

ATTEMPTO!

Ausgabe Issue → 50 | 2019
Forschungsmagazin der
Universität Tübingen
University of Tübingen magazine

**Die Achillesferse
des Tumors**
The Achilles' Heel
of Cancer

Von Eulen und Lerchen
Night Owls and Early Birds

Heillose Arzneimittel
Harmful Medicines



08



Die Achillesferse des Tumors

The Achilles' Heel of Cancer

→ Masern gegen Krebs: Die Virotherapie untersucht, wie sich Viren zur Bekämpfung von Tumoren einsetzen lassen. // Measles against cancer: Virotherapy is investigating how viruses can be used to combat tumors.

Photo: Berthold Steinhilber

18



Von Eulen und Lerchen
Night Owls and Early Birds

→ Nachteule oder Frühaufsteher? Die Chronobiologie erforscht, was verschiedene „Schlaftypen“ ausmacht – und wie sich dies auf die Schulleistung auswirkt. // Night owl or early riser? Chronobiology investigates what constitutes different “sleep types” – and how this affects school performances and cultural scientists.

Photo: ©David – stock.adobe.com

28



Heillose Arzneimittel
Harmful Medicines

→ Tübinger Pharmazeuten sind in Afrika gefälschten oder unwirksamen Medikamenten auf der Spur. Dafür bilden sie Apotheker vor Ort aus und arbeiten mit der Weltgesundheitsorganisation zusammen. // Tübingen pharmacists are investigating fake or ineffective drugs in Africa. They train locals and cooperate with the World Health Organisation.

Photo: Friedhelm Albrecht



38

Proteste wie Nadelstiche
Local Protests against Land Grabbing

→ Internationale Investoren eignen sich in Entwicklungsländern Ländereien an, um für den Export anzubauen: Ein Forschungsprojekt untersucht, wie sich lokale Gesellschaften gegen „Land Grabbing“ wehren. // International investors are acquiring land in developing countries to grow for export: A research project investigates, how local peasants defend themselves against “land grabbing”.

Photo: picture alliance/dpa

03 Editorial

04 Inhalt
Contents

→ FORSCHUNG RESEARCH

06 Kurzmeldungen
Research News in Brief

08 Die Achillesferse des Tumors
14 The Achilles' Heel of Cancer

18 Von Eulen und Lerchen
22 Night Owls and Early Birds

28 Heillose Arzneimittel
32 Harmful Medicines

38 Proteste wie Nadelstiche
42 Local Protests against
Land Grabbing

→ DREI FRAGEN ZU ... THREE QUESTIONS ABOUT ...

44 Muss ein Politiker twittern?
45 Does a politician have to tweet?

46 Ausblick | Impressum
Outlook | Imprint

Heillose Arzneimittel

Harmful medicines

TEXT
Bernd Eberhart

Pharmazeut Lutz Heide und sein Team fahnden in afrikanischen Ländern nach minderwertigen und gefälschten Medikamenten. Die Tübinger unterstützen dabei ein noch junges Forschungsfeld im Aufbau – und eine Versorgung mit sicheren Arzneimitteln.

// Pharmaceutical scientist Lutz Heide and his team from the University of Tübingen are investigating the occurrence of substandard and falsified medicines in African countries. This research field is an important initiative for ensuring the safety and effectiveness of medicines.



01



02

- 01 Minderwertige oder gefälschte Medikamente sind nicht auf den ersten Blick erkennbar. // Poor quality or counterfeit medicines are not immediately apparent.
- 02 Im „Dissolution Tester“ prüfen die Forscher die Wirkstoffe aus einer Tablette. // Researchers test the active ingredients of a tablet in the dissolution tester.

03 Die Tübinger Pharmazeutin untersucht Oxytocin-Ampullen – ein lebensrettendes Mittel gegen Nachgeburtsblutungen. // The pharmacist is investigating oxytocin ampoules – a life-saving drug that prevents post partum hemorrhage.

