

Direkt zum Inhalt

 Gen-ethisches Netzwerk e.V.

## Gv-Insulin: Versprechungen und Realität

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Juli diesen Jahres beschlossen, dass kurzwirksame Insulinanaloge, die eine gentechnisch hergestellte Abwandlung des Insulins darstellen, unwirtschaftlich sind und bei Patienten mit Typ 2-Diabetes nur noch in Ausnahmen auf Kassenrezept verordnet werden dürfen. Der Nutzen und die Sicherheit klassischer Humaninsuline – die immer noch als Vorzeigemedikament der Gentechindustrie gelten – wird weiterhin nicht hinterfragt.

Ende der neunziger Jahre begann ein regelrechtes Designen von Insulinen. Um die Insulinwirkung bei DiabetikerInnen möglichst dem physiologischen Insulinspiegel bei gesunden Menschen anzupassen, wurden mit Hilfe der Gentechnik die so genannten Insulinanaloge kreiert. Diese sollen die regulierte Insulinausschüttung zur Blutzuckersenkung – wie sie beim gesunden Menschen nach jeder Mahlzeit stattfindet – bei DiabetikerInnen imitieren. Eine "zeitnahe" Blutzuckersenkung hat medizinische Vorteile: Sie verspricht weniger Folgeschäden wie "diabetischer Fuß", Nieren- und Augenschäden beziehungsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

## Herstellung von Insulinanaloga

Bei der Herstellung der Insulinanaloga werden verschiedene Aminosäuren im Insulinmolekül des Menschen ausgetauscht. Dadurch entstehen schnell und/oder langsam wirksame Insuline. Ein schnellerer Wirkeintritt von Insulinanaloga wird durch den Austausch von Aminosäuren in der B-Kette des Insulins bewirkt. Dadurch wird die Zusammenlagerung von Insulinmolekülen unterdrückt. Genau diese Zusammenlagerung wird bei den langwirksamen Insulinanaloga gefördert, indem basische Aminosäuren eingefügt werden. Dadurch kommt es zur Verschiebung des isoelektrischen Punktes des Insulins, das heißt, die Löslichkeit des Insulins, die essentiell für seine sofortige Wirkung ist, wird herabgesetzt.

## Vom tierischen Insulin zum gv-Insulin

Die Produktion der Insulinanaloga stellt den vorläufigen Endpunkt der gentechnischen Synthetisierung von Insulinen dar: In den 80er Jahren setzte zunächst die industrielle Produktion von Humaninsulinen ein. Humaninsulin ist ein gentechnisch hergestelltes Insulin, bei dem die Aminosäuresequenz dem vom Körper hergestellten Insulin entspricht: Das entsprechende Gen für Insulin wird aus menschlichen Zellen isoliert und mit bakterieller DNA oder DNA von Hefepilzen neu verbunden, so dass diese gentechnisch "umprogrammierten" Bakterien oder Hefepilze Humaninsulin produzieren können (siehe Kasten). Bei der Firma Hoechst stammt die genetische Information für die Herstellung des Humaninsulins von den Makaken, einer Affenart, deren Insulin-Aminosäurefrequenz derjenigen des Menschen entspricht.<sup>(1)</sup> Mit dem Argument, die gentechnische Version des Hormons sei erstens sicherer (wegen angeblich geringerer Gefahr der Übertragung tierischer Erreger) und zweitens billiger, sowie mit zweifelhaften Marketingmethoden wurden die bis dahin verwendeten tierischen Insuline zunehmend vom Markt verdrängt. Heute stellt das Humaninsulin bei insulinpflichtigen Diabetikern die Standardtherapie dar. Doch die Versprechungen, mit denen die gentechnischen Insuline eingeführt wurden, haben sich nicht erfüllt. Auch die angebliche Kostensenkung durch die gentechnische Gewinnung von Insulin ist ausgeblieben. Vielmehr wurden die Preise der letzten erhältlichen tierischen Insuline auf die der vielfach teureren Humaninsuline angehoben. Mit der Markteinführung

