10. Hämophilie-Symposium in Homburg

19.November 2016

Entwicklung der Hämostaseologie und Hämophilie-Therapie

am Beispiel von Prof. Dr. Rudolf Marx in München

Prof. Dr. Wolfgang Schramm

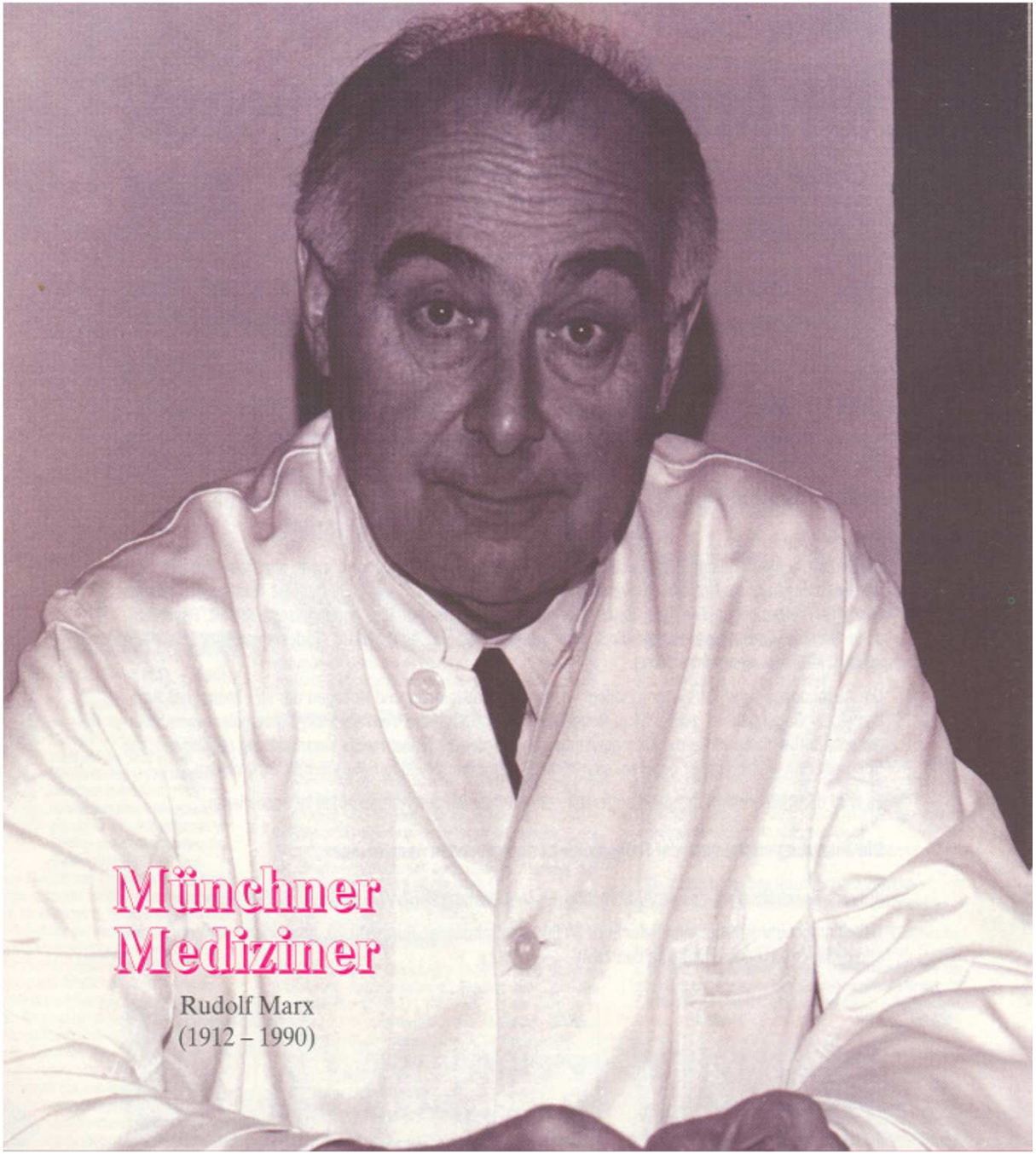
Universität München – Rudolf Marx Stiftung

Bluterbetreuung Bayern e. V. (BBB)

LMU Ludwig-Maximilians-Universität München

Geschichte
Blutgerinnung – Blutstillung – Hämostaseologie

- „Blut ist nicht ein Ding allein“
  Galenos von Pergamon 180 n. Chr
- „Blut ist ein ganz besonderer Saft“
  J.W.v. Goethe
- Virchow`sche Trias: 1856 Veränderungen der Gefäßwand, Blutströmung, Blutzusammensetzung
- Ritter v. Nußbaum 1880 Lokale Blutstillung und „Restaurierung / Substitution“
- Rudolf Marx 1953 Hämostaseologie
  Lehre vom Stehen und Steckenbleiben des Blutes
- Blutung / Bluter / Hämophilie schon im Talmud erwähnt



Münchner Mediziner

Rudolf Marx
(1912 – 1990)

LMU
Ludwig-
Maximilians-
Universität
München

Agenda

- Blutgerinnung – Blutstillung – Hämostaseologie
- Grundlagen der Hämostaseologie
- Lebenserwartung bei Hämophilie
- Entwicklung und erste Anwendung von Medikamenten
- Coumarine / Dicumarol (Markumar),
  Aktivierte Faktorenpräparate, ACC 76 (FEIBA)
- Thrombocid /SP 54, Antithrombin III, Protein C
- Gründer von Gesellschaften DAB / GTH, DHG, DTG
- Organisator von Symposien
- Patienten – Arzt - Beziehung

Prof. Dr. Rudolf Marx
22.05.1912 – 19.01. 1990

- 1937 Staatsexamen in München
- 1938 Medizinalpraktikant in der 1. Med. Klinik / klin. chem. Labor
- 1936-1939 Promotion „Pectin, Blutgerinnung und Blutstillung“
- April 1940 Pathologisches Institut, chem. Abtlg. Thalkirchnerstr.
- 1940 Erster Hämophiliepatient
- 1941-1942 Wehrdienst, Kriegslazarett in Russland
- 1941-1946 Pathologisches Institut, chem. Abtlg. Thalkirchnerstr, Vitaminologisch-Ernährungsphysiologische Studien
- i.A. des Reichsforschungsrates
- 1948 Volontär in der 1. Med. Klinik Ziemssenstr. 1
- 1949 Klinisches Labor in der 1. Med. Klinik
- 1953 Hämostaseologische Ambulanz
- 1953 Habilitationsschrift „Hämostaseologie“

Ludwig-Maximilians-Universität München

Dr. Marx

Zur Herstellung eines Vitamin C Präparates aus Coniferennadeln --

Der Gehalt der Coniferennadeln an Vitamin C wird zwischen 100 und 200mg % C angegeben.

In Deutschland berichteten in jüngerer Zeit Scheunert und Reschke und Sabalitschka und Michels über die Verwendung von Coniferennadelabsuden als Vitamin C - Träger.

Ich selbst stellte 1942 /43 einige Versuche über den Vitamin C Gehalt von Tannennadeln an.

Ich stellte damals Absude her ,die zwischen 1 und 6mg% C bei einem Trockengewicht von 0,25 bis 08 % hatten . Eingedickt schmeckte da Produkt sehr harzig und bitter. Es wurde daher damals von Coniferennadeln als Ausgangsmaterial Abstand genommen . Es dürfte immerhin aber nach diesen Vorversuchen möglich sein

Ludwig-Maximilians-Universität München LMU

Abschrift

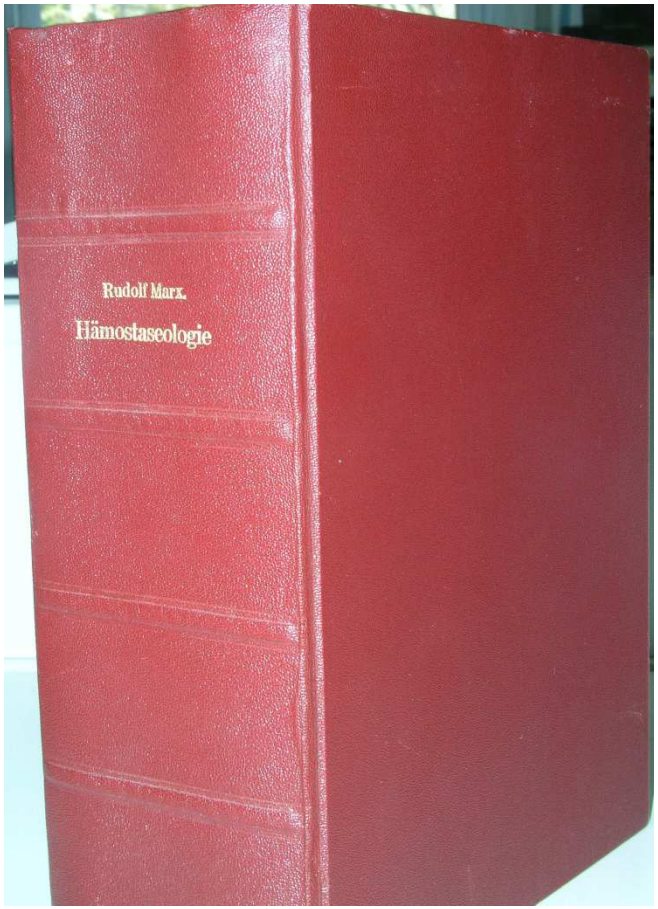
Pathologisches Institut
der Universität München
Dr. Marx

München, den 5.1.44
Thalkirchnerstr.36
Telefon Nr.52001

Sehr veehrter Herr Dr. Krause!

In den letzten Tagen befasste ich mich der Erprobung einer "Molkenhonigmischung" bzw. "Fruchtmolkenhonigmischung". Über Weihnachten laufende Versuche, die natürlich weiter geführt werden müßen (Bisher 3 Wochen Laufzeit) mit Molken-Konzentrat allein hatten mir gezeigt, daß Molken-Konzentrat stabilisiert, aber anscheinend nicht genug. Höherer Zuckerzusatz scheint daher aus geschmacklichen und Stabilisierungsgründen erwünscht. Mit Halb und Halb Zucker (Invertzucker): Molke und Synthetischem Vit.C bzw. 5% Petersilienpulver bekommt man ein nach allgemeiner Abteilungsansicht sehr wohlschmeckendes Produkt, das als Brotaufstrich, Jopaeis. usw. wohl geeignet sein könnte. Vielleicht könnte man noch einem möglichst billigen Zucker benützen, was wir uns noch überlegen müssten.
Besonders gut müßte ein Produkt mit Primelblütenzerstäubungspulver sein.
Ich werde auf meine bisherigen Molken-VitaminC Versuche noch im einzelnen zurückkommen. Ich möchte heirmit nur gebeten haben mir noch einmal Molkenkonzentrat zu liefern und gelegentlich eine Kostprbe der Mischung vornehmen zu wollen.

Habilitationsschrift Prof. Rudolf Marx, 1953



Beitrag zum Thema Hämostaseologie=Studien
in der Zeit von 1948 bis 1981
von R.Marx

I) Der Hämostaseologiebegriff - Definition einer interdisciplinären Wissenschaft.

Der terminus technicus Hämostaseologie wurde in der 1.Med.Univ.Klinik in München bei der Synopsis abgeschlossener und geplanter Untersuchungen von mir zuerst definiert und weiter angewendet und als Thema für meine Habilitationsschrift (1953) gewählt.
Als Hämostaseologie wurde " die Wissenschaft vom Stehen-und Stecken-bleiben des Blutes " bezeichnet. Später wurde der Defimition noch " im biopositiven und bionegativen Sinne " hinzugefügt.Das wissen-schaftliche Forschungsgebiet sollte alles umfassen, was mit der Blutgerinnung, der Fibrinolyse und der Retraktion , sowie den Thrombo-zyten zusammenhängt - quer durch die Einzeldisziplinen der Medizin - näherhin klinisch das Gebiet der Blutungskrankheiten und Blutungszu-ständen, das Gebiet der Thromboembolien und auch der Relationen der Stasis im engeren, hämodynamischen Sinne dazu und die Enzymalterationen dabei.
1953 wurde damit ein großes, für die Therapie der Haupttodesursachen in den civilisierten Ländern wichtiges Forschungsgebiet angesprochen.
Später wurde von Prof. Schröer (Physiolog. Institut Münster i. W.) und von v. Boroviczenys Geschichte der Hämatologie, sowie von Prof A.Vélez - Orozco (span. Hospital in Mexiko) und vom Redaktion-komitee der von mir 1980 angeregten Seminarzeitschrift Hämostaseologie zu dieser Begriffsbildung berichtet.