- 04 Professor Dr. Lutz Heide
- 05 Doktorandin Nhomsai Hagen // PhD candidate Nhomsai Hagen
- 06 Doktorand Simon Schäfermann // PhD candidate Simon Schäfermann

Photos: Friedhelm Albrecht



03

> deutsch



04



05



06

„Kürzlich haben wir Misoprostol-Tabletten von zwei Herstellern identifiziert, die ein gravierendes Gesundheitsrisiko für die Bevölkerung darstellen können“, schreiben die Tübinger Pharmazeuten Lutz Heide und Nhomsai Hagen im Januar 2018 an die malawische Regierung. Seit einem guten halben Jahr sind die Wissenschaftler zu diesem Zeitpunkt an einem Forschungsprojekt im südostafrikanischen Malawi beteiligt, einem der ärmsten Länder der Welt – sie prüfen die Qualität von Arzneimitteln für die Geburtshilfe. „Die Tabletten enthalten eine viel zu geringe Menge des Wirkstoffes und setzen diesen nur schlecht frei“, schreiben sie weiter.

Beide Medikamente wurden in Malawi über staatliche Vertriebe verteilt. In einem der Produkte ist der Wirkstoff so gering dosiert, dass gerade einmal acht Prozent der angegebenen Menge von einer Patientin aufgenommen werden können. Zum Einsatz kommt er unter anderem gegen Blutungen nach der Geburt. Ein gefälschtes oder minderwertiges Produkt kann also schnell zur Lebensgefahr werden. Den Brief schicken die Tübinger auch an die Medizinische Fakultät der Universität von Malawi und an die Weltgesundheitsorganisation WHO.

Lutz Heide ist Professor für Pharmazeutische Biologie an der Universität Tübingen. Jahrelang forschte er an neuen Antibiotika; sein Renommee erarbeitete er sich als Experte für einen bestimmten Typ von Antibiotika, die Gyrase-Inhibitoren. Immer wieder hatte er im Laufe seiner Karriere für mehrere Monate an afrikanischen, asiatischen oder amerikanischen

Universitäten gearbeitet. Doch nach über 35 Jahren in der Forschung, davon 20 in Tübingen, entschloss er sich zu einem radikalen Schritt: Er wechselte nicht nur Arbeitsstelle und Kontinent, sondern ließ auch sein Fachgebiet hinter sich.

Anfang 2014 trat Heide eine Professur an der University of Malawi an. Hier sollte er den Pharmaziestudiengang weiter ausbauen. Und hier stieß er auf ein neues Forschungsfeld, nicht minder drängend als sein altes: minderwertige und gefälschte Medikamente. Inzwischen ist Heide zusammen mit deutschen und afrikanischen Kollegen auch in Ruanda, Togo, Kamerun und der Demokratischen Republik Kongo aktiv auf der Suche nach riskanten Tabletten – und nach geeigneten Methoden, diese zu erkennen.

Jedes zehnte Medikament ist minderwertig

Vor allem ärmere Länder sind von minderwertigen Arzneimitteln betroffen. 2017 kam die WHO in einer großen Analyse zu einem alarmierenden Fazit: In Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen weist jedes zehnte Medikament Mängel auf. Meist handelt es sich um Malariamittel, Antibiotika und HIV-Medikamente. Zum Teil sind das in betrügerischer Absicht gefälschte Produkte, die keine Wirkstoffe enthalten oder gar andere, nicht deklarierte Substanzen. Doch das weitest häufigere Problem sind schlichtweg minderwertige Arzneimittel. Deren Qualität kann schon von Produktion an gering

sein. Oder sie leidet im Laufe der Zeit unter Hitze, Feuchtigkeit und schlechten Lager- und Transportbedingungen. So oder so gefährden solche Medikamente nicht nur die Gesundheit von Patienten, sie richten auch wirtschaftlichen Schaden an: Sie kosten Privatleute oder Gesundheitssysteme Geld, das wirkungslos verpufft; und Patienten müssen mit jedem unnötigen Krankheitstag höhere Verdienstaufschläge in Kauf nehmen. Obendrein begünstigen minderwertige Antibiotika die Ausbreitung gefährlicher Resistenzen bei Bakterien.