der Insulinanaloga folgte eine weitere Kostensteigerung. Insulinanaloga sind rund 30 Prozent teurer als Humaninsulin.(2) Dabei haben sie keinen relevanten Zusatznutzen: Sowohl das Arznei-Telegramm als auch die Pharma-Kritik beurteilen die Insulinanaloga als Pseudoinnovationen, die keinen relevanten klinischen Vorteil gegenüber dem Humaninsulin haben.(3) Das Arzneimittelkursbuch 2004/2005 schreibt dazu, dass sich die oft postulierte bessere Therapiesicherheit und Lebensqualität durch Studien nicht belegen lassen.(4) Hypoglykämien (Unterzuckerungen) treten unter Insulinanaloga genauso häufig wie unter Humaninsulin auf. Außerdem fehlen Langzeitstudien. Deshalb kann bis heute der Verdacht, dass Insulinanaloga das Zellwachstum fördern, und dadurch das Tumorwachstum fördern, nicht ausgeräumt werden. Als Ursache für das potentiell krebserregende Potential wird die strukturelle Ähnlichkeit der Insulinanaloga mit dem Wachstumsfaktor Insulin-like growth factor (IGF-1), einem stark krebserzeugenden körpereigenen Faktor, gesehen. IGF-1 fördert das Wachstum von Mamma-, Prostata- und Kolonkarzinomen.(5)

Rein ökonomische Entscheidungen...

Diese Risikoeinschätzungen dürften bei der Entscheidung des bundesweiten Gremiums der Ärzte und Krankenkassen vom Juli diesen Jahres aber kaum eine Rolle gespielt haben. Basierend auf vorwiegend wirtschaftlichen Überlegungen hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) dem weiteren Zuwachs der Insulinanaloga einen Riegel vorgeschoben.(6) Aufgrund eines Gutachtens des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat der G-BA die Insulinanaloga zum 1.10.2006 aus dem Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenkassen gestrichen. Das IQWiG unter Institutsleitung von Peter Sawicki hatte das Kosten-/Nutzen-Verhältnis der Insulinanaloga aufgrund der bisherigen Studien negativ beurteilt. Im Abschlußbericht ist nachzulesen, "dass hochwertige Langzeitstudien [...] vollständig fehlen[...]" Für keine der Studien war erkennbar, dass mittels adäquater Instrumente eine Verzerrungsminimierung hinsichtlich dieser nicht primär erhobenen, patientenrelevanten Zielkriterien unternommen worden wäre. Im Gegenteil ergaben sich für einige Studien Hinweise darauf, dass selektive Publikation von Teilaspekten vorgenommen wurden, während auf der anderen Seite Ergebnisse zu prädefinierten Zielkriterien teilweise unbegründet fehlten.(7) So dürfen künftig Insulinanaloga zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen nur noch "in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung" verordnet werden. In den Eckpunkten des Gemeinsamen Bundesausschusses heißt es: "Nach Einschätzung des G-BA kommen als Einzelfälle insbesondere in Betracht: Patienten - mit Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin. - bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist, dies aber mit kurzwirksamen Insulinanaloga nachweislich gelingt. - bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit kurzwirksamen Insulinanaloga im Einzelfall wirtschaftlicher ist."(8) Die Pharmaindustrie kritisiert die G-BA-Entscheidung, weil sie den PatientInnen schade. "Eigentlich geht es doch nur um Kostenersparnis und nicht darum, was das Beste für den Diabetiker ist. Ein solcher selbstherrlicher Umgang mit Daten darf nicht die Zukunft der Patientenversorgung in Deutschland bestimmen", so die Geschäftsführerin des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller, Cornelia Yzer.(9) Die Herstellerfirmen reagieren auf ihre Weise: Sie handeln mit einzelnen Krankenkassen Rabattverträge aus: Insulinanaloga werden danach zum Preis von Humaninsulinen angeboten.(10) Dieser Weg ist legal, weil er ausdrücklich vom Bundesgesundheitsministerium, dass derart weitreichende G-BA Entscheidungen absegnet, eingefordert worden ist. Um das Wohl der Patienten, das die Pharmafirmen dabei anführen, geht es dabei aber offensichtlich nicht: Wäre die Pharmaindustrie nämlich tatsächlich am Wohle der PatientInnen interessiert, so würde sie die Preise offiziell senken und alle PatientInnen, egal bei welcher Krankenkasse sie versichert sind, hätten Zugang zu dem Insulin, mit dem sie am besten zurechtkommen.