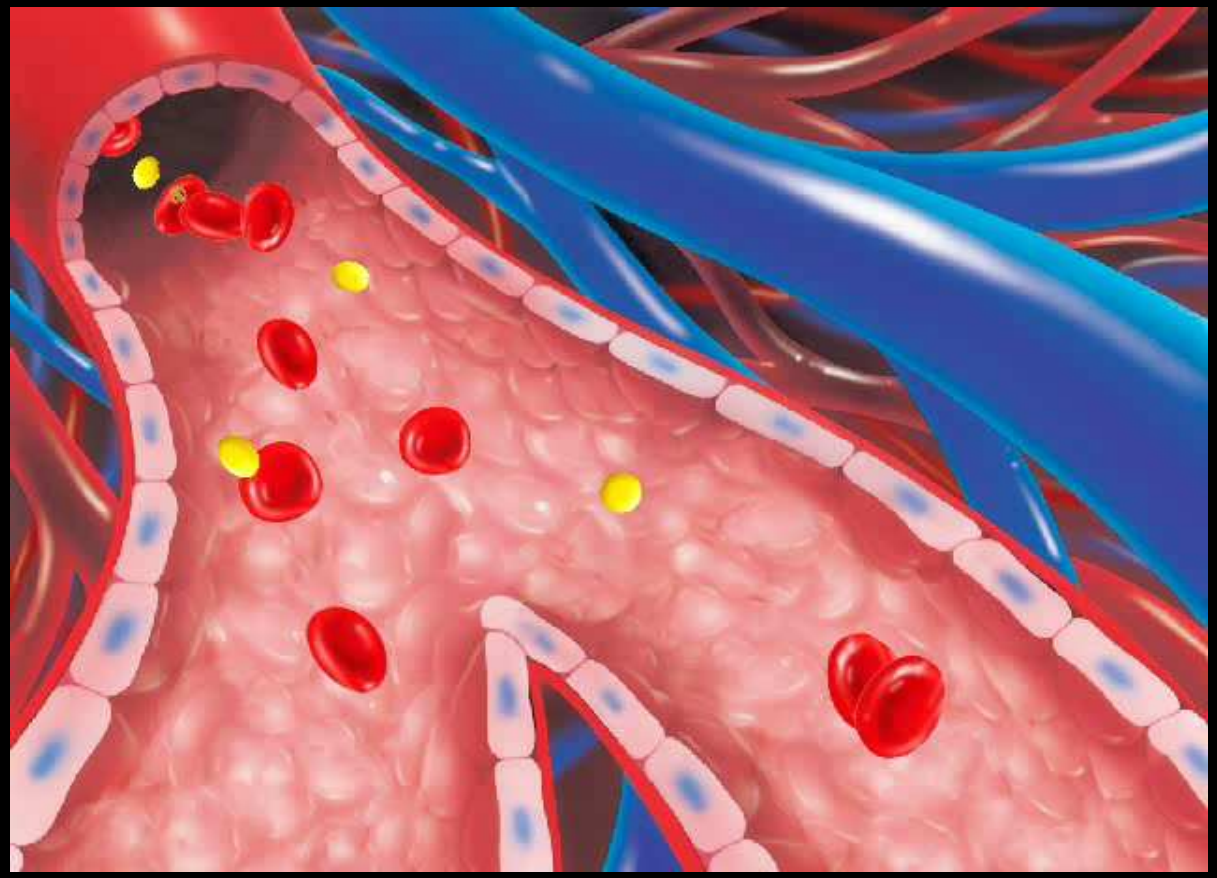
Hämostaseologie

Ludwig-Maximilians-Universität München

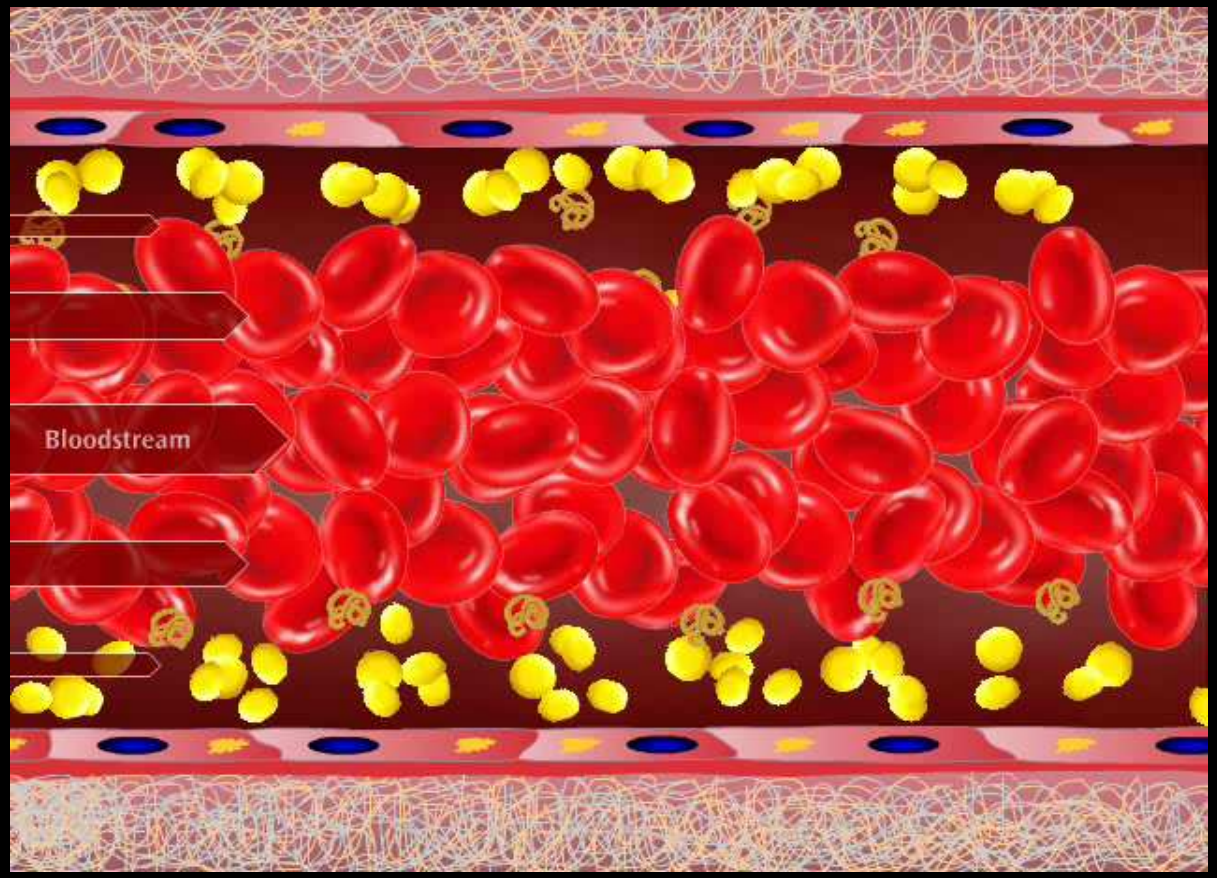
Die Hämostaseologie ist die Lehre von der Blutstillung, d.h. vom „Stehen und Steckenbleiben des Blutes“ (R. Marx)

Sie beruht auf komplexen Wechselwirkungen zwischen dem Gefäß, den Gerinnungsfaktoren (Enzyme aus dem Blut) und den Blutzellen (v.a. Thrombozyten).

VWF and Platelet Adhesion I



VWF and Platelet Adhesion II

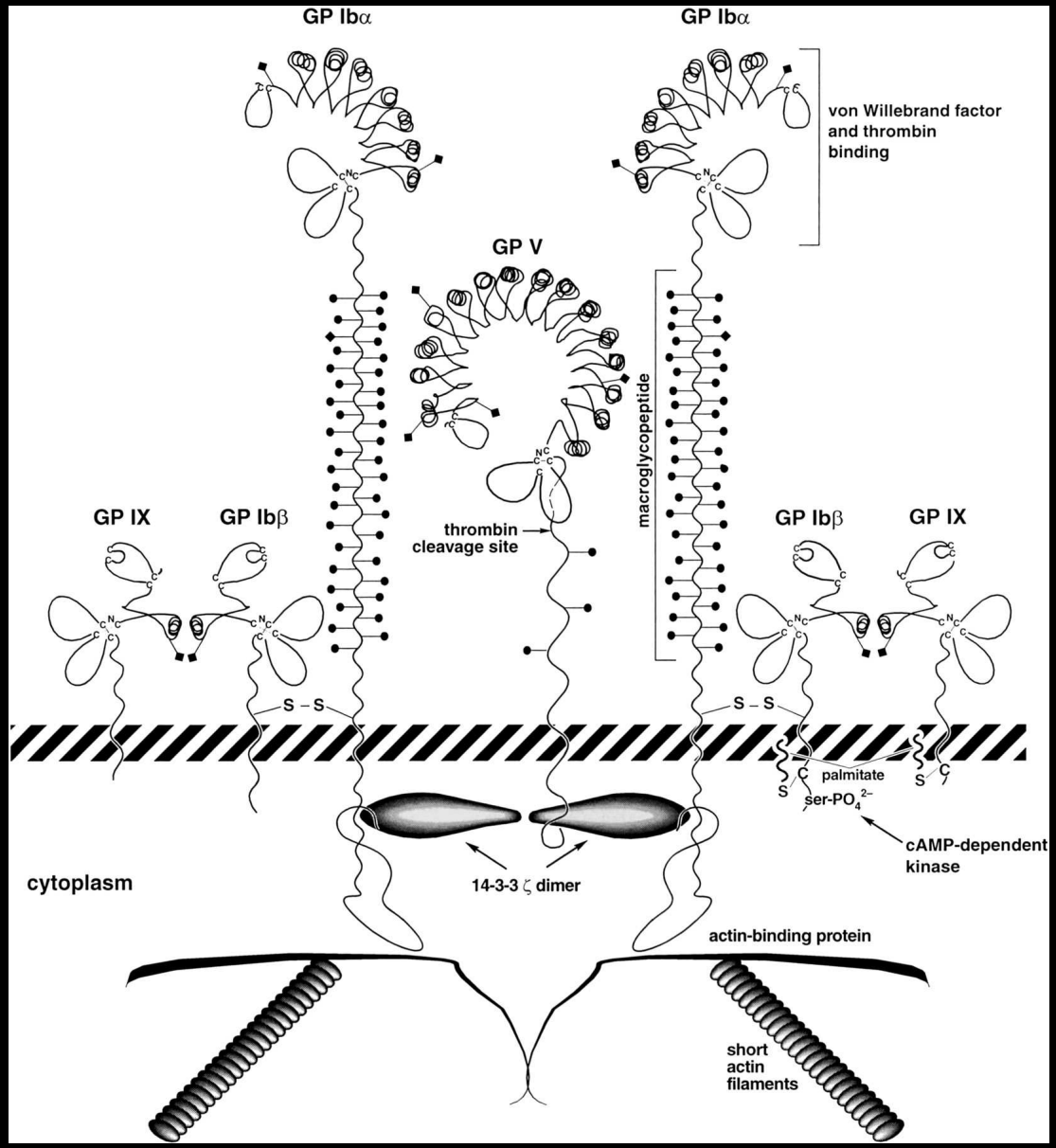


Von Willebrand Factor stretched under arterial shear stress

No shear **shear by AFM tip** **shear 35 dyn/cm² by rotating disc**

Siedlecki et al., Blood, 88, 1996: 2939-2950

Glycoprotein Ibα

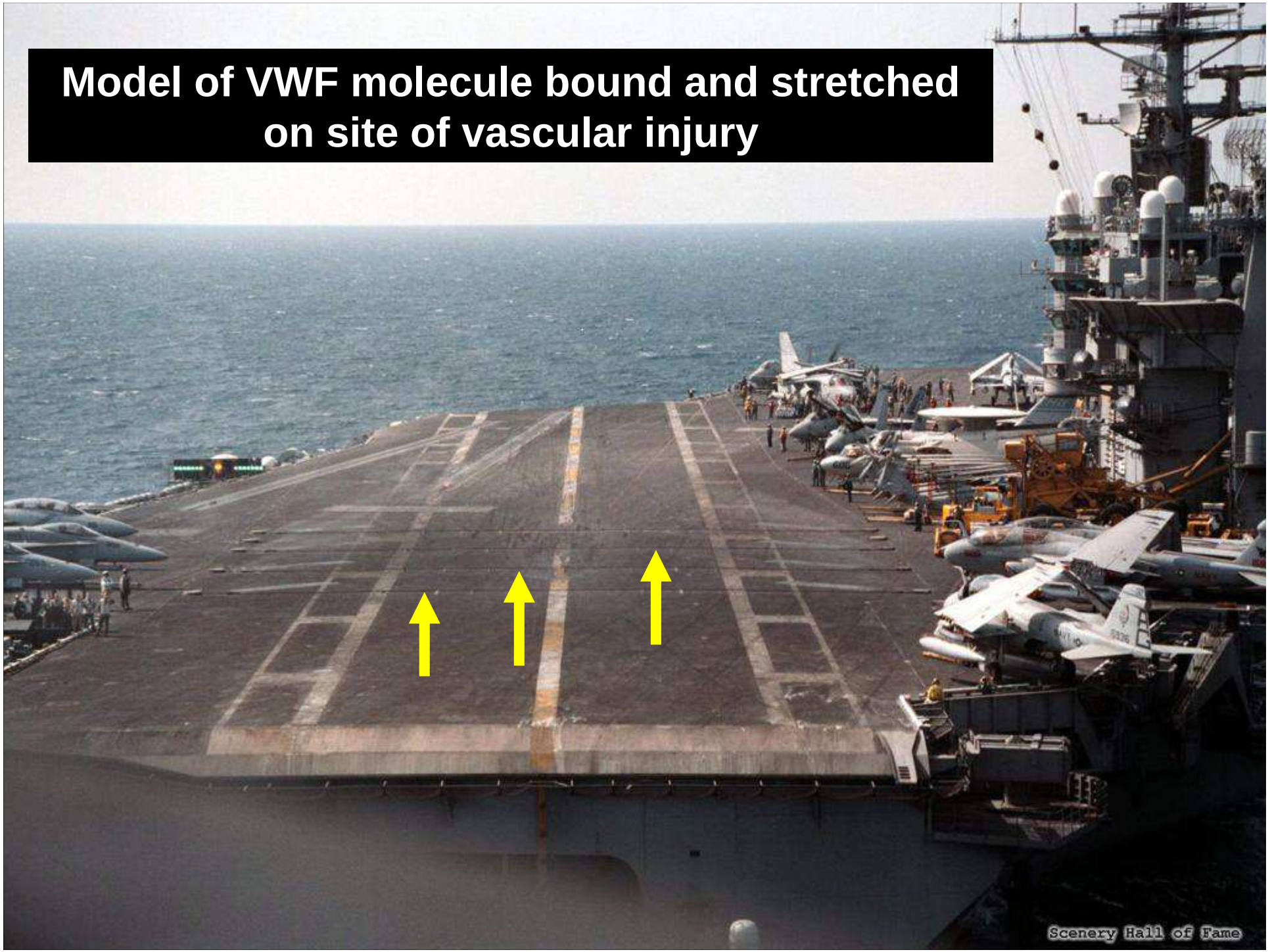


Cover Image: Blood, Vol. 91, 1998: pp. 4397-4418; by J.A. López et al.

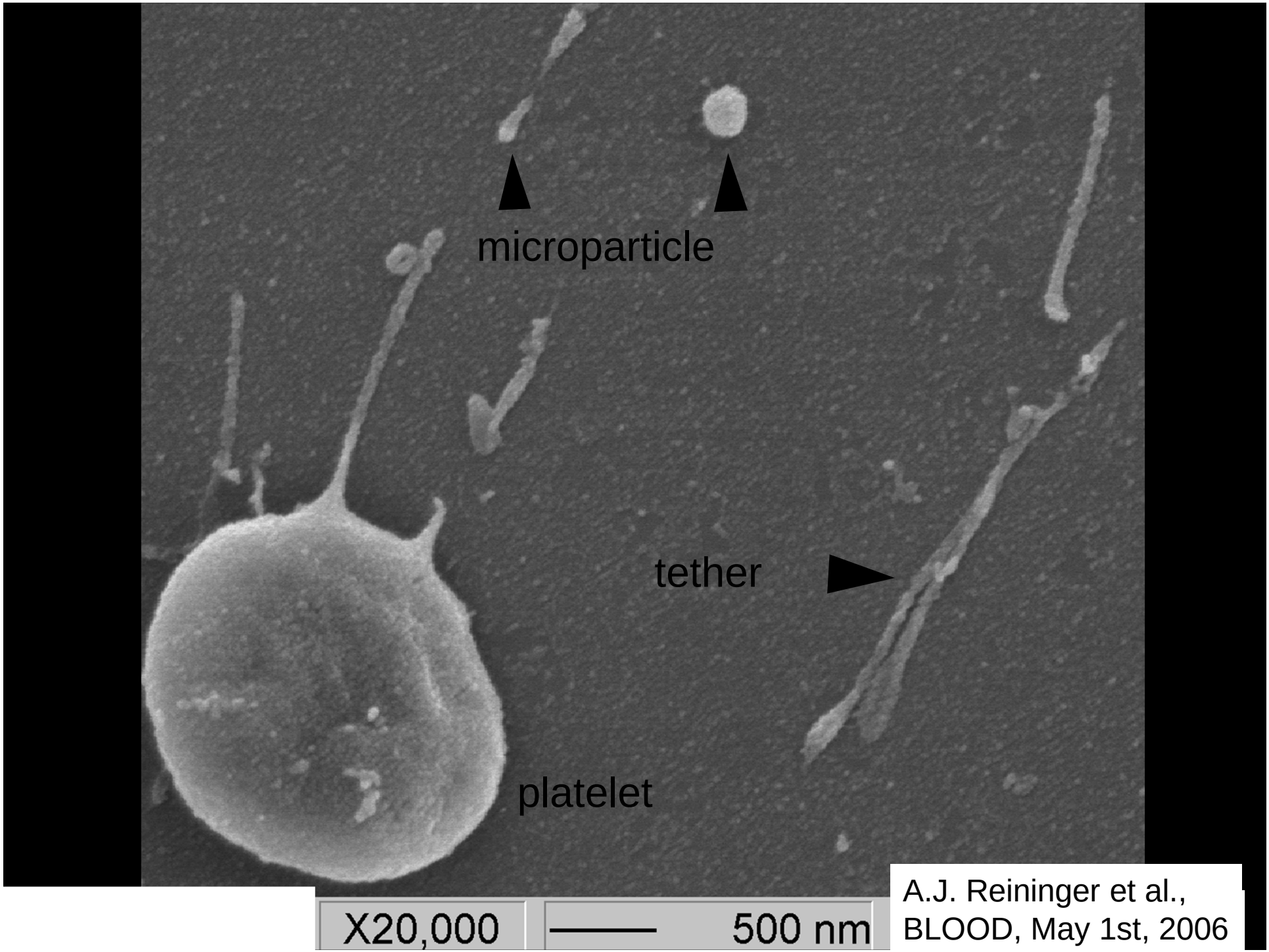
Model of platelet in arterial flow with GP Ib receptor protruding from its membrane

