

Gentechnische Produktionsanlage für Insulin bei Hoechst: Durch Einsprüche lahmgelegt

## MEDIZIN

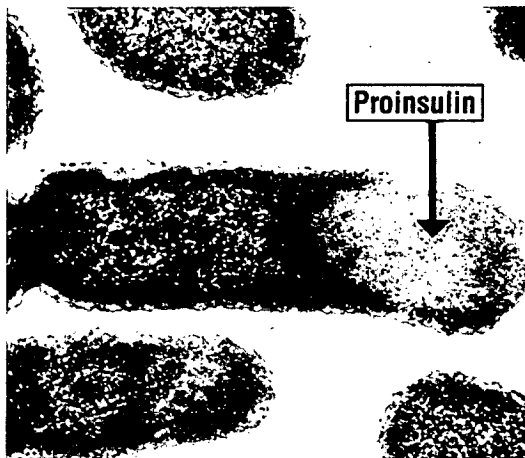
### Unheimlicher Absturz

Mit der Einführung gentechnischer Produktionsmethoden wurden Millionen Zuckerkrankte von tierischen auf Human-Insuline umgestellt. Vielen ist die Umstellung schlecht bekommen.

Der Patient, ein 28-jähriger Büroangestellter aus Bern, hatte gelernt, mit seiner Krankheit zu leben. Seit 13 Jahren injizierte er sich morgens und abends die notwendige Dosis Insulin, den Überlebenssaft des Diabetikers. Probleme traten praktisch nicht auf. Dann, im Dezember 1985, wurde die Krankheit zur Gefahr.

Beim ersten Mal geschah es noch in seiner Wohnung. Von einem Moment zum anderen fiel er nach einem nur leicht verspäteten Abendessen in tiefe Bewusstlosigkeit. Nur die schnelle Einlieferung ins Krankenhaus verhinderte bleibende Schäden. Zwei Monate später erwischte es ihn während einer Autofahrt. Der Unfall verlief harmlos, doch fortan, so war zu befürchten, würde er aufs Autofahren verzichten müssen. Ein paar Tage später fiel er wieder in tiefes Koma und erwachte ein weiteres Mal erst im Hospital. Wieder war es ohne Vorwarnung geschehen: Nicht zu viel, sondern zu wenig Zucker zirkulierte in seinem Blut, die Energieversorgung des Gehirns war zusammengebrochen.

Die gefährlichen Zwischenfälle, die der Berner Diabetes-Experte Professor Arthur Teuscher jüngst in der britischen Medizin-Zeitschrift „Lancet“ beschrieb,



Insulinproduzierende Coill-Bakterien\*  
Fehlstart in eine neue Ära

hätten dem jungen Mann erspart bleiben können. Begonnen hatten die Komplikationen nach einer vermeintlichen Modernisierung seiner Diabetes-Therapie: der Umstellung von tierischem Insulin, gewonnen aus den Bauchspeicheldrüsen von Schweinen, auf sogenanntes Human-Insulin, das mit gentechnisch manipulierten Mikroben oder auf chemisch-synthetischem Weg hergestellt wird. Schon die bloße Rückkehr zur alten, tierischen Form des lebenswichtigen Zuckerregulators befreite den Patienten von den unheimlichen Abstürzen ins Koma.

Mehrere Dutzend solcher und ähnlicher Fälle, so Teuscher und sein Baseler Kollege Professor Willi Berger, seien in

\* Aufgehellte Bereiche: Ansammlungen von Molekülen einer Vorstufe des Insulins (Proinsulin).

den vergangenen zwei Jahren in der Schweiz beobachtet worden. Das Problem sei stets das gleiche: Nach der Umstellung auf Human-Insulin („H-Insulin“) werde die Hypoglykämie, die Unterzuckerung, von den Patienten nicht rechtzeitig wahrgenommen. Wo andere Diabetiker durch Schweißausbrüche und zitternde Hände gewarnt sind und mit ein bißchen Traubenzucker die Gefahr abwenden können, da würden diesen Patienten solche Warnsymptome fehlen.