Auf der Tübinger Morgenstelle führt Simon Schäfermann durch das Labor der Arbeitsgruppe. Hier untersucht der Doktorand Arzneimittelproben aus Togo, Kamerun und dem Kongo. Vor einem der Geräte bleibt er stehen; er nutzt es, um die Wirkstoff-Freisetzung aus Tabletten zu testen. „Im Prinzip kann die Maschine nichts außer Rühren“, bemerkt Schäfermann. „Trotzdem kostet sie locker 15.000 Euro – weil alles bis auf den Millimeter genau standardisiert ist.“

Für die Forschung in Afrika braucht er erschwinglichere Hilfsmittel. Im vergangenen Jahr war er für zwei Wochen in Kamerun. →





07

07 Studierende aus Malawi arbeiten an einer Studie zu Medikamentenfälschung mit. // Students from Malawi are working on a study on drug counterfeiting.

08 Die richtige Lagerung von Medikamenten ist ein wichtiger Faktor. // The correct storage of medicines is an important factor.

09 In einem malawischen Gesundheitszentrum werden Medikamentenproben für die Analyse in Tübingen gesammelt. // Malawian health center: Drug samples are collected for analysis in Tübingen.

10 Mit dem tragbaren „Minilab“ wird eine erste Analyse vor Ort durchgeführt. // A first analysis is carried out on site with the portable “Minilab”.
Photos: Lutz Heide



08



09



10

Dort hatten Kollegen in Apotheken, Krankenhäusern und bei Straßenhändlern rund 250 Medikamentenproben gesammelt. Diese wurden mithilfe des Minilabs untersucht, einem portablen Analytiklabor, das mit Unterstützung der Firma Merck vom „Global Pharma Health Fund“ entwickelt wurde. Glasflaschen für Lösungsmittel stecken gut gepolstert in dem großen schwarzen Koffer, dazu Pipetten, Bechergläser und ein vielseitiges Analyse-Tool: die Dünnschicht-Chromatografie, mit der sich Tabletten unkompliziert mit standardisierten Proben vergleichen lassen. „Wir müssen dringend Methoden etablieren, um teure Laborprozesse zu vereinfachen“, sagt Schäfermann. „Nur dann können sie auch unter den Bedingungen eingesetzt werden, die in vielen afrikanischen Ländern herrschen.“ Mit dem Minilab funktioniert das sehr zuverlässig – und auffällige Proben werden in einem nächsten Schritt nach Tübingen geschickt, wo sie Schäfermann eingehender untersucht. Mit Erfolg: In den letzten beiden Jahren entdeckte die interkontinentale Kooperation viele minderwertige und zwei gefälschte Antibiotika-Präparate in Kamerun – die WHO veröffentlichte daraufhin internationale Warnungen.

Ausbildungsinhalt:
„Global Awareness“

Als Heide 2016 nach zweijährigem Malawi-Aufenthalt nach Tübingen zurückkehrte, rief er an der Universität einen Kurs ins Leben: „Pharmacy in Global Health“. Dieser richtet sich an deutsche wie auch malawische und ruandische Studenten, die für einen Austausch nach Tübingen kommen. Der Kurs mache ihm großen Spaß, sagt Heide, weil er neue Horizonte eröffne und die „Global Awareness“ der Teilnehmer fördere. „Darum ist er auch offen für bereits approbierte Apotheker.“