GP Ib receptor

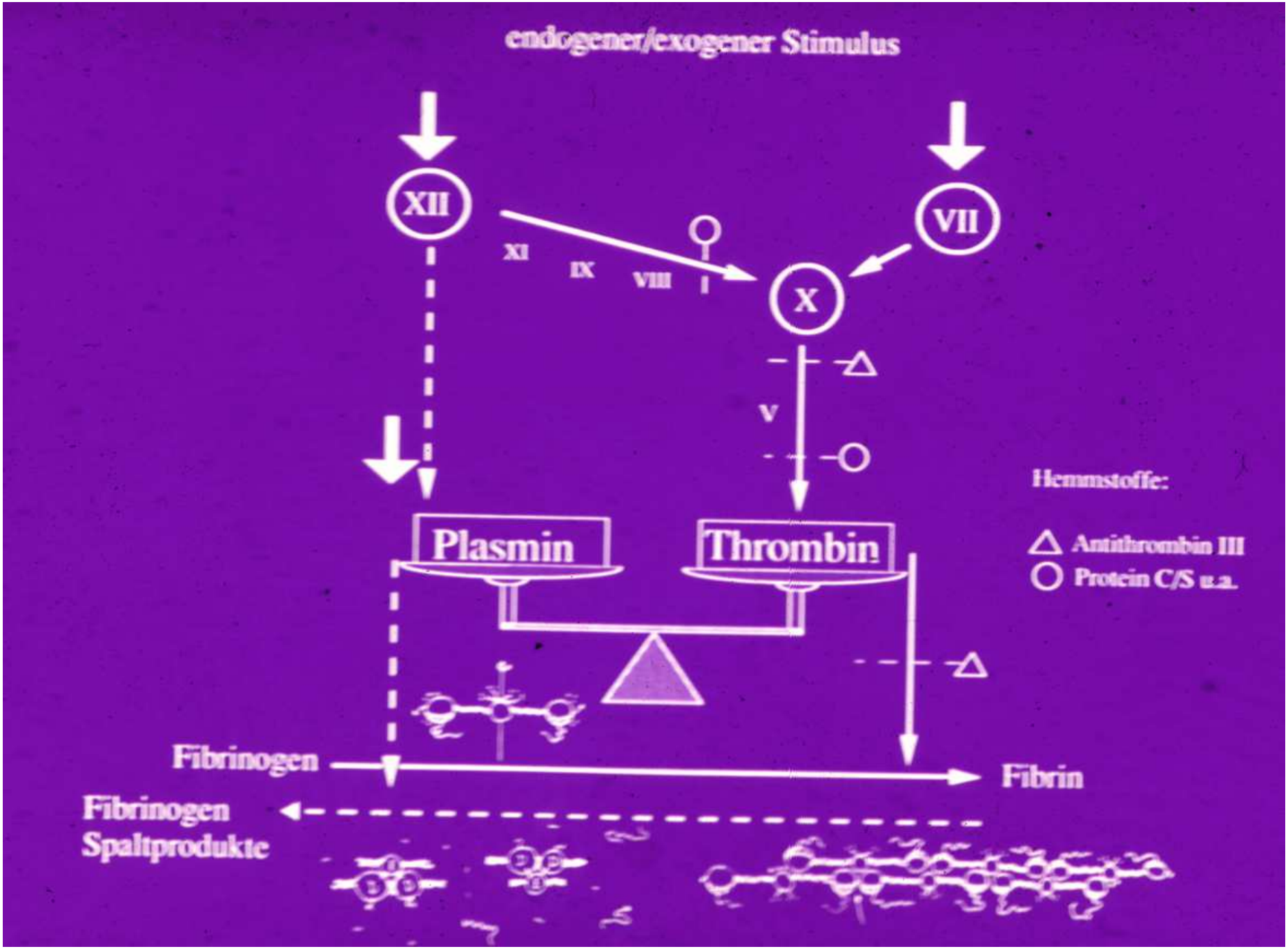
Model of VWF molecule bound and stretched on site of vascular injury



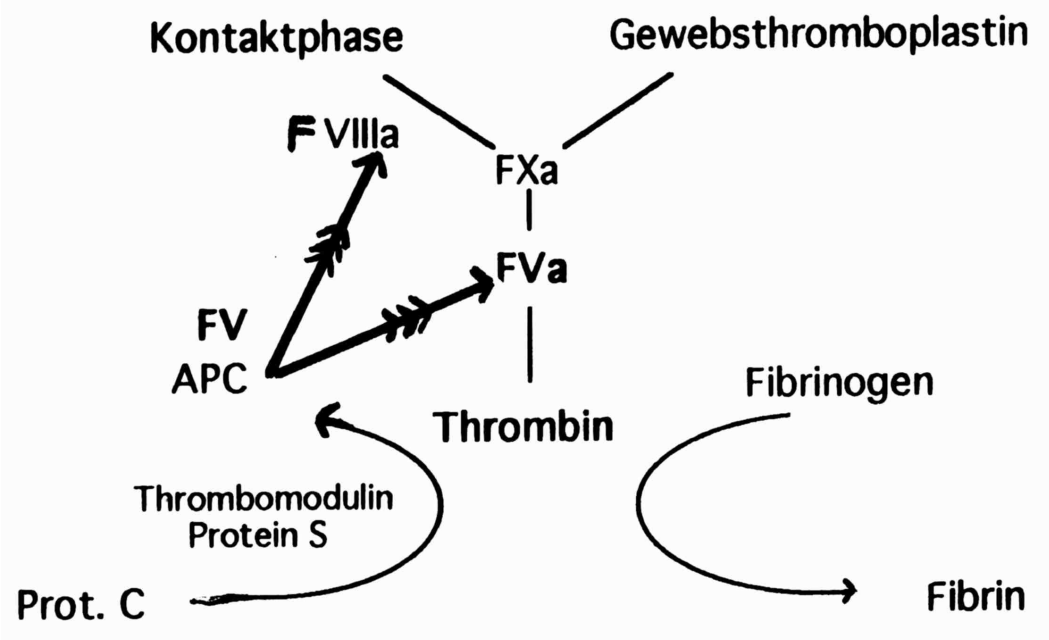
Model of interaction of platelet GP Ib receptor with stretched VWF molecule at site of vascular injury under fast moving flow

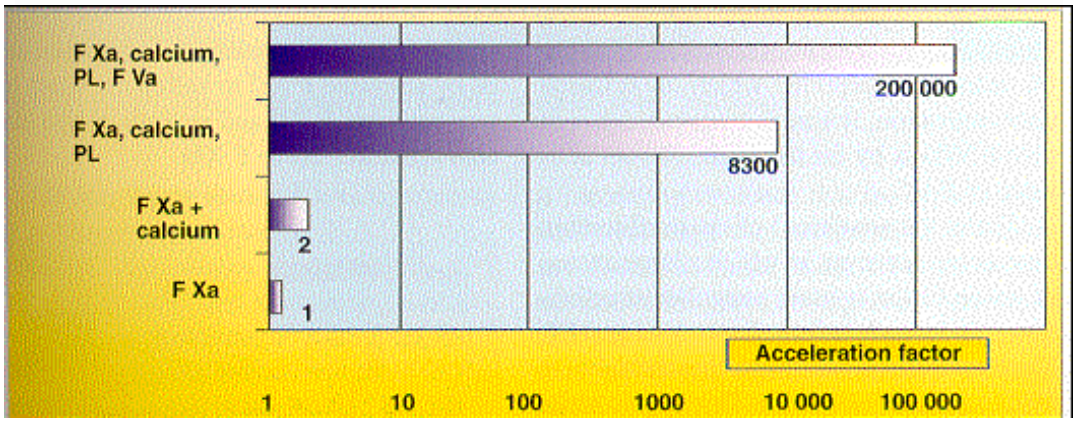


A.J. Reininger et al.,
BLOOD, May 1st, 2006


endogener/exogener Stimulus
XII
VII
XI
IX
VIII
I
X
V
Plasmin
Thrombin
Hemmstoffe:
Antithrombin III
Protein C/S u.a.
Fibrinogen
Fibrin
Fibrinogen
Spaltprodukte

Vereinfachtes Gerinnungssystem





Sonderdruck aus
„Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin", 110. Bd., 4. u. 5. Heft.
Springer-Verlag, Berlin W 9.

Aus dem Pathol. Institut der Universität MÜNCHEN

Über den Wirkungsmechanismus und die Verwendbarkeit einiger blutgerinnungshemmender organischer Substanzen.

Von

H. Dyckerhoff, R. Marx und **B. Ludwig.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Oktober 1941.)

Da die europäische Ernährungslage die möglichst restlose Erfassung all derjenigen hochwertigen Eiweißstoffe erfordert, die aus technischen Gründen bisher zu Verlust gegangen sind, hat man sich bemüht, auch die wertvollen Bluteiweißstoffe der Schlachttiere für die menschliche

Ziel war es, Rinderblut ungerinnbar und damit für die Lebensmittelindustrie verwertbar zu machen. Beschreibung der Äthylenbisiminodiessigsäure (EDTA) zur extravasalen Gerinnungshemmung. Grosse Enttäuschung seiner Thrombose-Prophylaxe Überlegungen da EDTA intravenös keine Wirksamkeit zeigte.

Sonderdruck aus
„Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin".
113. Band, 3. und 4. Heft, 1944, S. 291—331.

Springer-Verlag, Berlin W 9.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *M. Borst*] und dem Physiologisch-Chemischen Institut der Reichsuniversität Straßburg [Direktor: Prof. Dr. *H. Dyckerhoff*].)

Vergleichende Untersuchungen zur Biologie des konservierten Blutes.

Von

H. Dyckerhoff, R. Marx und H. Bayerle.

Mit 17 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Juli 1943.)

Die zunehmende Überzeugung vom Nutzen der Bluttransfusion, die technische Weiterentwicklung der Methode der indirekten Transfusion und der Wunsch für Klinik und Kriegsgebrauch stets griffbereites Transfusionsblut zu besitzen, stellten das Problem der Blutkonservierung in den Mittelpunkt des Interesses. Obwohl nun Blutkonserven im Felde — in größerem Umfang zuerst im Spanienkrieg — und auch im Krankenhausbetrieb[1] ihre ersten Bewährungsproben bestanden haben, ist das Suchen nach einer idealen Blutkonserve noch nicht zum Stillstand gekommen[2].

Sonderdruck aus
„Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin".
113. Band, 3. und 4. Heft, 1944, S. 291—331.

Springer-Verlag, Berlin W 9.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *M. Borst*] und dem Physiologisch-Chemischen Institut der Reichsuniversität Straßburg [Direktor: Prof. Dr. *H. Dyckerhoff*].)

Vergleichende Untersuchungen zur Biologie des konservierten Blutes.

Von

H. Dyckerhoff, R. Marx und H. Bayerle.

Mit 17 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Juli 1943.)

Die zunehmende Überzeugung vom Nutzen der Bluttransfusion, die technische Weiterentwicklung der Methode der indirekten Transfusion und der Wunsch für Klinik und Kriegsgebrauch stets griffbereites Transfusionsblut zu besitzen, stellten das Problem der Blutkonservierung in den Mittelpunkt des Interesses. Obwohl nun Blutkonserven im Felde — in größerem Umfang zuerst im Spanienkrieg — und auch im Krankenhausbetrieb[1] ihre ersten Bewährungsproben bestanden haben, ist das Suchen nach einer idealen Blutkonserve noch nicht zum Stillstand gekommen[2].

„Trotz dieser prinzipiellen Einsicht ist noch viel praktische Arbeit zu leisten, denn weder die Übertragungstechnik noch die Art der Behandlung des Blutes sind zu einheitlicher und allgemein anerkannter Form gereift. Das Problem, wie die Gerinnungsbildung des Blutes am besten und sichersten zu vermeiden ist, steht heute im Mittelpunkt."

Da die Gerinnungshemmung so entscheidend ist, testet Marx die wichtigsten Substanzen am Kaninchen- und Menschenblut. Gerinnungshemmer, geordnet nach der von Marx geprüften Gerinnungskraft: Liquemin Roche, Heparin 318 Roche, Vetren Promonta, Neodymacetat, Na-citrat neutrale tribas und Na-thiosulfat.

Agenda

- Blutgerinnung – Blutstillung – Hämostaseologie
- Grundlagen der Hämostaseologie
- **Lebenserwartung bei Hämophilie**
- Entwicklung und erste Anwendung von Medikamenten
- Coumarine / Dicumarol (Markumar),
  Aktivierte Faktorenpräparate, ACC 76 (FEIBA)
- Thrombocid /SP 54, Antithrombin III, Protein C
- Gründer von Gesellschaften DAB / GTH, DHG, DTG
- Organisator von Symposien
- Patienten – Arzt - Beziehung

Sonderdruck aus
„Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin".
113. Band, 3. und 4. Heft, 1944, S. 462—475.

Springer-Verlag, Berlin W 9.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. *M. Borst*] und dem Physiologisch-Chemischen Institut der Reichsuniversität Straßburg [Direktor: Prof. Dr. *H. Dyckerhoff*].)

Zur Kenntnis der Hämophilie.

Von
R. Marx und **H. Dyckerhoff.**

(Eingegangen am 19. August 1943.)

Die Schwierigkeiten der Aufklärung der Ursachen der hämophilen Blutgerinnungsstörung und hämorrhagischen Diathese sind groß. Trotzdem hat die Bemühung zahlreicher Autoren um die Erhellung dieses Problems zu einer Reihe gesicherter Befunde geführt und die Fortschritte

Drei **V** der Hämophilie (R. Marx 1953):
Verbluten, **V**erkrüppeln, **V**erarmen

Sonderabdruck aus
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin
60. Kongreß 1954
Verlag von J. F. Bergmann in München

CLXXXIX.

Aus der I. Medizinischen Universitätklinik München
(Direktor: Prof. Dr. K. Bingold).

Über das relativ häufige Vorkommen von konstitutioneller Thrombopathie v. Willebrand-Jürgens in München und Umgebung.

Von

R. Marx.

Ebenso wie wohl die Mehrzahl von Ihnen hielt ich bis vor wenigen Jahren die erbliche bzw. konstitutionelle Thrombopathie v. Willebrand-Jürgens bzw. die „Pseudohämophilie" für eine in unseren Breiten sehr seltene hämorrhagische Diathese.

Als ich aber vor 4 Jahren bei systematischer Untersuchung der Familie einer auffälligen Bluterin auf eine Thrombopathiesippe gestoßen war, widmete ich dieser dominanten Blutungsdiathese besondere Aufmerksamkeit und konnte durch freundliche Unterstützung einiger

Häufigste angeborene Blutungsneigung.

LMU
Ludwig-Maximilians-Universität München

Lebenserwartung

Auszug aus (1849)

Beitschrift

des

Deutschen

CHIRURGEN-VEREINS

für

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE,

unter Mitwirkung

der

Vereins-Mitglieder

herausgegeben

von

Dr. A. W. VARGES,

Dr. d. Medicin, Chirurgie u. Geburtshülfe, Königl. Preuss. Medicinal-Assessor, Chirurg I. Cl., prakt. Arzt, Operateur u. Accoucheur, zweiter Hebammen-Lehrer a. d. Königl. Pr. Hebammen-Lehr-Institut, Assistenz-Arzt am Gebärhause u. Repetent a. d. med. chir. Lehranstalt zu Magdeburg, z. Z. Vorstand des Deutschen Chirurgen-Vereins.

Semper prorsum!

Dritter Band.

KÖNIGL. UNIVERSITÄTS-BIBLIOTHEK BONN

1889/96

1503.

Paris, *A. Franck.*

Leyden, *E. J. Brill.*

Magdeburg, 1849.
Verlag von Emil Baensch.

Hamburg, *G. W. Niemeyer.*

Wien, *Gerold u. Sohn.*

Upsala, *L. W. Lundequist.*

18. 8380

Prognose.