Ähnliche Erfahrungen machten auch die Ärzte verschiedener Diabetes-Kliniken in der Bundesrepublik. „Das

Phänomen beobachtet haben die meisten Diabetes-Spezialisten“, gibt Professor Berend Willms, Leiter einer Fachklinik in Bad Lauterberg im Harz, das Ergebnis einer Umfrage unter führenden Diabetologen wieder. Doch über die notwendigen Konsequenzen konnten sich weder die Zunft der Fachärzte noch die Aufsichtsbehörden bisher einig werden.

Zwar müsse das Problem ernst genommen werden, erklärt die Berliner Professorin Ursula Gundert-Remy, beim Bundesgesundheitsamt für Diabetes-Medikamente zuständig, doch „der Zusammenhang“ zwischen der Einnahme von H-Insulin und der verminderten Wahrnehmung einer Hypoglykämie sei bisher „wissenschaftlich nicht bewiesen“.

Gäbe es diesen Beweis, würde er eine der wichtigsten Marktstrategien der pharmazeutischen Industrie für die

neunziger Jahre in Frage stellen: den Übergang zu Medikamenten auf der Basis gentechnisch hergestellter Wirkstoffe, die mit den vom menschlichen Organismus produzierten identisch sind.

Insulin, das unverzichtbare Medikament mit einem wachsenden Markt, schien zu Beginn der achtziger Jahre besonders geeignet für den Start in die neue Ära – es wurde ein Fehlstart.

Als „Durchbruch“ feierten es die Forscher des amerikanischen Pharma-Riesen Eli Lilly, als es ihnen mit Hilfe der Firma Genentech 1978 gelang, das menschliche Insulin-Gen in Bakterien der Art *Escherichia coli* einzuschleusen: Die Kunst-Mikroben produzieren nun menschliches Insulin – seit 1980 auch in großtechnischem Maßstab. Lilly-Konkurrent Hoechst und die beiden dänischen Insulin-Firmen Novo und Nordisk zogen sogleich mit Konkurrenzprodukten nach – sie gewinnen das Human-Insulin auf chemischem Weg (dabei wird eine der 53 Aminosäuren des Schweine-Insulins gegen eine andere ausgetauscht).

Fast gleichzeitig kamen die Präparate zur Jahreswende 1982/83 auf den Markt. Der Weg zur „optimalen Therapie“ sei nun offen, jubelte die ärztliche Fachpresse.

„Ein Wunschtraum“ sei „in Erfüllung gegangen“, versprach gar der Text einer Insulin-Werbung. Besser und – mit Hilfe der Gentechnik – bald auch billiger sollte die Diabetes-Therapie werden. Davon ist nicht viel übriggeblieben.

Die Hoffnung der Diabetologen und ihrer Patienten war vor allem, daß der neue Stoff im Gegensatz zu den tierischen Präparaten keine Gegenreaktionen des Immunsystems mehr hervorrufen würde. Die Bildung von Antikörpern im Blut kann nach langjähriger Zuckerkrankheit zu schweren Komplikationen führen. Doch die Hoffnung trug, das gespritzte Human-Insulin kann die körpereigene Produktion der Substanz in der Bauchspeicheldrüse eben doch nicht ganz ersetzen. Auch das neue Präparat provoziert Antikörper-Reaktionen. Der versprochene Fortschritt war gar keiner.

Gegenüber hochgereinigten Schweine-Insulinen, so heute die wissenschaftliche Lehrmeinung des Fachärzterverbandes „Deutsche Diabetesgesellschaft“, bieten die Human-Mixturen nur

geringe Vorteile. Lediglich bei allergischen Reaktionen oder bei einer (äußerst seltenen) Resistenz gegen die Alt-Präparate nach jahrzehntelanger Behandlung, so empfahl der Verband schon Ende 1983, sollten Diabetiker von den tierischen auf die neuen Insuline umgestellt werden.