...auf Kosten der PatientInnen

Gerade diese Wahlmöglichkeit wird den PatientInnen aber zunehmend verwehrt: Seit der von den Herstellerfirmen forcierten Markteinführung des Humaninsulins wurden tierische Insuline zunehmend aus der Anwendung verdrängt. Die Firmen setzten zusätzlich auf eine Verknappungspolitik. 2005 wurde das letzte tierische Insulin in Deutschland aus der Produktion genommen.(11) Für die rund 400 DiabetespatientInnen, die auf Humaninsulin mit teils schweren Unverträglichkeiten – wie einer verschlechterten Wahrnehmung von Unterzuckerungen oder allergischen Reaktionen - reagieren, begann damit ein Wettlauf gegen die Zeit und gegen ÄrztInnen, Krankenkassen und selbst DiabetikerInnenorganisationen. Zwar veranlasste das damalige Bundesgesundheitsamt 1988 bereits die Aufnahme des folgenden Zusatzes in den Beipackzettel von Humaninsulinen: "Auch nach einem Wechsel von tierischem auf menschliches Insulin sind schwere Unterzuckerungen vorgekommen, welche die Patienten nicht deutlich genug herannahen gefühlt haben. Daher muss jede Umstellung auf Humaninsulin medizinisch begründet sein." Ob dem aber in den Arztpraxen Folge geleistet wurde, darf angesichts des sprunghaften Anstiegs der Zahl der Humaninsulin-PatientInnen aber bezweifelt werden.

Schwere Nebenwirkungen

Viele Diabetiker berichteten bei der Umstellung auf Humaninsulin von unerwarteten Hypoglykämien: Unterzuckerungen werden kaum wahrgenommen, da die üblichen Warnzeichen wie Unruhe, Schwäche und Zittern fehlen. Betroffene fallen dann unter Umständen ohne Vorankündigung des Körpers schnell in Bewusstlosigkeit. Das Versprechen einer besseren Verträglichkeit von gentechnischen Humaninsulin hat sich nicht bewahrheitet. Eine Minderheit der PatientInnen reagiert mit schweren allergischen Reaktionen, wie anhaltende Müdigkeit, Persönlichkeitsveränderungen, chronischen Schmerzen oder allergischen Schocks. Das Schlimmste: Betroffenen mit solchen schweren Nebenwirkungen auf Humaninsulin wurde bei der Einführung von Humaninsulin nicht geglaubt. Anstatt eine Allergietestung vorzunehmen, wurde ihnen eingeredet, sie würden nicht richtig mit ihrer Krankheit umgehen. Krankenkassen zahlten lieber Hypoglykämie-Wahrnehmungstrainingsprogramme, in denen die Betroffenen lernen sollten, Unterzuckerungsanzeichen wahrzunehmen, als eine Umstellung auf – importiertes - tierisches Insulin. Den Betroffenen wurde immer wieder erzählt, dass man auf einen körpereigenen Stoff nicht allergisch reagieren könne.(12) Dabei ist die Bezeichnung Humaninsulin irreführend. Humaninsulin ist ein synthetisches Insulin, das auf Grundlage der humanen Insulin-Aminosäuresequenz von gentechnisch veränderten Mikroorganismen produziert wird. Fehlfaltungen und Verunreinigungen des Insulins durch die gentechnische Herstellung könnten dessen Wirkung im Körper herabsetzen, Erkrankungen beziehungsweise eine Immunabwehr zur Folge haben (siehe Kasten). Erst 2005, also gut 20 Jahre nach der Markteinführung von Humaninsulin in Deutschland, wurde die Existenz von Humaninsulin-Allergikern zumindest teilweise offiziell anerkannt. Am 8. April 2005 veröffentlichte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft eine Mitteilung im deutschen Ärzteblatt mit dem Aufruf, Humaninsulinallergien zu melden.(13) Knapp zwei Monate später informierte dann das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in einer Pressemitteilung über DiabetikerInnen, die langfristig auf tierisches Insulin angewiesen sind.(14) Und seit 1. Juni 2005 ist in der WINAPO Lauer-Taxe (Arneimittelinformation für ÄrztInnen und ApothekerInnen) für jedes im Handel befindliche Humaninsulin als absolute Kontraindikation ein Verwendungsverbot bei Allergie und Überempfindlichkeit aufgenommen worden.