Die Prognose ist stets eine ungünstige. So lange das Wesen und die Ursachen der Krankheit nicht genauer als jetzt erkannt sind; so lange wir ferner die Mittel nicht kennen, die ohne Schwächung des natürlichen Tonus die Vitalität des Blutes herabstimmen: so lange wird auch die Heilung etwas Precaires bleiben. Die bisherigen Erfahrungen haben gelehrt, dass Bluter selten ein hohes Alter erreichen. Die beiden ältesten Bluter sind von Grandidier und Steinmetz aufgeführt; beide hatten das 70ste Jahr erreicht. Grandidier giebt das Sterblichkeitsverhältniss folgender Maassen an. Es starben von 52 Blutern

zwischen 50 u. 20 Jahren	—	3.
zwischen 20 u. 7 Jahren	—	10.
zwischen 7 u. 1 Jahre	—	34.
im ersten Lebensjahre	—	5.
Summa		52.

Die gefährlichste Periode scheint demnach die zwischen dem 7ten und 1sten Lebensjahre zu sein.

Noch vor 50 Jahren wurde nur ein kleiner Prozentsatz der Bluter älter als 40 Jahre

Tab. 2. Zur Prognose der *Lebensdauer* von Hämophilen (verschiedenen Schweregrades)

Zeitpunkt	Autor	Prozentsatz der 40 und mehr Jahre alten Personen (abgerundet)
1937	Birch (zit. nach Hecht) (schwere Hämophilie allein ?)	7%
1961	Deutsch	
	a) schwere Fälle (42)	9%
	b) mittlere und milde Fälle (60)	16%
1965	Ahlberg	
	Schwere, mittlere und milde Fälle zusammen (soweit vom Autor selbst untersucht) (157)	18%
1968	Marx	
	a) schwere Fälle (92) – (1961–1968)	10%
	b) mittlere und milde Fälle (68) (1961–1968)	16%
	Deutsch – Ahlberg – Marx zusammen – alle Hämophilie-Typen – (419 casus)	13%
	Bayer. Bevölkerung zwischen 1961 und 1966 (Bayer. Stat. Landesamt)	36–38%

Marx, Prognose der Hämophilien und soziale Probleme, 1968

HAEMOSTASIS AND HAEMOPHILIA

60 YEARS ANNIVERSARY

1938 K. BRINKHOUS: FACTOR VIII
1952 R. BIGGS: HAEMOPHILIA B / CHRISTMAS DISEASE

R. MARX: ACC 76 1.COUMARINANTIDOT
(PROTHROMBINCONCENTRAT)
TO TREAT **COUMARINBLEEDINGS** !

1953 NOBELPRICE: CITRIC ACID CYCLE / COENZYME A
LITERATURE : WINSTON CHURCHILL

1954 FIRST FACTOR VIII- CONCENTRATE /CRYOPRECIPITAT
1958 I.M. NILSSON: PROPYLACTIC TREATMENT

EARLY 1950: FOUNDATION OF NATIONAL SOCIETIES OF HAEMOPHILIA – UK, CANADA, GERMANY A.O.

1952: Developement and first use of activated prothrombincomplex-preparation (Dicoumarinantidot)

Wichtige durch R. Marx
erhobene Befunde auf dem Gebiet der Hämostaseologie:

1)Entdeckung der Wirkung des Bienengiftes auf die Blutgerinnung 1942

2)Erste Anwendung von Aethylenbisiminodiessigsäure auf die Blutkonservierung . 1941

3)Nachweis der Verkleinerung des Prothrombinmoleküls bei der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin 1942/43

4)Einführung des Terminus "Heparinoid " und des ersten praktisch -klinisch brauchbaren Heparinoids "Thrombocid " . (Terminus von Marx) 1948

5)Einführung des 1. Dicumarinantidots "Acc 76 " . 1952

6)Beobachtung der Stabilisierungswirkung von Antihistamnica und Antiproteolytika 1960 auf Thrombinpräparate. 1952

7)Steigerung der Thrombinwirkung im Blutmilieu durch Akridinverbindungen (Akrithrombin) 1950

8)Einführung des Begriffes "Hämostaseologie ". 1953

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung

Zweck des Vereines

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung ist eine gemeinnützige Arbeitsgemeinschaft von Spezialisten, die auf dem Gebiet der Blutgerinnung tätig sind. Sie bezweckt eine Vertiefung der Forschung auf dem Gebiet der Blutgerinnung durch Austausch von Forschungsergebnissen und durch Pflege eines persönlichen Kontaktes ihrer Mitglieder in Form von Kolloquien (Symposien).

Gründung der DAB 1956

Niederschrift über die Bestellung des Vorstandes
der Deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG)

Am 30. November 1956 fand in der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg die Gründungsversammlung der Deutschen Hämophiliegesellschaft statt.

Als Vorstandsmitglieder wurden bestellt:

Senatspräsident Dr. jur., Dr. med. h. c. Hermann Miesbach, München 8, Äußere Prinzregentenstraße 67

Rechtsanwalt Heinz Wollmeringer, München 13, Friedrichstraße 2

Privatdozent Dr. med. H. Hartert, Oberarzt, Heidelberg

Professor Dr. med. J. Jürgens, Frankfurt a. M.

Privatdozent Dr. med. R. Marx, Oberarzt, München 23, Osterwaldstraße 16

Heidelberg, den 30. 11. 1956

§ 10

Als Zusatzorganisation zur DAB gründen Laien und die Mitglieder der DAB **die Deutsche Hämophiliegesellschaft,** durch die die Ziele der DAB unterstützt werden sollen.

Im einzelnen bezweckt diese Gesellschaft **(DHG):**

1. Optimale Kommunikation des Spezialschrifttums über Blutungskrankheiten: Förderung von Einzeldarstellungen, Monographien, Zusammenstellungen ad usum medicorum unter Voraussetzung der Zustimmung der DAB.
2. Förderung der sozialen Eingliederung der betroffenen Personen, vorwiegend durch gegenseitige Hilfeleistung.
3. Zugänglichmachung von Spezialtherapeutika, soweit solche entwickelt worden sind bzw. werden können, in besonders schweren Fällen nach Maßgabe der vorhandenen Mittel. Hilfe auch eventuell an Patienten im deutschsprachigen Gebiet außerhalb der Bundesrepublik.
4. Persönliche Spezialberatung der Patienten und ihrer Angehörigen im engen Kontakt mit Augenärzten, Orthopäden, Chirurgen und Frauenärzten in Spezial-laboratorien bzw. Hämorrhagiker-Ambulanzen.
5. Kontak mit Dienststellen des Staates und der großen Organisationen mit dem Hinweis auf die dringende Notwendigkeit der Entwicklung einer optimalen Therapie von Blutungskrankheiten, mit denen im Atomzeitalter bei Katastrophen-fällen in höherem Umfange gerechnet werden muß und von denen ein Anteil bei entsprechender Entwicklung der Therapie gerettet werden kann. Diesbe-zügliche Zusammenarbeit mit Organisationen des Luftschutzes der Zivilbe-völkerung.
6. Aufnahme des Kontaktes mit Wehrmachtsdienststellen zur Erarbeitung von Richtlinien über Wehrdienstbefreiung bei besonderen Blutungsleiden nach dem Stande des derzeitigen Wissens. Anerkennung von Speziallaboratorien mit Begutachtungsrecht im Kontakt mit der DAB.
7. Die DHG will sich bemühen bzw. durch ihre juristischen Vertreter dafür ein-treten, daß Patienten mit Blutungsleiden ähnlich den Diabetikern (für die dies bereits rechtlich erkämpft ist) für ihre Mehraufwendungen steuerlich gerechter als bisher behandelt werden.
8. Förderung der Spezialforschung in jeder Hinsicht durch Verbreitung der Ein-sicht in Notwendigkeit der Aufklärung der Art der Blutungseinzelleiden und durch Bereitstellung von Spenden nach Maßgabe der Möglichkeiten für die Weiterforschung. Solche Forschungsbeihilfen sollen direkt an ein Konto der DAB gegeben werden können oder themagebunden an ein Einzellaboratorium der DAB bzw. einen Einzelforscher.

- Förderung der sozialen Eingliederung
- Zugang zu Spezialtherapeutika
- Pers. Spezialberatung der Patienten (CCC)
- Richtlinien
- Finanzierung der Behandlung
- Förderung der Spezialforschung

HÄMOPHILIE-BLÄTTER

MITTEILUNGEN DER DEUTSCHEN HÄMOPHILIEGESELLSCHAFT 1967

BRENNENDE PROBLEME UND NAHZIELE DER DEUTSCHEN HÄMOPHILIEGESELLSCHAFT

von Prof. R. Marx, München

Meine sehr verehrten Damen und Herren!

Wer hier im Saale liebt nicht das Leben? Die Frühlingssonne, eine blühende Sommerwiese, ein Rosenbeet, ein Shakespeare-Stück oder eine Symphonie von Bruckner? Wer möchte verzichten auf einen Wein, sagen wir aus der Pfalz, oder auf ein bayerisches Bier? Wer aber das Leben liebt, wird es auch seinem von der Natur benachteiligten Bruder gönnen, wird ihm helfen wollen "damit es ihm wohl ergehe und er lange lebe auf Erden". Dabei ist "ihm" doppeldeutig gemeint.

Zu denen, welchen wir in dem derzeitigen Stadium der Entwicklung der Medizin vielfältig helfen können, gehören die "Bluter".

Marx 1967 2

Warum ist es nun so schwer, optimale Konzentrate an Gerinnungsfaktor VIII zu produzieren und in ausreichender Menge auf den Markt zu bringen?

1. Wegen der großen Empfindlichkeit des Proteins Faktor VIII, die seine präparative Reinigung bisher so sehr erschwert hat. Das antihämophile Globulin ist gewissermaßen "ein dünnwandiges, fein geschliffenes Glas unter lauter Zinnkrügen" (wobei unter Zinnkrügen die stabileren anderen Bluteiweißkörper zu verstehen sind).

2. Wegen dem relativ variablen Gehalt des normalen Menschenblutes an Faktor VIII. Normalmenschen haben zwischen 50 % und 150 % an Faktor VIII im Blut und gegenüber Tierblut, z.B. Schweine- oder Rinderblut, überhaupt einen relativ sehr niedrigen Faktor VIII-Titer, etwa 1/10 bis 1/20 des Titers von Schweineblut.

3. Wegen der geringen Lebensdauer des antihämophilen Globulins im menschlichen Organismus, die sich in einer geringen Halbwertszeit von 4 - 12 Stunden ausdrückt. Diese geringe Lebensdauer des Proteins "antihämophiles Globulin" in der Blutbahn erschwert die Aufrechterhaltung eines höheren Titers an Faktor VIII sehr und erfordert bei Verwendung von Human-Faktor-VIII-Präparaten eine täglich mehrfache Nachinjektion, um einen bestimmten Blutspiegel an Faktor VIII aufrechterhalten zu können.

HÄMOPHILIE-BLÄTTER

MITTEILUNGEN DER DEUTSCHEN HÄMOPHILIEGESELLSCHAFT 1967

Nach den Nahzielen noch einige Worte zu den Fernzielen. Die zunächst nur in den großen Umrissen zu erfassenden Fernziele können nur mit hohem Einsatz von vielen Wissenschaftlern allenfalls in jahrelanger Arbeit erreicht werden. Vielleicht ist es trotzdem gut, sie einmal zu formulieren:

1. Die Reindarstellung der Einzelfaktoren, deren Fehlen Coagulations- und Hämostase-Defekte bewirkt in einer Weise, daß eine Sequenzanalyse, eine immunologische und vielleicht sogar chemische Bestimmung möglich wird.

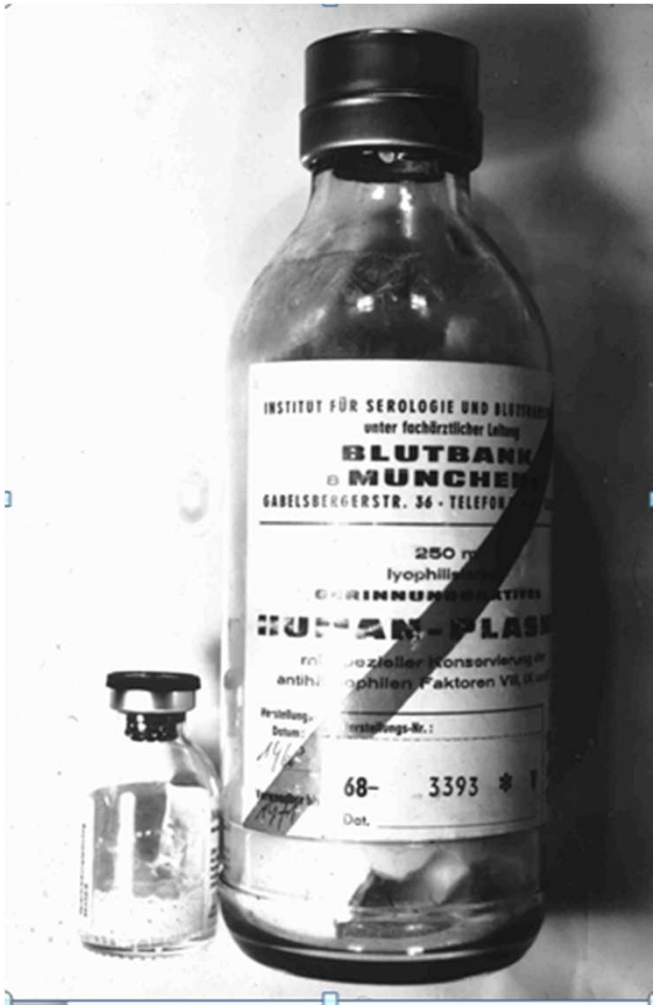
2. Die Synthese der Moleküle der Einzelfaktoren (analog dem allerdings viel kleineren Molekül Insulin).

3. Die Aufklärung der chemischen Wirkung der Reinfaktoren im Molekularbereich ("Molekularbiologie der Coagulationsfaktoren").

4. Systematisches Suchen nach chemischen Substituten der Reinfaktoren.

5. Systematische Suche nach peroral wirksamen und verträglichen chemischen Substituten der Reinfaktoren.

Fortschritte der Hämophiliietherapie 1953 - 2005



Industrielle Herstellung von Faktorenkonzentraten

Prophylaktische Therapie von Faktorkonzentraten bei Kindern und Jugendlichen

Entwicklung rekombinanter Faktoren-konzentrate

- **Behandlung und Vermeidung von Blutungen**
- **Vermeidung von Infektionen (HBV, HCV, HIV)**
- **Weniger Behinderungen, Langzeitkomplikationen**
- **Steigerung der Lebensqualität**
- **Soziale Integration**

Frühe Hämophilie-Therapie

- **1840: Vollblut**
- **1934:** Russell's **Schlangengift** wird als "Stypen" für die lokale Behandlung der Hämophilie A eingesetzt
- **1936:** Zur Behandlung wird **Plasma** statt Vollblut eingesetzt
- **1939: Faktor VIII** wird von Kenneth Brinkhous entdeckt
- **1946:** Cohn und **Quick** finden eine Plasmafraktion, die die Gerinnungszeit verkürzt
- **1955: Erste Faktor VIII Präparate** werden entwickelt
- **1958:** Inga Marie Nilsson beginnt in Schweden die **Dauerbehandlung**
- **1964:Cohnfraktion I, Kryopräzipitate** (Judith Pool, Hans Egli)

Substitutionstherapie der Hämophilie A, D. Voss , Uni-Marburg

Tab. 1.