Und schon damals gab es Hinweise auf mögliche Gefahren. „Unter Umständen“, so die frühen Empfehlungen des Verbandes, „seien die Warnsymptome“ bei Unterzuckerung „geringer ausgeprägt“. Bei Umstellungen sollten Patienten darauf „hingewiesen werden“.

Dem Werbefeldzug für Human-Insulin tat das keinen Abbruch. Schon im amerikanischen Mutterland war es den Marketing-Strategen des Lilly-Konzerns gelungen, die anfänglichen Zweifel der Ärzte und Patienten gegen das „moder-



Diabetologe von Kriegstein: Warnhinweis gefordert

nere Insulin“ (ein Werbeslogan) durch PR-Kampagnen zu zerstreuen. Als sie damit auch in den europäischen Insulin-Markt einbrachen, provozierten sie einen erbitterten Kampf um Marktanteile mit den drei Konkurrenten aus der Bundesrepublik und Dänemark – nicht nur vermittelt durch Werbung.

„Da wurden etwa“, berichtet ein Krankenhaus-Apotheker, „die Human-Präparate kostenlos oder billiger an die Krankenhäuser geliefert. Die Kosten kamen ja später sowieso wieder herein – denn der Hausarzt verschreibt die H-Insuline weiter.“

Nach alter Sitte köderten Hoechst, Nordisk und Novo niedergelassene Ärzte: 50 Mark pro Patient zahlen die Frankfurter dem Arzt, der einen Diabetiker auf Hoechst Human-Insulin umstellt und dazu einen kurzen Dokumen-

tationsbogen („Erkenntnissammlung“) ausfüllt. Bei Nordisk gibt es für den gleichen Dienst sogar das Doppelte.

Doch ausgerechnet die wichtigste Frage – die nach der möglicherweise veränderten Wahrnehmung einer Unterzuckerung – scheint die Erkenntnissammlung nicht zu interessieren. Ein entsprechender Hinweis fehlt sowohl auf den Fragebögen als auch im Begleitschreiben an die Ärzte.

Vom eingeschlagenen Weg zum Human-Insulin will keiner der Hersteller mehr abweichen – die gentechnische Rationalisierung verheißt hohe Gewinne. Der Umweg über das tierische Ausgangsprodukt, versichert Manfred Zolbrocki, Leiter der Insulin-Forschung der Hoechst AG, sei „nur als Übergangslösung“ gedacht. „Spätestens 1992“ werde auch Hoechst mit einem gentechnischen Produkt auf dem Markt sein.

Das ist noch nicht so sicher. Denn vor dem bundesdeutschen Einstieg in die gentechnische Großproduktion liegt wahrscheinlich noch ein langwieriger Rechtsstreit. Zwar sind die biologischen Teile der Anlage, die großen Fermenter für die Bakterien-Brühe („Fermtec“), schon seit September letzten Jahres fertiggestellt. Auch für die Anlagen zur chemischen Aufbereitung des Bakterien-Insulins („Chemtec“) und dessen Reinigung („Insultec“) erteilte Hessens Umweltminister Karlheinz Weimar Baugenehmigung sowie das Placet für einen zweijährigen „Versuchsbetrieb“.

Doch mit Einsprüchen gegen den Ausschluß der Öffentlichkeit aus dem Genehmigungsverfahren legte die örtliche Bürgerinitiative („Höchster Schnüffler und Maagucker“) das Projekt vorläufig lahm. „Vor der Inbetriebnahme“, so der Initiativen-Sprecher Norbert Barth, „wollen wir den qualifizierten Beweis, daß die Anlage ungefährlich ist.“

Um nicht bis zur endgültigen Klärung der Streitfragen vor Gericht warten zu müssen, beantragten die Konzern-Anwälte den „Sofortvollzug“ für ihre ausgesetzten Genehmigungen. Wichtigste Begründung: Eine mehrjährige Verzögerung des Projekts führe „zu schwerwiegenden Nachteilen in der medizinischen Versorgung der Patienten“. Der Beweis dafür dürfte schwerfallen.