Ein Diskurswechsel?

Im Streit um die Kostenerstattung von teuren Insulinanaloga wird das Problem der Hypoglykämien und der Allergien durch Humaninsulin nun plötzlich prominent: So weisen Diabetologen in der Ärztezeitung fast täglich auf Probleme hin, die bei der Umstellung eines Diabetespatienten von Insulinanaloga auf Humaninsulin entstehen können. "Die Umstellung auf Humaninsulin ist nicht nur für Patienten, sondern auch für Ärzte ein Risiko", warnt der Medizinrechtler Christian Dierks. So sei der Patient "darüber aufzuklären, dass die Umstellung zu Schwankungen in der Stoffwechsellage führen kann, die die Fahrtauglichkeit einschränken."(15) Weiterhin deutet er "haftungsrechtliches Neuland" an, etwa, wenn Arbeitgeber aufgrund der Umstellung eines Mitarbeiters längere Zeit auf dessen Arbeitskraft verzichten müssen. Auch Allergien auf Humaninsulin werden mit einem Mal offiziell anerkannt. So sieht der Entschluss des G-BA ausdrücklich vor, dass Insulinanaloga in bestimmten Ausnahmesituationen weiterhin erstattet werden können – auch dann, wenn sie teurer als Humaninsulin sind. Eine der drei angeführten Indikationen ist dann gegeben, "wenn ein Patient allergisch auf Humaninsulin reagiert". Ist diese Formulierung ein Gewinn für die Betroffenen? Sie müssten vermutlich im Einzelfall erst einmal beweisen, dass sie tatsächlich allergisch auf Humaninsulin reagieren. Denn das wurde ja lange genug bestritten. Dazu kommt, dass es die Politik bei der Einführung des Humaninsulins verpasst hat, notwendiges tierisches Insulin auf dem hiesigen Markt zu erhalten. PatientInnen, die darauf angewiesen sind, können derzeit nur im Zuge eines Einzelimports an tierisches Insulin kommen. Dies bedeutet zumeist einen erheblichen bürokratischen Aufwand - denn Krankenkassen können erst einmal die Zahlung verweigern, wenn ihrer Meinung nach vergleichbare Insuline auf dem deutschen Markt erhältlich sind.

Gen-AG im Bremer Gesundheitsladen e.V.: Insulin - ein hoechst geniales Geschäft, Mabuse-Verlag, 1994 "Bundesausschuss hält kurzwirksame Analogia für unwirtschaftlich," Ärzte Zeitung, 20.07.2006 arznei-telegramm 4/2006, 37. Jahrgang, 7. April 2006; pharma-kritik, Jahrgang 26, Nr. 13/2004; Jahrgang 27, Nr. 5/2005 Arzneimittelkursbuch 2004/2005, 14. Ausgabe, AVI Arzneimittel-Verlags-GmbH Berlin LeRoith, D., Cancer Letters 2003, 195, 127-37 Ärzte Zeitung, 20.07.2006 Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, [www.iqwig.de/download/A05-04\\_Abschlussbericht.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht.pdf)

Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie. Einfügung eines Abschnitts I und Neubildung einer Anlage 10 der Arzneimittel-Richtlinie vom 18. Juli 2006/ 19. September 2006, [www.g-ba.de/cms/upload/pdf/abs5/beschluesse/2006-07-18-AMR-Insulinanalo...](http://www.g-ba.de/cms/upload/pdf/abs5/beschluesse/2006-07-18-AMR-Insulinanalo...) "Selbstherrliche Nutzenbewertung schadet den Patienten", VFA PM, 18.07.2006, [www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm\\_027\\_2006](http://www.vfa.de/de/presse/pressemitteilungen/pm_027_2006)