AHG-Präparation		Menge	Faktor-VIII-Aktivität	Preis[1])
AHG Behring-Werke		20 ml	43%–54%	162,50
Humanfraktion I n. Cohn DRK Baden-Baden		150 ml	41%–84%	74,—
Plasmafraktion I n. Cohn Physiol. Inst. Bonn		150 ml	62%–65%	85,95
Antihämophiles Plasma Molter		100 ml	44%–61%	77,75–81,70
Plasmafraktion I n. Cohn Molter		50 ml	72%–~180%	71,65–75,60
AHG Molter		30 ml	50%	187,35
menselijk fibrinogen Holländ. Rotes Kreuz		400 ml	80%–> 100% (~290%[2])	239,30–277,20
Bovines AHG Behring-Werke	Nr. 4a Nr. 6b	10 ml 10 ml	54% (–220%[2]) 54% (–122%[2])	
Porcines AHG Behring-Werke	Nr. 4a Nr. 8a	10 ml 10 ml	58% (–200%[2]) 70% (–170%[2])	
Bovines AHG Maws		50 ml	41% (–136%[3])	73,—
Porcines AHG Maws		50 ml	49% (–124%[3])	73,—

[1]) Klinikbezugspreis
[2]) Aktivitätsanstieg bei Verdünnung 1:5
[3]) Aktivitätsanstieg bei Verdünnung 1:4

XI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung „Hämophilie“ 24./25. Mai 1968

Substitutionstherapie der Hämophilie A, D. Voss

58 Voss, Substitutionstherapie der Hämophilie A

Tab. 2.

AHG-Präparation	Menge	Faktor-VIII-Aktivität	Faktor-VIII-Aktivität i	
			vor Infusion	nach In
AHG Behring-Werke	40 ml	54%	<1%	1,7%
Humanfraktion I n. Cohn DRK Baden-Baden	150 ml	84%	<1%	2,7%
Plasmafraktion I n. Cohn Physiol. Inst. Bonn	150 ml	65%	3,3%	9%
Antihämophiles Plasma Molter	200 ml	61%	<1%	1,5%
Plasmafraktion I n. Cohn Molter	100 ml	> 100% (~180%)	1,9%	7,8%
AHG Molter	60 ml	50,5%	<1%	4,1%

XI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung „Hämophilie“ 24./25. Mai 1968

Free Communication 18 Proc. XIth Cong. W.F.H., 1976, p. 253-255

Orthopaedic Surgery in Haemophilia A and B

A. AHLBERG, I-M. NILSSON, U. HEDNER and A. LARSSON

The International Haemophilia Training Center of Malmö General Hospital

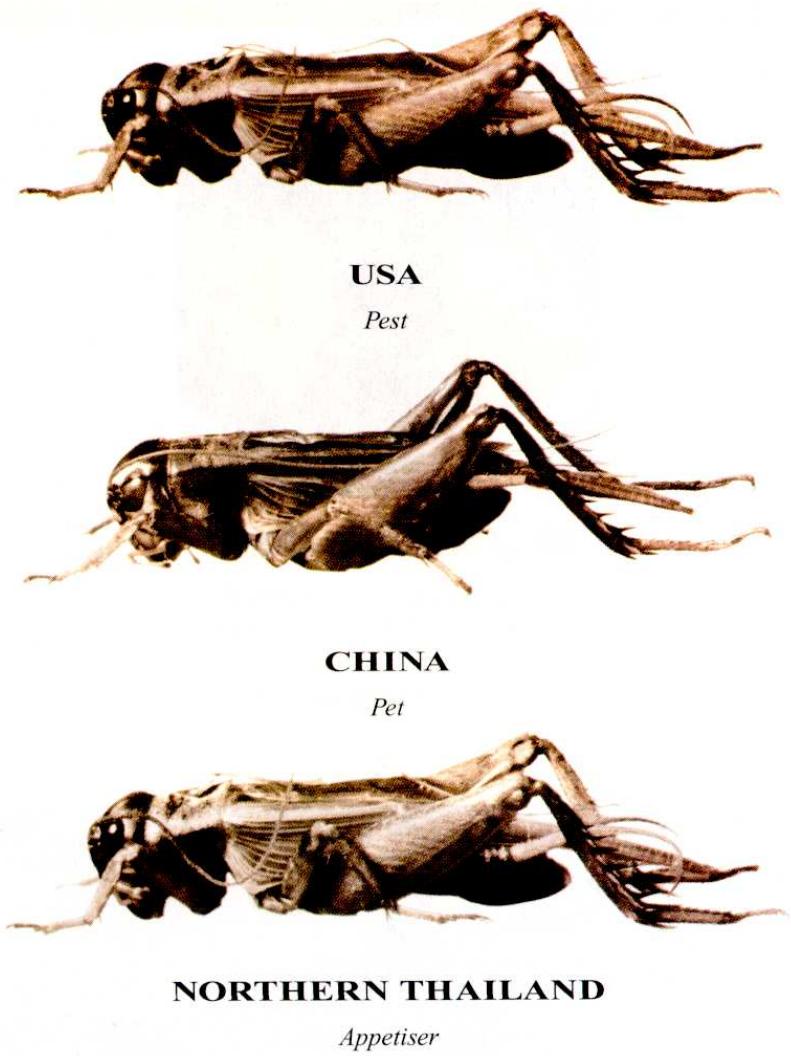
No cases of hepatitis or thrombosis were diagnosed.

Conclusions

Is the substitution therapy given sufficient? Is it unnecessarily high, which is important to know, because the amount available is limited and there are risks for side effects even if they are small? With the principles used in this material elective orthopaedic surgery may be performed in severe haemophilia A and B and also in cases with circulating anticoagulants without a significantly increased intra- or postoperative risk. The few cases of local haematomata indicate, however, that the therapy given has not been unnecessarily high. Especially it seems important to continue the therapy over the period of joint mobilisation.

LMU Ludwig-Maximilians-Universität München

Optimal use of Blood and blood products depends on perspectives.



Never underestimate the importance of local knowledge.

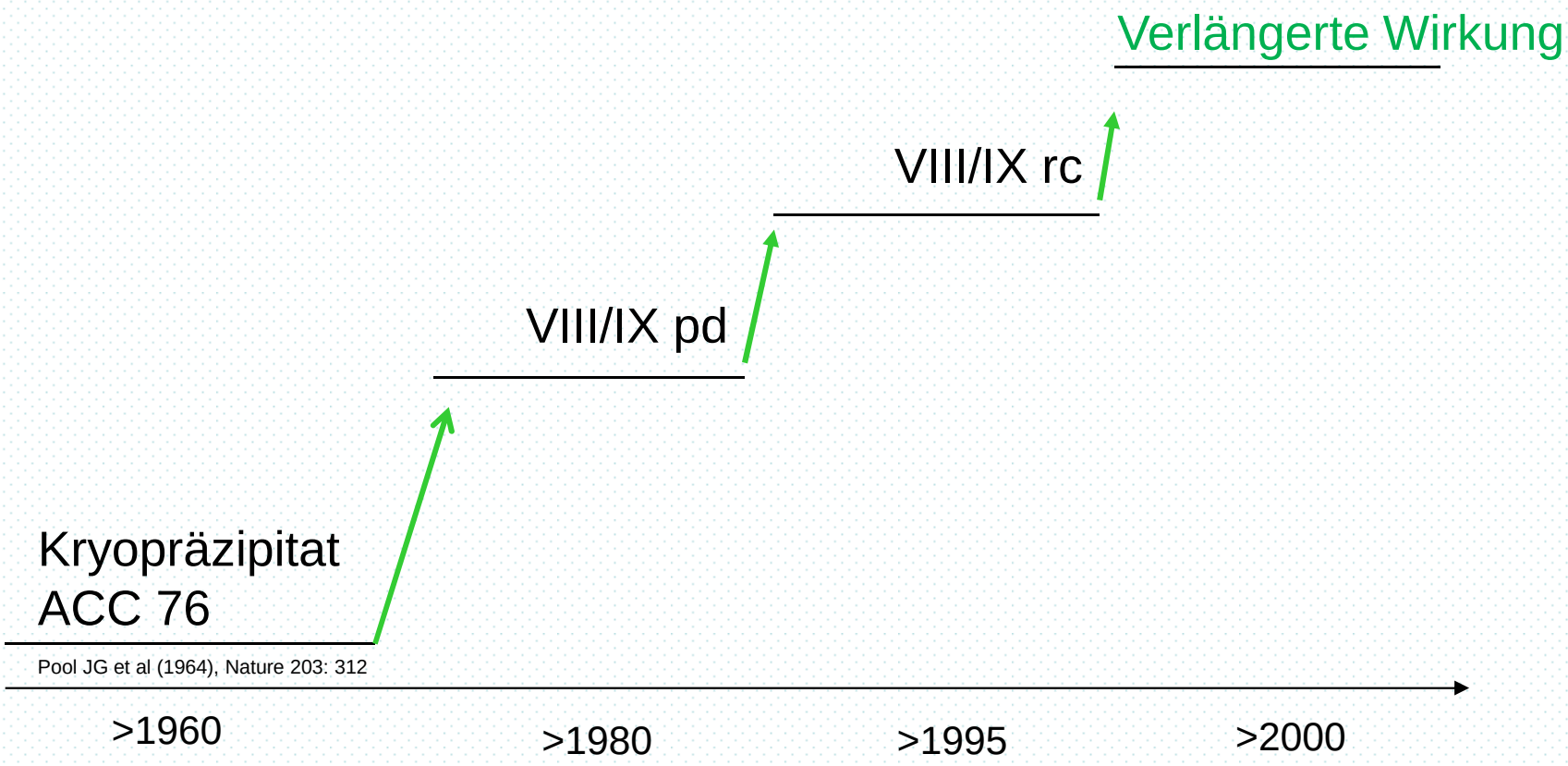
To truly understand a country and its culture, you have to be part of it.

It's their insight that allows us to recognise financial opportunities invisible to outsiders.

Aus Newsweek Oktober 2002: Werbung der

HSBC
The world's local bank

Innovationen in der Behandlung von Hämophiliepatienten



AIDS: CDC: MMWR 16.Juli 1982

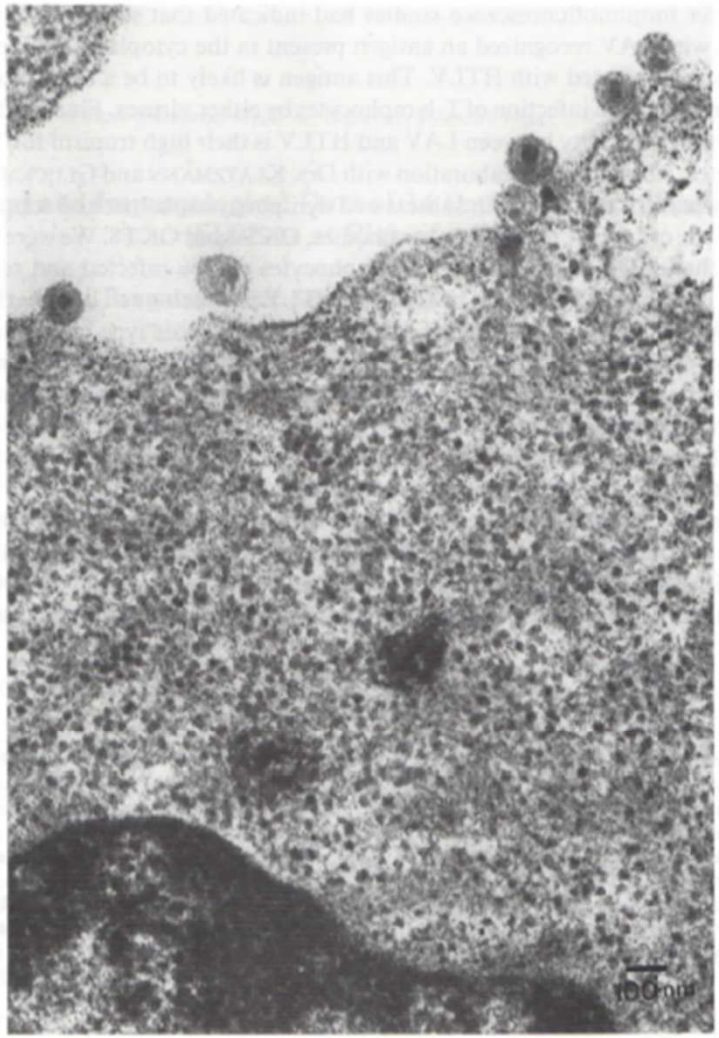


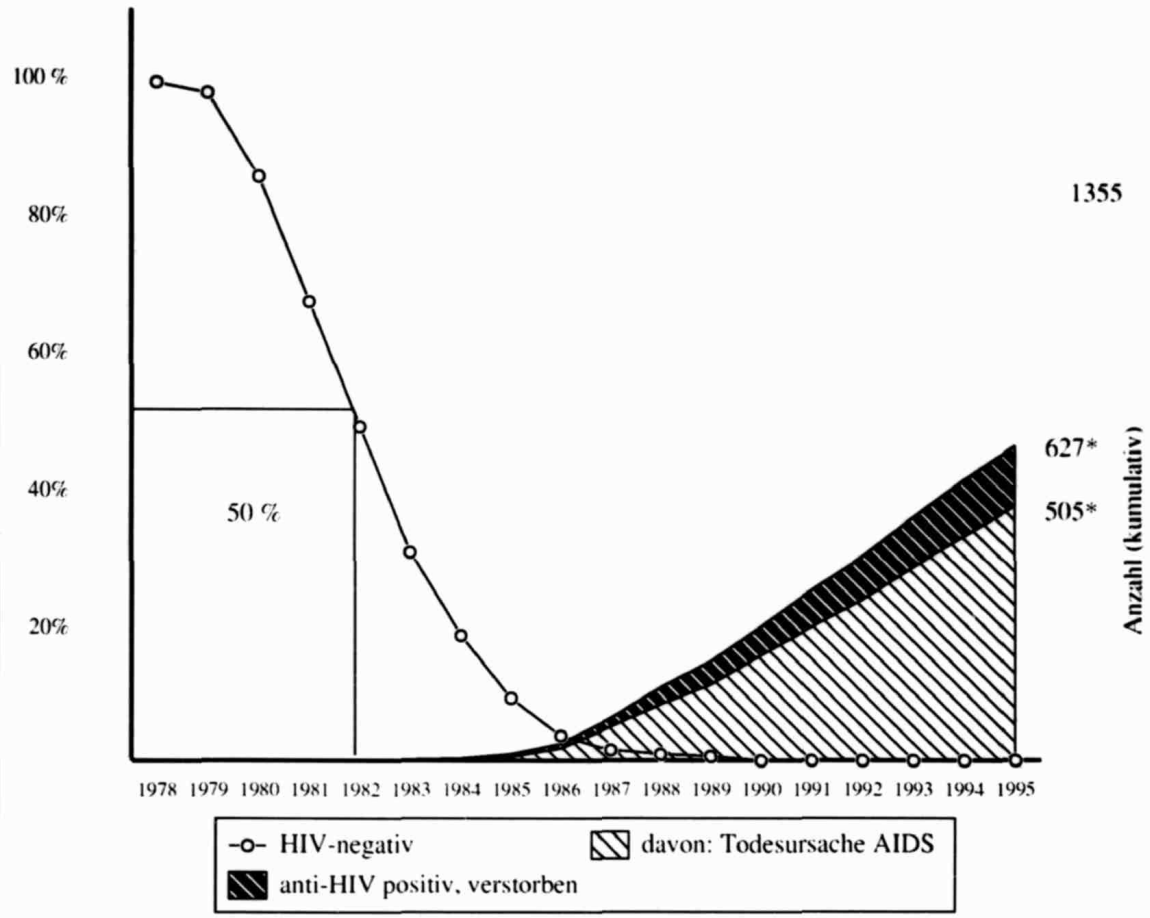
Fig. 1. Electron microscopy of an ultrathin section of a human T-lymphocyte infected with LAV. Note at the cell surface the mature virions with eccentric dense core.