Eine der ersten Teilnehmerinnen war Nhomsai Hagen. Heute konzentriert sie sich in Kooperation mit der University of Malawi auf die Qualitätsuntersuchung zweier Wirkstoffe, die in der Geburtshilfe eingesetzt werden: Misoprostol und Oxytocin. „Beide senken die Müttersterblichkeit erheblich“, erklärt die Doktorandin. „Aber wir stellen oft Qualitätsmängel fest“ – nicht selten mitverursacht durch schlechte Lagerbedingungen. Gemeinsam mit ihrem malawischen Kollegen Felix Khuluzi und Studenten aus Malawi sammelte sie Medikamentenproben in malawischen Gesundheitseinrichtungen und klärte über die richtigen Lagerbedingungen auf. „Anfangs waren manche Mitarbeiter zurückhaltend“, erzählt Hagen. „Aber sie haben schnell gemerkt, dass alle von unserer Arbeit profitieren.“ Die minderwertigen Misoprostol-Tabletten etwa konnten erst durch die Analysen der Forschungskoooperation eindeutig als gefährlich identifiziert werden. Die beiden Präparate hat die Regierung inzwischen vom Markt genommen.

Auf dem Weg zu einer sichereren Medikamentenversorgung in Afrika müssen die Wissenschaftler allerdings noch viel mehr Daten sammeln – sowohl über ein größeres Gebiet hinweg als auch über ein breiteres Spektrum an Medikamenten. Seit letztem Jahr ist Heide mit einer dritten Doktorandin in Ruanda aktiv, und ab Juli 2019 wird sich eine weitere Doktorandin auf Nigeria und den Tschad konzentrieren. →

Wenn Arzneimittel schaden When medicines harm

Der Zugang zu Arzneimitteln für alle Menschen ist Teil der Nachhaltigen Entwicklungsziele der Vereinten Nationen. Dennoch sind gefälschte und minderwertige Arzneimittel ein weltweites Problem. Laut WHO braucht es hier dringend mehr verlässliche wissenschaftliche Daten zu Ursachen, Art, Verbreitung und Auswirkungen. // Access to medicines for all is part of the United Nations Sustainable Development Goals. Nevertheless, falsified and substandard medicines are a global problem. According to the WHO, more reliable scientific data on causes, types, distribution and effects are urgently needed.

Die WHO wertete 2017 die 100 besten wissenschaftlichen Studien zum Thema aus: In Entwicklungsländern sind 10,5 Prozent aller Medikamente gefälscht oder minderwertig. Dies kostet jährlich rund 30,5 Milliarden US-Dollar und mindestens 236.000 Todesopfer, allein durch Lungenentzündung bei Kindern und Malaria. Zum Vergleich: Die Ebola-Epidemie 2014/15 forderte 12.000 Todesopfer. // The WHO evaluated the 100 best scientific studies on the subject in 2017: In developing countries, 10.5 percent of all medicines are falsified or substandard. These medicines cost around 30.5 billion US dollars a year and result in at least 236,000 deaths, alone in pediatric pneumonia and in malaria. In comparison: The 2014/15 Ebola epidemic claimed 12,000 lives.

Auch in Deutschland tauchen unter anderem gefälschte Krebsmedikamente auf. Zum Ausmaß liegen keine genauen Zahlen vor. Im Februar 2019 wurde das securPharm-System eingeführt: Jede (rezeptpflichtige) Medikamentenpackung erhält einen zweidimensionalen Barcode. Dieser wird vor Verkauf von der Apotheke gescannt und aus der zentralen securPharm-Datenbank ausgebuht. Existiert der Code nicht oder wurde bereits ausgebuht, erhalten Patienten eine andere Packung. Die Kosten dieses Projektes schätzt die EU-Kommission auf 10 Milliarden Euro – für die meisten Entwicklungsländer auf absehbare Zeit unerschwinglich. // Also in Germany substandard and falsified medicines have been identified, including falsified anti-cancer medicines. No exact figures are available on the extent of this problem. The German government introduced the securPharm system in February 2019: Each prescription-only medicine package is given a two-dimensional barcode. This is scanned by the pharmacy before sale and compared with the central securPharm database. If the code does not exist or has already been used in a previous sale, patients are given a different package. The EU Commission estimates the cost of this project at 10 billion euros – unaffordable for most developing countries in the foreseeable future.