Wohl war die konzertierte Human-Strategie der Insulin-Hersteller am Markt erfolgreich. Etwa zwei Drittel aller bundesdeutschen Diabetiker wurden schon auf die neuen Präparate umgestellt – zu Lasten der Krankenkassen: Die Hersteller kassieren Preisaufschläge von 8 bis 23 Mark für fünf Ampullen H-Insulin.

Doch therapeutisch notwendig, so meinen Experten, war die Umstellung in den meisten Fällen nicht. „Da wird bloß Medizin à la mode betrieben“, ärgert sich Professor Willms. Zugleich würden beinahe täglich Patienten in seine Klinik

eingeliefert, die Probleme mit den Human-Präparaten haben.

„Rund zehn Prozent“ aller Umsteller, schätzt auch Willms-Kollege Berger nach den Erfahrungen in seiner Baseler Diabetes-Station, „nehmen die Hypoglykämie nicht mehr richtig wahr.“ Damit „nicht noch mehr Patienten ... geschädigt werden“, erklärte Ernst von Kriegstein, auch er Leiter einer Diabetes-Klinik, Anfang März im „Deutschen Ärzteblatt“, müsse vor „unkritischen Insulin-Umstellungen“ gewarnt werden.

Diabetiker, die mit Human-Insulin bisher keine Probleme haben, so von Kriegstein, „brauchen sich keine Sorgen zu machen“. Doch gemeinsam mit seinem Schweizer Kollegen fordert er „endlich einen Warnhinweis“ auf allen Beipackzetteln der H-Präparate.

Hochst-Forscher Zoltbrocki sieht unterdes keinen Grund zur Besorgnis. Ein Warnhinweis, den das Bundesgesundheitsamt anordnen könnte, dürfe nicht das Human-Insulin an sich für das Problem verantwortlich machen. Vielleicht, so vermutet Zoltbrocki, häuften sich die Problemfälle jetzt nur, weil überhaupt eine so große Zahl von Diabetikern die Insulin-Sorte gewechselt hätten. Ursache für die massenhafte Umstellung aber seien wohl vor allem „psychologische Faktoren“ – an deren Entstehung Hoechst-Mitarbeiter allerdings kräftig mitwirkten.

„Mit regelrechten Gerüchtekampagnen“, empört sich Diabetologe von Kriegstein, hätten unter anderen auch Hoechst-Vertreter Ärzten und Patienten Angst gemacht, die tierischen Insuline würden in Kürze ganz vom Markt verschwinden. Nach besorgten Anfragen stellte deshalb zumindest die dänische Nordisk per Anzeige in Fachblättern klar, daß die Lieferung vom Extrakten aus den Schweine- und Rinderdrüsen weiterhin garantiert werde.

An die kurzfristige Einstellung der Produktion des Schweine-Insulins, versicherte vorletzte Woche auch Hoechst-Pharmakologe Zoltbrocki, sei „niemals gedacht worden“. Auf lange Sicht jedoch gehöre „die Zukunft ganz sicher dem gentechnischen Human-Insulin“, im Fall Hoechst allerdings mit einem Schönheitsfehler.

Denn das menschliche Insulin-Gen, muß Fermtec-Projektleiter Burghard König einräumen, „stand uns aus rechtlichen Gründen leider nicht zur Verfügung“. Das Verfahrenspatent liegt beim Konkurrenten Lilly. Statt dessen behelfen sich die Hoechster Gen-Bastler ein weiteres Mal mit einer Anleihe im Tierreich, die aber „nur in der Insulin-Vorstufe Unterschiede zum humanen Produkt zeigt“.

Das Gen in den derzeit noch tiefgefrorenen Hoechster Insulin-Bakterien stammt vom „Macaca fascicularis“, einer indonesischen Affenart.