Isolation of a New Retrovirus from a Patient at Risk of AIDS

L. MONTAGNIER, (in coll. with F. BARRE-SINOUSSI, J. C. CHERMANN, F. REY, M.T. NUGEYRE, S. CHAMARET, J. GRUEST, C. DAUGUET, C. AXLER-BLIN, F. VEZINET-BRUN, C. ROUZIOUX, W. ROZENBAUM)

Proceedings of the first German round table discussion on AIDS and its implication in Hemophiliacs, Frankfurt, 1984

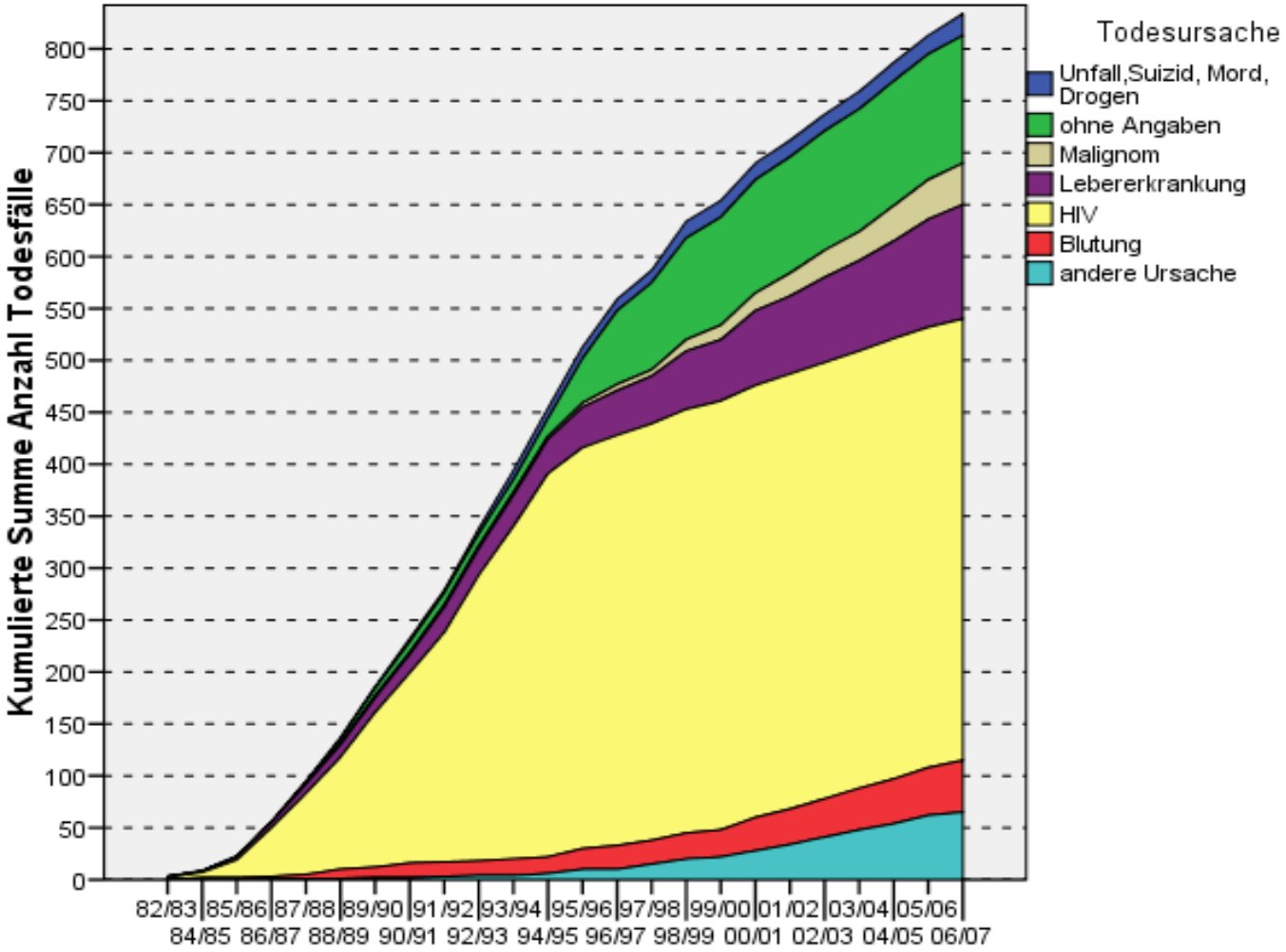
- Serokonversion von 93 Hämophilen in München in % der HIV-AK-negativen Patienten
- Anstieg der anti-HIV positiven an AIDS und anderen Ursachen verstorbenen Hämophilen in der BRD
(Erhebungszeitraum 1/78-10/95)



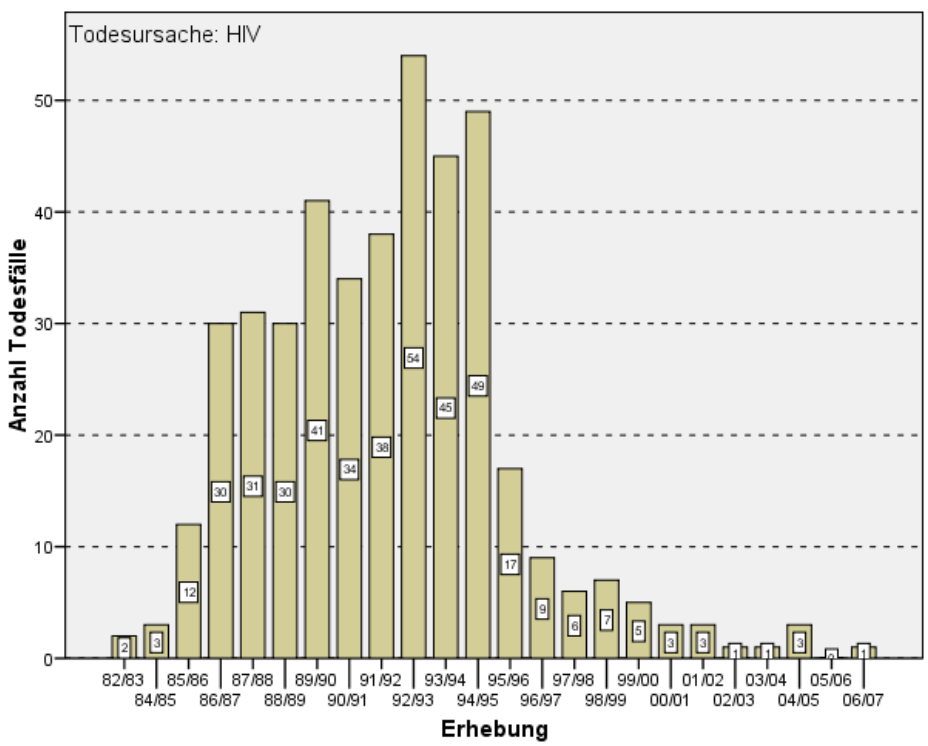
(*): bei 14 anti-HIV positiven Hämophilen ist der Todeszeitpunkt nicht bekannt.

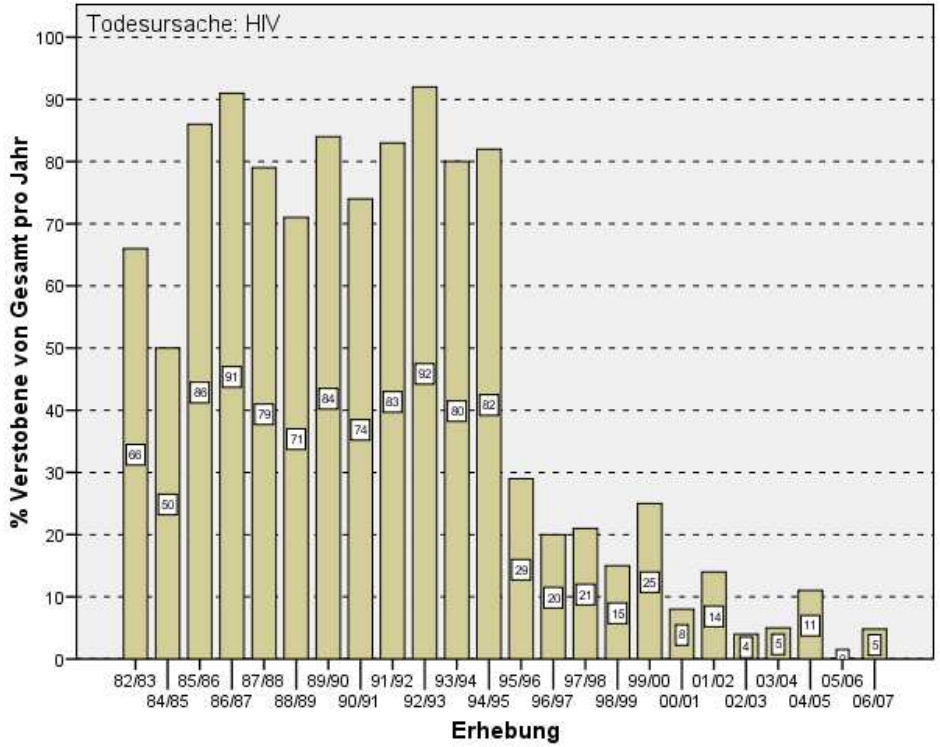
W.S. 11/95

Haemophilia: Cause of Death > 1982

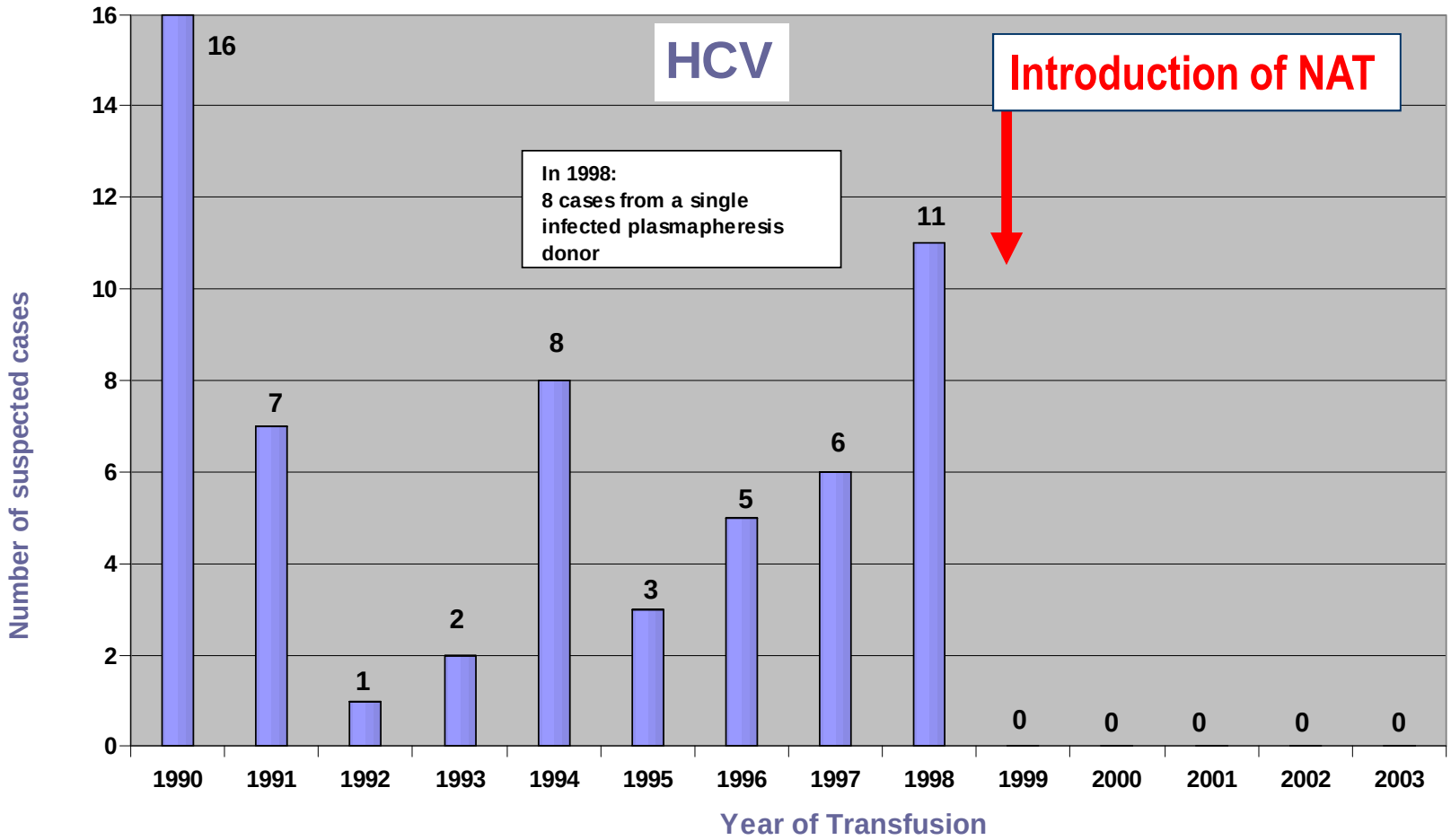


Cause of Death: HIV 2006/2007





The effect of HCV NAT introduction in Germany shows up in reports of probable HCV-transmissions via transfusions of blood components 1990-2003 (n = 59)



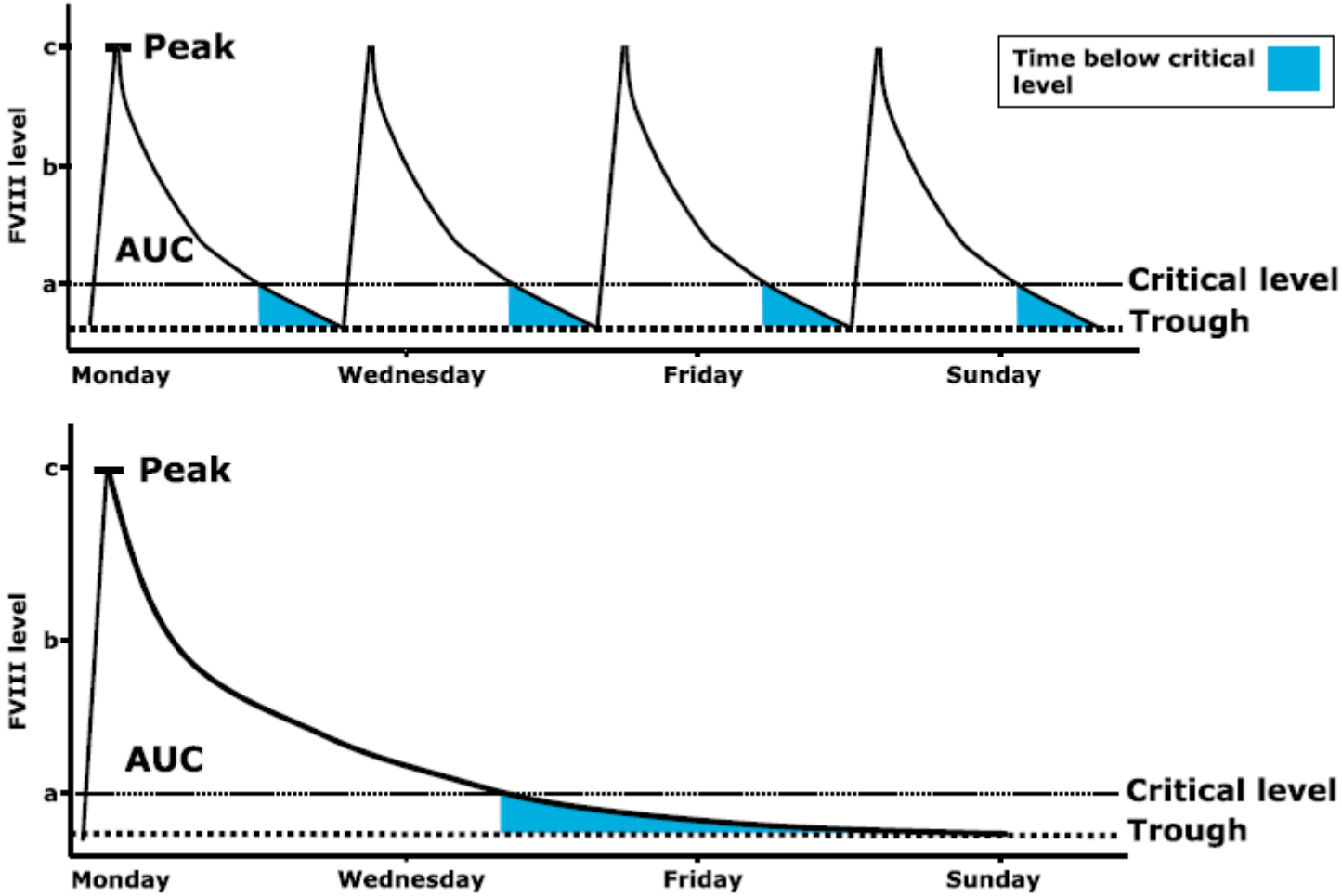
Moderne Hämophilie - Therapie

- **1984: Das Faktor VIII Gen wird beschrieben**
- **1992: rekombinante Faktor VIII-Produkte**
- **1997: rekombinante Faktor IX-Produkte**
- **1998: Gentherapie-Versuche für Hämophilie an Erwachsenen**
- **2012: Erfolgreiche Gentherapie bei Hämophilie B**
- **2016: mehrere Faktorenkonzentrate mit verlängerter Halbwertszeit stehen zur Verfügung**