Ein Netzwerk
für Entwicklungsländer

Nach seinem Neuanfang hatte der Wissenschaftler zwischendurch Durststrecken, wie er zugibt. Gänzlich neu orientieren, Lehrmodule von Grund auf etablieren, Lehrinhalte erarbeiten, Projektgelder einwerben, neue Kontakte knüpfen – das hat Kraft gekostet. „Aber es hat sich gelohnt“, sagt Heide und strahlt. „Was mich und meine Mitarbeiter so motiviert, ist das Wissen: Was wir machen, wird nicht nur in einem Fachjournal gedruckt. Sondern es macht einen direkten Unterschied.“ Vor allem ist dem Pharmazeuten am Aufbau nachhaltiger Strukturen gelegen – die später auch ohne deutsche Unterstützung funktionieren.

Auch in Tübingen kann er dafür auf ein zuverlässiges Netzwerk bauen. Beispielsweise arbeitet er eng mit dem Deutschen Institut für Ärztliche Mission (DIFÄM) zusammen. An der Medizinischen Fakultät kooperieren die Pharmazeuten mit Peter Martus, dem Direktor des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, der bei statistischen Auswertungen hilft. Und an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät wird Heides Arbeitsgruppe etwa von Hendrik Lensch unterstützt, der den Lehrstuhl für Computergrafik leitet und neue Lösungen erarbeitet, um Minilab-Analysen aufzuzeichnen und quantitativ auszuwerten.

Mit seinen Projekten scheint Heide also auf viele offene Ohren zu stoßen. „Research, Relevance, Responsibility“ – das sei ja auch Motto für das Zukunftskonzept der Universität Tübingen in der Exzellenzinitiative, erinnert Heide. „Und was wir hier machen, trifft das doch ziemlich gut.“ _____//



> english

//_____ In a letter to the Malawian government in January 2018, Lutz Heide and Nhomsai Hagen, pharmaceutical scientists at the University of Tübingen, warned: “We recently identified misoprostol tablets from two manufacturers that could pose a serious health risk for the population.” For more than half a year now, the scientists have been testing the quality of obstetric medicines in a research project in Malawi, south east Africa, one of the poorest countries in the world.

Both medicines were supplied in Malawi through government medical stores. In one of the products, the quality is so poor that only eight percent of the stated amount of the active ingredients can be absorbed by the patient. One of the uses of this medicine is to stop bleeding after childbirth. A falsified or substandard product can therefore quickly endanger lives. Heide and Hagen also sent a copy of their letter to the College of Medicine of the University of Malawi and to the World Health Organisation (WHO).

Lutz Heide is Professor of Pharmaceutical Biology at the University of Tübingen. He worked many years in antibiotic drug discovery and is an expert on gyrase inhibitors. At the beginning of 2014, Heide took up a professorship at the University of Malawi and assisted in the development of a pharmacy program. In Malawi, he discovered a new field of research with similar

urgency as his previous one: the occurrence of substandard and falsified medicines. Heide and his team of German and African scientists are now actively searching for dangerous medicines in Rwanda, Togo, Cameroon and the Democratic Republic of Congo, and they are developing suitable methods to identify such medicines.

Every tenth medicine
substandard or falsified

In 2017, the WHO came to an alarming conclusion in a major study: In low- and middle-income countries, one of ten medicines is substandard or falsified. Most of them are malaria medicines, antibiotics and HIV medicines. Some of these are fraudulently manufactured products that do not contain any active ingredients or even other undeclared substances. But the much more common problem is substandard medicines. These medicines may either be of poor quality due to poor manufacturing, or their quality may have deteriorated over time due to high temperature, humidity, or other inappropriate storage and transportation conditions. Either way, such medicines not only endanger the health of patients, they also harm the economy: They drain the financial resources of individual patients and of healthcare systems without providing any benefits to health; and patients have to suffer losses of income with every unne-



11 In Kursen mit Lutz Heide lernen deutsche und afrikanische Studierende Methoden kennen, mit denen sich gefälschte Arzneimittel nachweisen lassen. // In courses with Lutz Heide German and African students get to know methods for detecting falsified medicines.