.html Ärzte Zeitung, 10.10.2006; 18.10.2006 Gisela Sonnenburg, "Tierisches Insulin als Notvorrat", GID 170, Juni/Juli 2005 Eva Fritzsche und Sabine Hancl, Tierisches Insulin. Ein bewährtes Medikament in der modernen Diabetestherapie. Patientenberichte. Trafo Verlag, 2006 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, "UAW-News" – International. Allergische Reaktion auf Humaninsulin, Ärzteblatt, 08.04.2005 "Insulin vom Schwein aus dem europäischen Ausland zu beziehen", BfArM, PM, 28.06. 2005 "Die Umstellung auf Humaninsulin ist nicht nur für Patienten, sondern auch für Ärzte ein Risiko", Ärzte Zeitung, 13.10.2006 Rudolph, R. und Lilie, H., In vitro folding of inclusion body proteins, FASEB J 10, 1996, 49-56 Rudolph, R., Boehm, G., Lilie, H., Jaenicke, R., Folding proteins, In: Protein function, A practical approach (Creighton, T. E., ed.), IRL-Press, Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo, 1997, 57-99

Jana Böhme ist Dipl. Pharmazeutin.

zur Artikelübersicht

Erschienen in

GID-Ausgabe

179

vom Dezember 2006

Seite 12 - 15

tweet

teilen

mail

PDF erzeugen

Spezifische Probleme bei der Herstellung von gv-Insulin?

Insulin ist ein Hormon, das aus Aminosäuren aufgebaut ist. Es besteht aus einer A- Kette mit 21 und einer B-Kette mit 30 Aminosäuren, die durch zwei intermolekulare Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Die A-Kette enthält außerdem eine intramolekulare Disulfidbrücke. Proinsulin ist die Vorstufe des Insulin. Die A- und B-Kette sind im Proinsulin durch das C-Peptid (connecting Peptid) miteinander verbunden. Die Biosynthese des Prä-Proinsulin erfolgt in den  $\beta$ -Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas. Bei hohem Blutzucker wird Glucose in die  $\beta$ -Zellen aufgenommen. Dies führt zur Depolarisation der Zellen. Dadurch wird das C-Peptid aus dem Proinsulin abgespalten und Insulin entsteht, das dann aus den Zellen der Bauchspeicheldrüse durch Exozytose sezerniert wird. Insulin senkt den Blutzucker, in dem es unter anderem die Glucoseaufnahme in die Muskelzellen fördert und die Umwandlung von Glucose in Glykogen in der Leber steigert.

Tierisches Insulin

Tierisches Insulin wird aus Schweinen und Rindern gewonnen und hochgereinigt. Dabei wird das Insulin aus den tiefgefrorenen Bauchspeicheldrüsen mit salzsaurem Ethanol extrahiert, mit Natriumchlorid ausgefällt und vorgereinigt. Die Endreinigung erfolgt durch Kristallisation oder meist durch Säulenchromatographie. Hierdurch werden Begleitproteine beziehungsweise Insulinvorstufen abgetrennt, die eine Immunabwehr auslösen können.

Humaninsulin

Nach der Patentierung des Verfahrens wurde 1982 erstmals die Herstellung von Insulin durch Gentransfer industriell angewendet. Dabei wird das menschliche Insulin-Gen beziehungsweise dessen complementary DNA zunächst synthetisiert – das heißt, dass der DNA-Abschnitt, der das Insulin-Gen enthält, aus der DNA einer menschlichen Zelle durch Enzyme (Restriktionsendonukleasen) herausgeschnitten wird. Dieser DNA-Abschnitt wird in einen aufgeschnittenen DNA-Ring (ein so genanntes Plasmid) aus einem Bakterium überführt und durch Enzyme (DNA-Ligasen) eingefügt. Der rekombinante Ring (Expressionsvektor) wird dann durch Transformation zurück in ein Bakterium gebracht. Danach erfolgt die Klonierung, das heißt die identische Vermehrung der DNA, mittels dieser rekombinanten Expressionsvektoren in Bakterien. Sie sind fähig sich selbst zu vervielfältigen und weisen bestimmte Eigenschaften auf. So wird unter anderem abgesichert, dass die