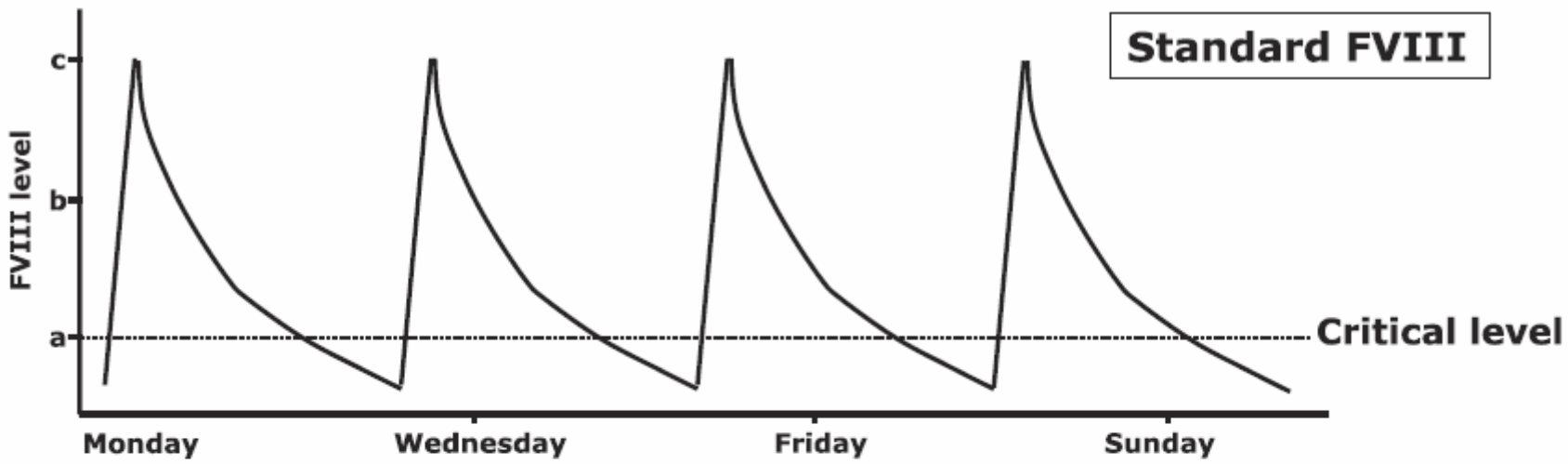
Welche Kriterien für die Auswahl ?

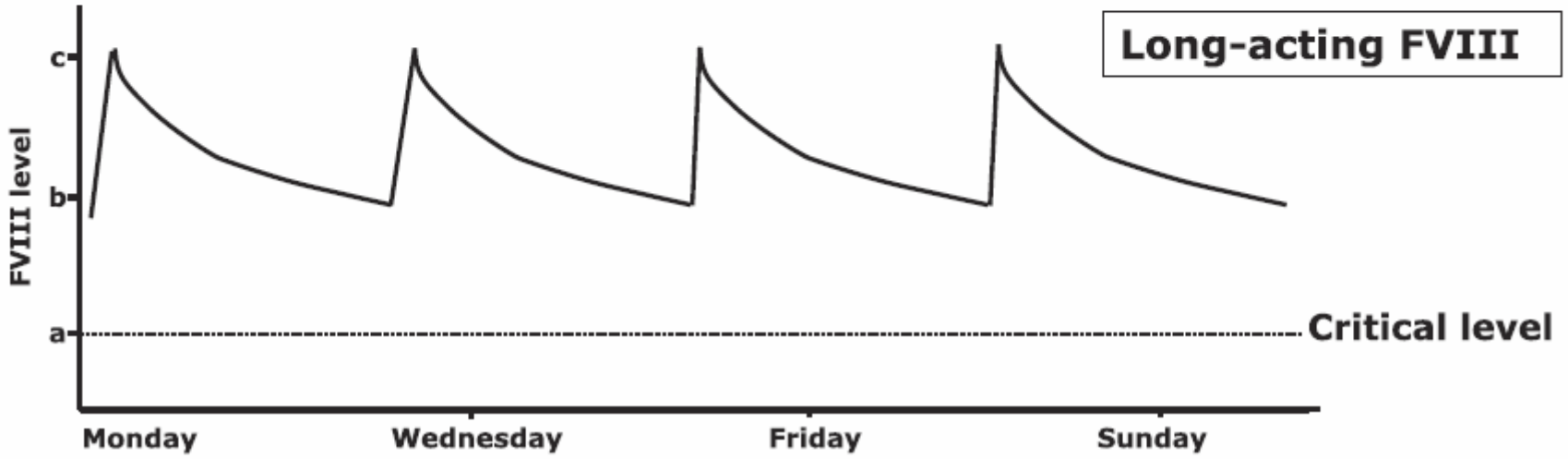
Aus welcher Perspektive? Patient –Behandler- Gesellschaft

Factor VIII:



Mahdi AJ et al. Br J Haematol 169: 768-776 (2015)


Standard FVIII
FVIII level
c
b
a
Critical level
Monday
Wednesday
Friday
Sunday


Long-acting FVIII
FVIII level
c
b
a
Critical level
Monday
Wednesday
Friday
Sunday

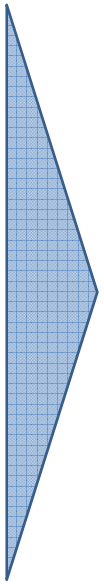
How many coagulation factor concentrates are needed for optimal patient treatment?

Haemophilia A

- Licenced* pdFVIII 10
  rFVIII 10
- Under development** 5

Haemophilia B

- Licenced* pdVIII 9
  rFVIII 3
- Under development** 1



- Clinical relevance?
- Benefits?
- Cost-Effectiveness?

*Authorized products by the European Medicines Agency (EMA) plus all products available in Germany (listing of the DHG, German Haemophilia Society)
**Approximately, products to some extent already in negotiation with the EMA