12 Die Analyse beginnt mit dem Zerkleinern und Extrahieren der Tabletten. // The analysis begins with crushing and extracting the tablets.

13 Manche gefälschte oder minderwertige Arzneimittel lassen sich schon durch visuelle Inspektion identifizieren. // Some falsified or substandard medicines can already be identified by visual inspection.

Photos: Christoph Jäckle



essary day of illness. On top of that, substandard antibiotics promote the spread of dangerous antimicrobial resistances.

Simon Schäfermann, a doctoral candidate based at the Morgenstelle Campus in Tübingen, is investigating medicine samples from Togo, Cameroon and Congo. The apparatus used to test the release of active ingredients from tablets is standardized to the millimeter and costs 15,000 euros. For research in Africa, Schäfermann has to resort to more affordable tools. In Cameroon, his African colleagues used the portable “Minilab”, developed by the Global Pharma Health Fund with the support of Merck, to quickly identify gross quality deficiencies within the 250 medicine samples they collected from pharmacies, hospitals, and street vendors. Samples are then sent to Tübingen and examined in more detail. Over the past two years, this intercontinental project has discovered many substandard and two outright falsified antibiotics in Cameroon, and the WHO has issued international warnings. →

14 Für einfache Analysen wird eine batteriebetriebene UV-Lampe verwendet.
// A battery-powered UV lamp is used for simple analyses.

Photo: Christoph Jäckle

15 Unter ultraviolettem Licht werden die aufgetrennten Arzneistoffe als dunkle „Spots“ sichtbar. Fälschungen erkennt man durch fehlende Spots. // Under ultraviolet light, the separated drugs become visible as dark spots. Counterfeits can be recognized if these spots are missing.

Photo: Christoph Jäckle

16 Lebensgefährliche Fälschung aus Kamerun: Es wurde als Mittel gegen Bluthochdruck etikettiert, enthält aber einen Wirkstoff für Diabetiker. // Life-threatening counterfeit found in Cameroon: labelled as an antihypertensive, it contains an ingredient for diabetics.

Photo: Lutz Heide



Global Awareness training

When Heide returned to Tübingen in 2016 after a two-year stay in Malawi, he launched a course at the university: “Pharmacy in Global Health”. It is aimed at German as well as Malawian and Rwandan students.

One of the first participants was Nhomsai Hagen. Today, she is cooperating with the University of Malawi on quality testing of two active substances used in obstetrics: misoprostol and oxytocin. “Both reduce maternal mortality considerably”, explains Hagen. “But we find serious quality deficiencies, sometimes related to inappropriate storage conditions.” Together with her Malawian colleague Felix Khuluza and students from Malawi, she collected samples from Malawian health facilities and at the same time explained how to store these medicines correctly. Thanks to the research cooperation, two extremely substandard misoprostol preparations have been identified and proven to be dangerous. The government has now withdrawn these two medicines from the market.

However, on the road to ensuring safer medicine in Africa, scientists need to collect much more data – both across a wider geographical area and for a wider range of medicines. Heide began analyzing the situation in Rwanda with a third doctoral candidate in 2018, and a further doctoral candidate will focus on Nigeria and Chad from July 2019.

A network for developing countries

Heide can draw on the support of a dependable network in Tübingen. He works closely with the German Institute for Medical Mission (DIFÄM). At the Faculty of Medicine, his team works with Peter Martus, Director of the Institute for Clinical Epidemiology and Applied Biometry, who provides the statistical analyzes of the results. And at the Faculty of Science, Heide’s research group is supported by Hendrik Lensch, Professor of Computer Graphics, who develops new solutions for recording and evaluating Minilab analyzes.

“It motivates us to know: What we do is not just printed in a journal. It actually does make a difference”, Heide says. “And our approach follows Tübingen’s institutional strategy: research, relevance, responsibility.” _____//