## TECHNIK

### Denkender Draht

**Physiker haben Metalle mit eingebautem „Formgedächtnis“ entwickelt. Die ersten Memory-Produkte kommen jetzt auf den Markt.**

Uri Geller, der Löffelbieger aus Israel, schaffte es angeblich durch konzentrierte Willenskraft: Unter beschwörenden Gesten deformierte er intaktes Tafelbesteck zu Schrott.

Das war fauler Zauber, wie sich herausstellte, und obendrein ein Kunststück, das Physiker inzwischen ganz ohne Hokuspokus beherrschen – nur umgekehrt: Auf ihr Geheiß springen verbogene Löffel, ruckzuck, in ihre Ursprungsform zurück.



**Metall-Forscher Müller**  
Strom aus warmen Abwässern



**Knautschbrille aus Nitinol**  
Immer wieder in Form

„Formgedächtnis“ nennen die Fachleute das geisterhaft wirkende Phänomen, das nur bei bestimmten Mischmetallen (Legierungen) vorkommt. Entdeckt wurde das Erinnerungsvermögen solcher Legierungen schon 1932 von dem Schweden Arne Ölander, der damit jedoch nicht viel anzufangen wußte. Drei Jahrzehnte dauerte es, bis der Amerikaner William Buehler eine Legierung fand, mit der sich der Memory-Effekt dann experimentell ergründen ließ. Buehler taufte das Wundermetall, eine Verbindung von Nickel und Titan, auf den Namen Nitinol.

Doch auch mit dem exotischen Nitinol war es anfangs wie verhext: Mal gelang die Rückverwandlung eines Werkstücks in die Urform auf Anhieb, dann wieder streifte das Metall-Gedächtnis ohne erkennbaren Grund. Undurchschaubar blieben die metallurgischen Eigenschaften der Legierung. Nur soviel zeigte sich im Laborversuch: Jähe Temperaturumschwünge helfen dem Nitinol-Gedächtnis auf die Sprünge. Wurde etwa eine gewaltsam überdehnte Nitinolspirale durch Stromzufuhr erhitzt, so schnurrte sie ruckartig wieder zusammen.

Erst in den letzten Jahren kamen die Experten dahinter, daß der Temperaturwechsel die atomare Innenarchitektur der Metalle verändert. Werden sie bei niedrigen Temperaturen verbogen oder gedehnt, so verschiebt sich die gitterförmige Anordnung der Metallmoleküle. Bei Wärme zieht sich das verzerrte Kristallgitter wieder zurecht; es kehrt in seine Ausgangslage zurück.

Zwar fehlt der im Detail überaus komplizierten Gedächtnistheorie noch der letzte Schliff. Doch für den jüngsten, wissenschaftlich eleganten Erklärungsversuch wurde unlängst der Berliner TU-Professor Ingo Müller mit einem Förderpreis der Deutschen Forschungsgemeinschaft ausgezeichnet.

Inzwischen ist das metallurgische Gedächtnisverfahren soweit perfektioniert, daß es sich am selben Metallstück beliebig oft wiederholen läßt. Wo die smarten Memory-Metalle kommerziell zuerst eingesetzt werden sollen, wird derzeit vor allem in Japan und den USA bestimmt. Profitable Anwendungen sind erst in Sicht, seit die Herstellerfirmen – darunter IBM, Hitachi, Westinghouse, Furukawa und Memory Metals – begonnen haben, außer dem teuren Nitinol auch billigere Legierungen auf Kupferbasis zu verwenden.

Am Anfang der Produktentwicklung stand, wieder mal, die militärische Nutzung. So ließ die US-Luftwaffe in ihre F-14-Kampfflugzeuge teure Rohrkuppelungen aus Nitinol einbauen. Die „Shrink-to-fit“-Muffen, paßgenau wie Designer-Jeans, werden in gekühltem Zustand geweitet und montiert; dann schrumpfen sie bei Raumtemperatur in ihre Urform und umschließen die beiden Rohrenden fest; Schweißnähte werden auf diese Weise überflüssig. Die