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Paul-Ehrlich-Institut

edqm European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

COUNCIL OF EUROPE CONSEIL DE L'EUROPE

Challenges in Haemophilia
1953 and 2013

Triple „V“ der Hämophilie

- Verbluten
- Verkrüppeln
- Verarmen

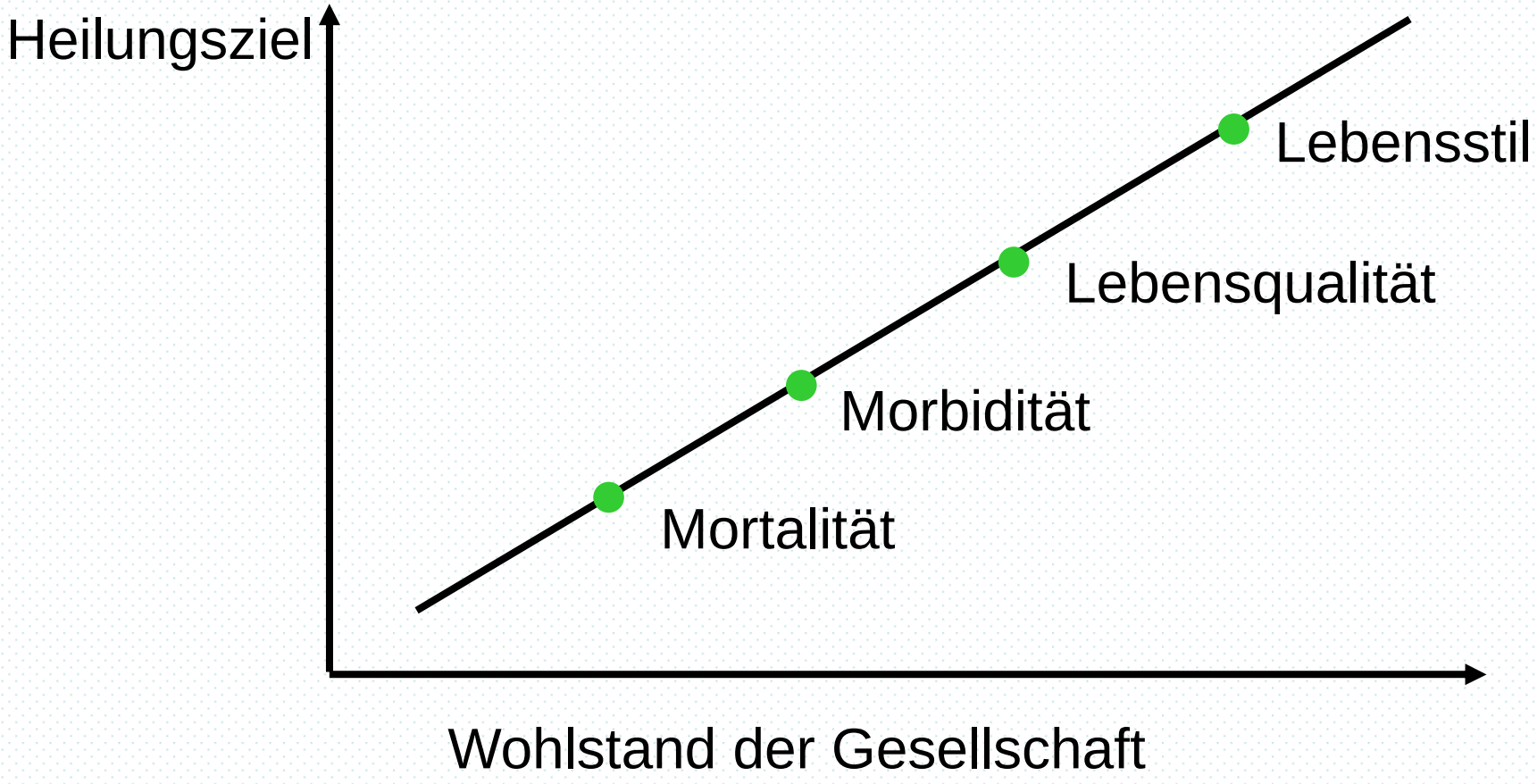
R. Marx 1953

Question of Triple „A“

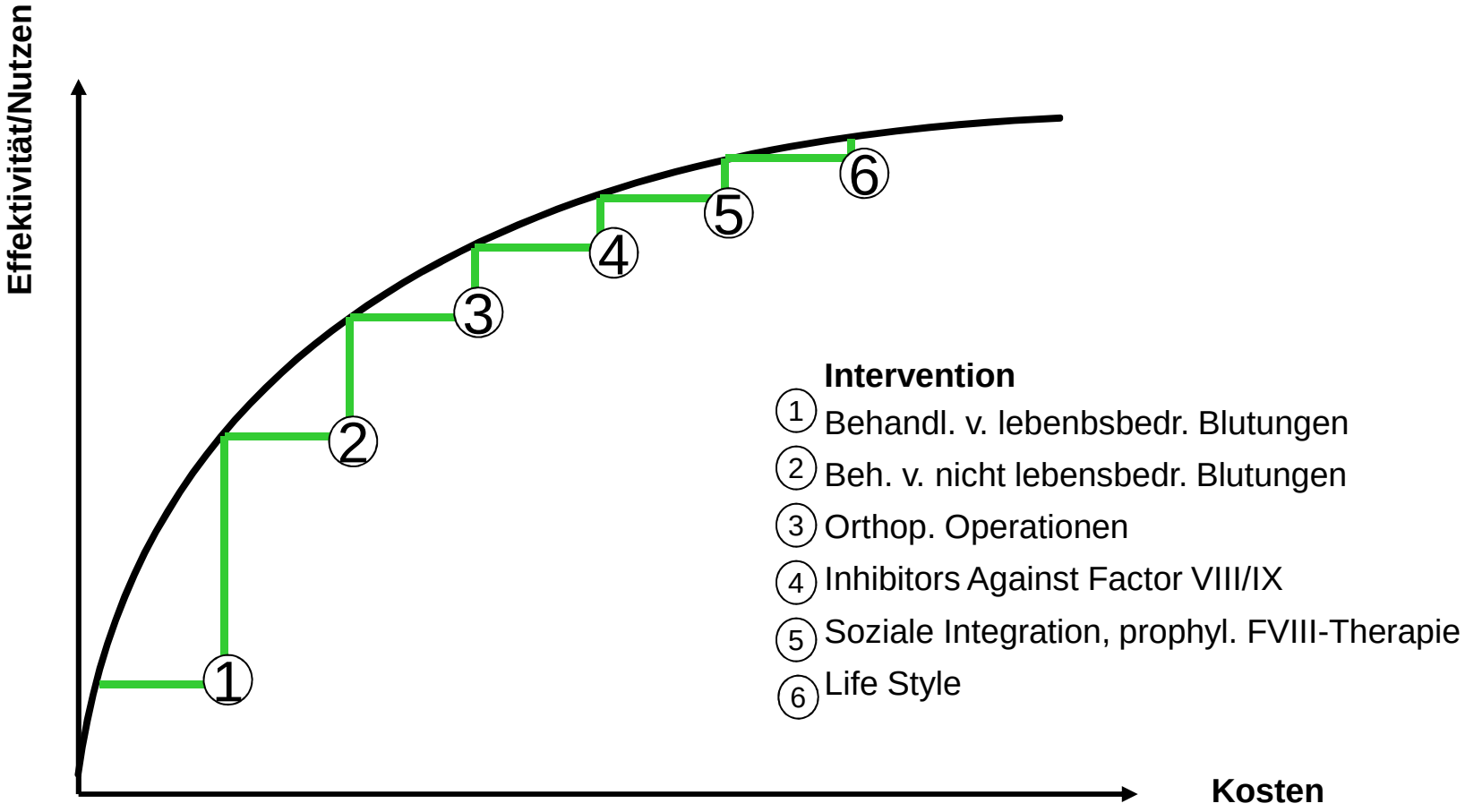
- Availability
- Access
- Allocation

2013

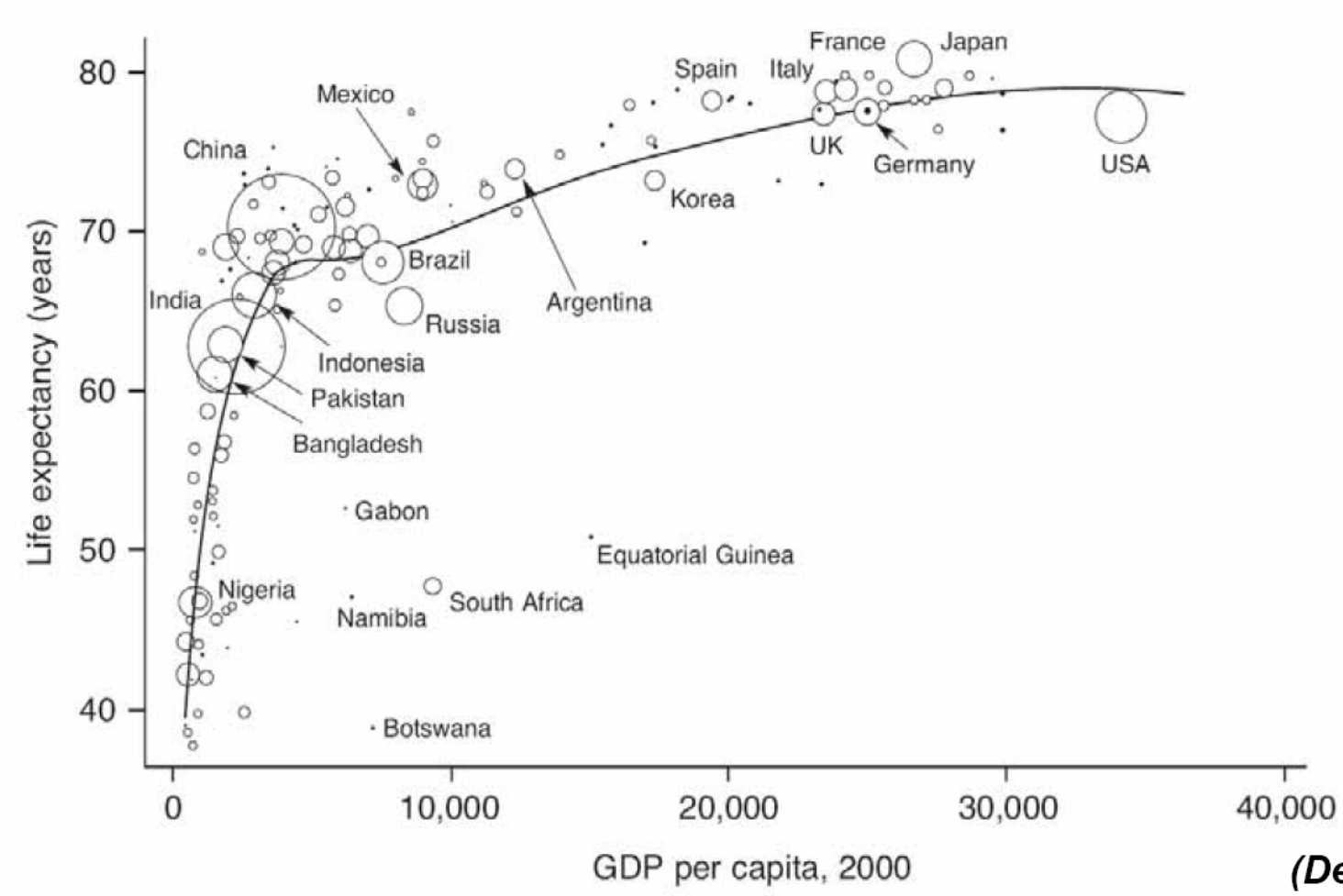
Hämophiliebehandlung:
Vom Überleben zum „Hochleistungssport“



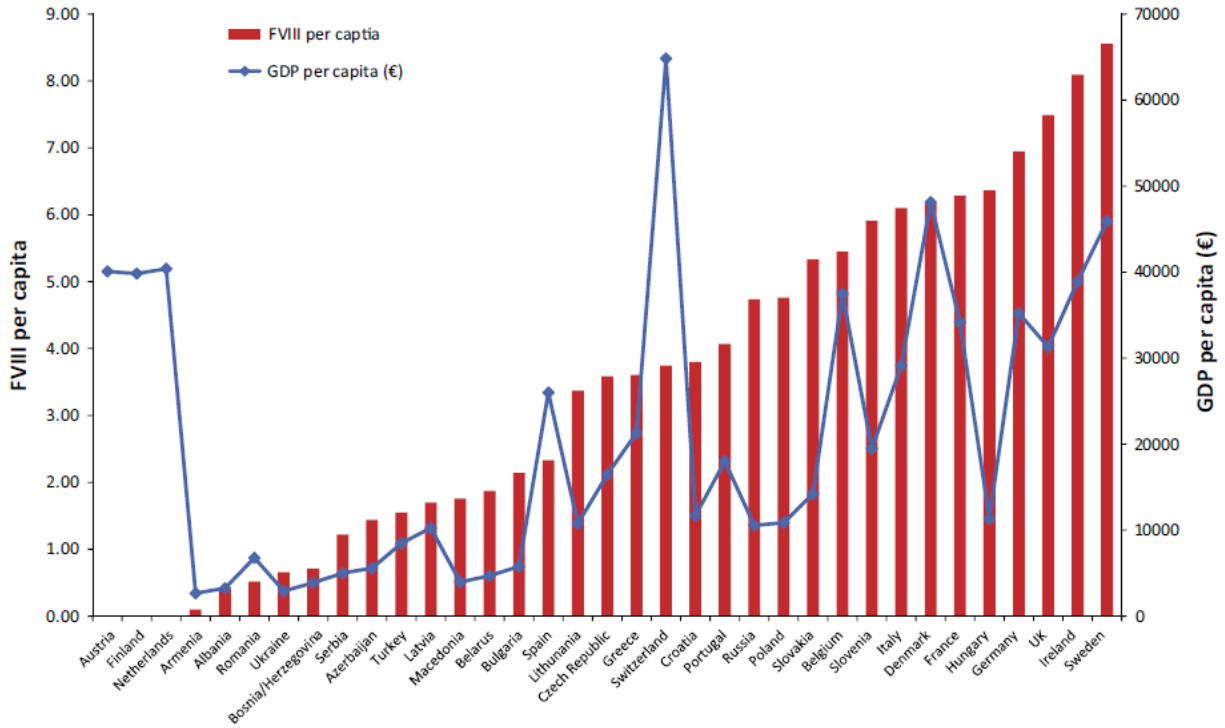
Das Prinzip des abnehmenden Grenznutzens



Preston Curve:
Life expectancy in different countries



(Deaton, 2004)



Comparision of GDP per capita (€) and factor VIII per capita use.

O'Mahony B et al. *Haemophilia* 2013, 19: e239-247.

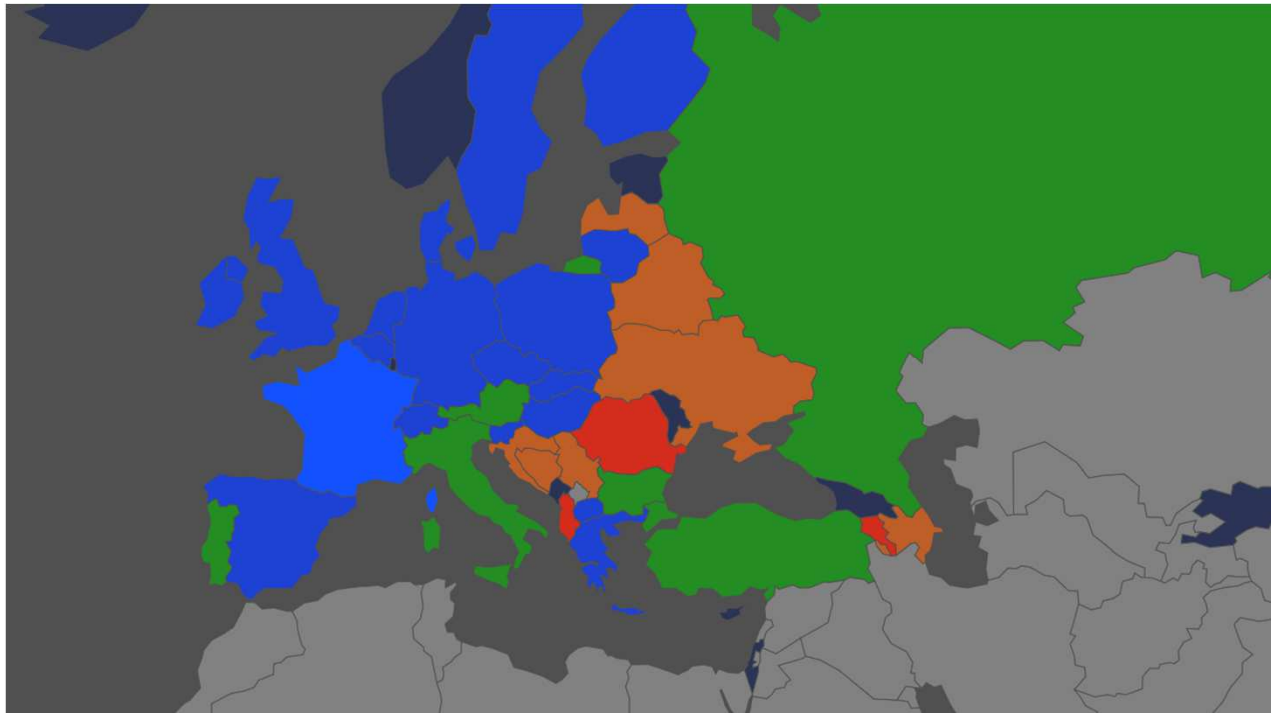
LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Paul-Ehrlich-Institut

edqm European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

COUNCIL OF EUROPE CONSEIL DE L'EUROPE

Access to prophylaxis in children with severe haemophilia (2012)

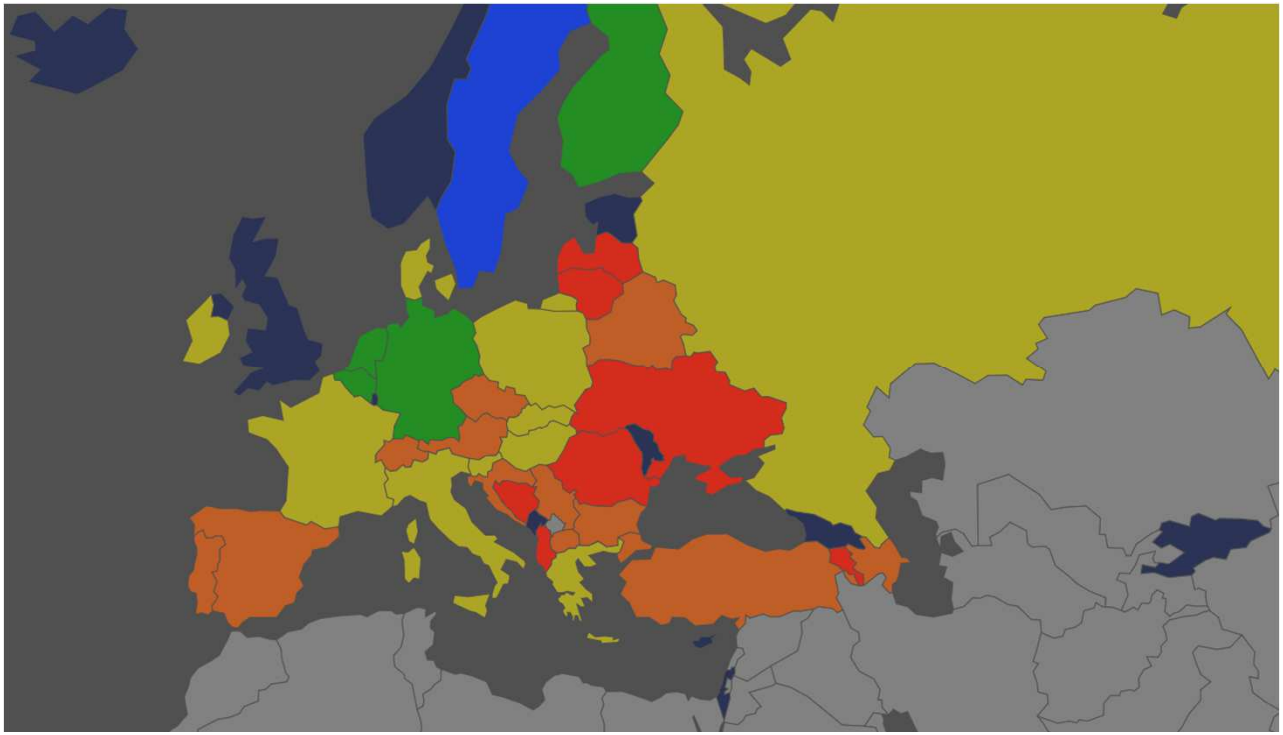


% children with haemophilia on prophylactic treatment

- 76-100%
- 51-75%
- 26-50%
- 1-25%
- 0%
- Unanswered

O'Mahony B et al. Haemophilia 19: e239-247 (2013)

Access to prophylaxis in adults with severe haemophilia (2012)



% PWH on prophylactic treatment

- 76-100%
- 51-75%
- 26-50%
- 1-25%
- 0%
- Unanswered

O'Mahony B et al. Haemophilia 19: e239-247 (2013)

Blood Safety in the European Community: WBK I (1999): recommendations/conclusions

OPTIMAL USE IS TO AVOID[1] ...

- Overuse
- Underuse
- Inappropriate use

OPTIMAL USE IN HAEMOPHILIA CARE REQUIRES[2] ...

... administering the right quantity of the right blood product in the right way at the right time to the right patient, and appropriate documentation of both the process and the outcome.

[1]Advisory Council on the Assessment of Developments in the Health Care System: Report Appropriateness and Efficiency 2000/2001, Addendum
[2]Wildbad Kreuth Initiative: Conclusions and Recommendations No 71

Optimal Use of Blood and Blood Products in Europe
Wildbad Kreuth Initiatives (WBK) 1999-2016

1999	2009	2013	2016
Coagulation Factor Concentrates (FVIII and FIX)			
Red Blood Cells, Platelet Concentrates, Albumin, Fresh Frozen Plasma		Immunoglobulines	Platelets

Recommendations
Publications

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Paul-Ehrlich-Institut

edqm European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

COUNCIL OF EUROPE CONSEIL DE L'EUROPE

Major health political consequence of WBK III

Resolution CM/RES(2015)3
on principles concerning haemophilia therapies

- Resolutions of the Council of the EU are used to invite a member state to **take action** on a specific issue for example in health.
- These types of documents only set up **political commitments or positions….***

2. In each member State, the coagulation factor VIII utilisation level should be **at least 3 International Units (I.U.) per capita**;
3. **Decisions** on whether to use a new or an alternative product **should be based on evidence of safety and effectiveness and not solely on cost;**
4. The **evidence of the effectiveness** of different treatment regimes **should be strengthened.**
5. **Prophylactic treatment with bypassing agents should be offered to haemophiliac children who have developed inhibitors and in whom immune tolerance induction therapy has failed or was unsuitable**;**

*http://www.consilium.europa.eu/en/council-eu/conclusions-resolutions/
**https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2015_3_on_principles_concerning_haemophilia_therapies.pdf

Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates

Haemophilia (2014), **20**, 322–325
DOI: 10.1111/hae.12440

P. GIANGRANDE,*† R. SEITZ,‡ M. E. BEHR-GROSS,§ K. BERGER,¶ A. HILGER,‡ H. KLEIN,**
W. SCHRAMM†† and P. M. MANNUCCI‡‡

Recommendations

- To optimize the organization of haemophilia care nationally, it is recommended that a formal body be established in each country to include the relevant clinicians, national haemophilia patient organisation, health ministry, paying authority and (if appropriate) regulatory authorities.
- The minimum factor VIII consumption level in a country should be 3 I.U. per capita.
- Decisions on whether to adopt a new product should not be based solely on cost.
- Prophylaxis for children with severe haemophilia is already recognized as the optimum therapy. Ongoing prophylaxis for individual adults should also be provided when required based on clinical decision making by the clinician in consultation with the patient.
- Children with inhibitors who have failed, or who are not suitable for, immune tolerance therapy (ITI) should be offered prophylaxis with bypassing agents.
- Single factor concentrates should be used as therapy wherever possible in patients with rare bleeding disorders.
- Orphan drug designation for a factor concentrate should not be used to hinder the development, licencing and marketing of other products for the same condition which have demonstrably different protein modification or enhancement.

Changes in the situation since 2012 in access to prophylaxis

Prophylaxis in Children		Prophylaxis in Adults	
2012	2015	2012	2015
54%	80%	3 %	25%
17%	5.7%	11%	14%
0%	5.7%	28%	23%
20%	0%	34%	23%
8%	8%	20%	14%