Insulin-DNA verdoppelt und abgelesen wird. Die gentechnisch veränderten Bakterien (meist E. coli) produzieren Insulin-Vorstufen, in Form von Proteinaggregaten (festen Proteinverbänden), aus denen Human-Insulin gewonnen wird.(16, 17) Das heißt, das Insulin liegt nicht so vor, wie es vom Menschen produziert wird. Mikroorganismen wie Bakterien, die so verändert werden, dass sie artfremde Proteine wie Insulin höherer Organismen synthetisieren, besitzen die entsprechenden Enzyme für die Proteinfaltung nicht. Da die Proteinfaltung für die Wirkung eines Moleküls entscheidend ist, soll sie hier erklärt werden.

## Proteinfaltung

Als Proteinfaltung wird der Prozess der Umsetzung der Aminosäuresequenz eines Proteins in die dreidimensionale Konformation des nativen (natürlichen) Proteins verstanden. In vivo, also im menschlichen Körper, regulieren Enzyme die Faltung der Proteine. In vitro (im Reagenzglas) werden die bereits erwähnten Proteinaggregate durch Aufschluss der bakteriellen Zellen gewonnen, vorgereinigt und in Gegenwart renaturierender Substanzen gelöst. Jetzt liegen die Proteine zwar gelöst vor, aber sind noch nicht nativ gefaltet. Die in vitro Rückfaltung von renaturierten Proteinen ist ein aufwändiger Prozess, in dem die Ausbeute an nativem Protein zum Teil niedrig sein kann, da es zur Fehlfaltung und auch wieder zur Aggregation der Proteinmoleküle kommen kann. Die Aminosäuren sind bei allen Proteinen dreidimensional miteinander verbunden. Da die Wechselwirkungen zwischen den Aminosäuren zum Teil sehr schwach sind, reagieren Proteine sehr empfindlich auf Temperatur- und pH-Wert Veränderungen ihrer Umgebung. Strukturveränderungen sind die Folge. Betrachtet man nun die Wirkweise von Proteinen im Körper, so spielt aber die Proteinstruktur eine primäre Rolle. Aufgrund des Schlüssel-Schloss-Prinzips können Proteine mit veränderter Struktur nicht mehr an den Rezeptor andocken, die gewollte Wirkung bleibt dann aus. Diese Strukturempfindlichkeit der Proteine spielt bei der Herstellung eine entscheidende Rolle. Die für ihre Funktion wichtige Konformation nehmen die Proteine nicht ohne weiteres in der Herstellung ein – außerdem kann sie leicht zerstört werden. Die Proteinfaltung spielt also bei der gentechnischen Herstellung von Insulin – anders als bei der Isolation tierischer Insuline - eine entscheidende Rolle. Zudem stellt die äußere Membran der Zellwand von gramnegativen Bakterien wie E. coli ein Sicherheitsproblem dar. Sie enthält Lipopolysaccharide, die als Endotoxine (giftige Bakterienstoffe) eine starke Immunantwort bei der therapeutischen Anwendung hervorrufen können. Sowohl die falsche Proteinfaltung als auch Verunreinigungen stellen also mögliche Störwirkungen bei der Anwendung von Humaninsulin und Kunstinsulin dar. Betroffene zeigen allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock. Beides sind Abwehrreaktionen des Körpers, die durch Fremdproteine ausgelöst werden. Eine solche Reaktion kann jedoch auch durch das gentechnisch hergestellte Insulin selbst ausgelöst werden. Betroffene bilden Antikörper gegen dieses Insulin, weil es vom Körper nicht erkannt wird und als Fremdprotein eingestuft wird. Unverträglichkeitsreaktionen gab es auch bei der Anwendung von natürlichem tierischen Insulin, jedoch haben diese seit der Einführung von Humaninsulin in Anzahl und Schwere zugenommen. (Jana Böhme)