, die größten Geflügelproduzenten der Welt zu werden. Dieser Branche wird bereits heute der vergleichsweise höchste Antibiotika-Einsatz in der westlichen Welt zugeordnet. Walsh spricht von einem „perfekten Sturm“, der sich da zusammenbraue. Perfekt in dem Sinne, dass er ►

womöglich gerade noch zur rechten Zeit kommt, um die Menschheit in letzter Minute zum Handeln zu bewegen.

Dazu müsste man aber zunächst Genaueres wissen. „Seit Jahren fordern wir ein weltweites Überwachungssystem für Resistenzen, aber das gibt es nirgendwo“, sagt Walsh. In Indien etwa sammelt kein einziges Institut entsprechende Daten. Nicht einmal Deutschland schafft es, ein solches System zu etablieren. Das Robert-Koch-Institut erhebt zwar seit 2008 Daten zu Resistenzen – von den etwa 2000 Kliniken hierzulande stellen aber nur 500 ihre Daten zur Verfügung. Dabei sind alle medizinischen Labore aufgefordert, jeden Fall einer nachgewiesenen Resistenz zu melden. In den meisten Kliniken wurden diese Labore aber privatisiert. Daten zu liefern ist dort keine abrechenbare Leistung und damit anscheinend uninteressant. In vielen Krankenhäusern weiß kein Arzt, welche Resistenzen auf seiner Station verbreitet sind. Diese Daten wären aber nötig, um für den Patienten vor Ort die richtige Therapie zu wählen beziehungsweise global die richtigen Programme zu beschließen. Das müsse laut Timothy Walsh schnell geschehen: „Es gibt in diesem Rennen keinen Preis für den Zweiten.“

Walsh sagt, dass er nicht verstehen könnte, warum Deutschland als einst führende Nation in der Mikrobiologie, etwa mit Wissenschaftlern wie Bernd Wiedemann, heute in der internationalen Forschung kaum noch eine Rolle spiele. Googelt man besagten Wiedemann, findet man ihn bereits im Jahr 1996 im »Spiegel«: mit einer Warnung vor zunehmenden Antibiotika-Resistenzen. Sein ebenfalls renommierter Kollege Hans Pohle prophezeite eine „bedrohliche Zahl von Todesfällen“. Ihre Warnungen wurden überhört.



Weitverbreitet: typischer Hospitalkeim, der multiresistent sein kann

Das damalige Szenario klingt verblüffend bekannt: Der Antibiotika-Einsatz in der Viehzucht galt als Hauptübel, medizinische Fachgesellschaften schrieben Brandbriefe an die Regierung Kohl. Zu einem Verbot von Antibiotika in der Tierzucht kam es jedoch nicht, auch weil ein gewisser Horst Seehofer vehement gegen „nationale Alleingänge“ kämpfte. Etwa zur gleichen Zeit genehmigte das Bundesland Baden-Württemberg den Einsatz des Antibiotikums Streptomycin in Obstplantagen. Seitdem findet man Antibiotika auch im Honig. Der Streptomycin-Hersteller Biochrom aus Berlin wurde im Jahr 2012 von Merck übernommen.

Es scheint, die schlimmste aller Resistenzen ist die des Menschen gegen Fakten und nötige Veränderungen. ■

## DIE RESISTENTE INDUSTRIE



von Dirk Böttcher und Ingo Eggert

Das Antibiotika-Fakten-Dossier auf [antibiotika.brandeins.de](http://antibiotika.brandeins.de)

**Das Problem:** die Entwicklung von Resistenzen

**Die Reaktion:** die Entwicklung neuer Wirkstoffe

Eine interaktive Übersicht der an Antibiotika forschenden Firmen weltweit

**Die Route:** die globale Verbreitung der Neu-Delhi Metallo-Beta-Laktamase (NDM-1)