



Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.



VHL-RUNDBRIEF

April 2025 | Heft 1 | Jahrgang 26

Verantwortlich für den Verein:

Dagmar Rath
Louisa Merscher

Layout & Druck:

Schwarz auf Weiß GmbH, Freiburg
www.sawdruck.de

Titelbild:

Adobe Stock - Rawpixel

Unsere Bankverbindungen:

Rheingauer Volksbank, Winkeler Str. 54a, 65366 Geisenheim

Für Mitgliedsbeiträge und Spenden für die Vereinsarbeit:

IBAN: DE44 5109 1500 0000 0050 70
BIC: GENODE51RGG

Für Spenden zur VHL-Forschung:

IBAN: DE10 5109 1500 0000 0051 00
BIC: GENODE51RGG



INHALTSVERZEICHNIS

In Kürze vorweg	4
Erste Ankündigung der Mitgliederversammlung und Informationsveranstaltung vom 24. - 26. Oktober 2025 in Münster	5
Regionale Treffen im Frühjahr 2025	7
WELIREG® (belzutifan) Receives First European Commission Approval for Two Indications.....	8
Gemeinsame Forschungsförderung durch den VHL-Verein und die Christine-Rath-Stiftung	17
Teil 2 – Berichte über das 16th VHL Symposium in Mailand....	21
22-Jähriger kämpft sich ins Leben zurück.....	32
Neues VHL-Zentrum in Köln	35
USA ja, Deutschland nein	37
Neues von der BAG Selbsthilfe.....	42
Neuer Erklärfilm zum Thema „Mein Recht auf Rehabilitation und Teilhabe“	42
Aktuelles aus dem Verein	43
Nächste Termine	43

IN KÜRZE VORWEG

Liebe Leserin, lieber Leser,

gerne möchte ich unser VHL-Jahr in diesen momentan doch recht stürmischen Zeiten mit einer für uns tollen Nachricht beginnen: Im Februar hat die Europäische Kommission Belzutifan in der EU zugelassen! Das heißt zwar noch nicht, dass wir in Deutschland aktuell das Medikament schon ohne weiteres erhalten können, doch auf diesem Weg sind wir jetzt einen großen Schritt weiter und ich hoffe sehr, im kommenden Rundbrief die Zulassung und Verfügbarkeit in Deutschland mit Euch feiern zu können. Weil die europäische Zulassung so bedeutsam ist, veröffentlichen wir die hierzu von der Herstellerfirma Merck (in Deutschland MSD) herausgegebene Pressemitteilung, auch wenn sie auf englisch verfasst ist.

Und weil man auf einem Bein so schlecht stehen kann, hier gleich noch eine zweite tolle Nachricht:

Auf unsere Forschungsausschreibung am Ende des vergangenen Jahres haben wir viele spannende Anträge bekommen und zwei davon waren gleichermaßen herausragend, dass eigentlich nur ein Münzwurf hätte zu einer „gerechten“ Entscheidung führen können. Dies wollten wir verhindern, weshalb wir von Seiten des Vereins und der Stiftung noch einmal einen Kassensturz gemacht haben und es tatsächlich ermöglichen konnten, beide Projekte zu fördern. Mich macht es sehr stolz, dass wir dank Euch und Eurer Spenden einen Teil dazu beitragen können, die Entstehung der VHL-Erkrankung künftig besser zu verstehen (Projekt Rossi) und mögliche neue medikamentöse Therapieansätze zu finden (Projekt Frew). Daher möchte ich meinen ganz herzlichen Dank an alle aussprechen, die mit ihrer Spende einen Beitrag dazu geleistet haben, dass wir die Finanzierung ermöglichen konnten und bitte Euch gleichzeitig, auch zukünftig die VHL-Forschung mit Euren Spenden zu unterstützen.

So verbleibe ich mit den besten Wünschen,
Ihre und Eure
Dagmar Rath

ERSTE ANKÜNDIGUNG DER MITGLIEDER- VERSAMMLUNG UND INFORMATIONEN- VERANSTALTUNG VOM 24. - 26. OKTOBER 2025 IN MÜNSTER

Am Wochenende vom 24. bis 26. Oktober 2025 findet in Münster die diesjährige Mitgliederversammlung und Informationsveranstaltung statt.

Tagungshotel ist das „DRK Tagungshotel Münster“, Sperlichstraße 27, 48151 Münster. Alternativ besteht am Samstag auch die Möglichkeit, digital dabei zu sein. Abstimmungen während der Mitgliederversammlung sind jedoch nur vor Ort in Münster möglich.



WICHTIG!!

Bitte meldet Euch für die Veranstaltung vor Ort bis spätestens 24. August 2025 verbindlich an! Schreibt hierzu eine Mail an d.rath@hippel-lindau.de und teilt in dieser bei Bedarf auch Eure Zimmerwünsche mit. Es stehen uns zwei behindertengerechte Zimmer zur Verfügung. Für eine einfachere Organisation wollen wir auch dieses Mal wieder dem Hotel eine gesammelte Zimmerliste mitteilen.

Und schnell sein lohnt sich, denn wir haben in diesem Jahr eine **Obergrenze von 60 Teilnehmenden** für unsere Veranstaltung festgesetzt. Für die **digitale Veranstaltung** meldet Euch bitte bis **spätestens 18. Oktober 2025** unter d.rath@hippel-lindau.de an. Hier stehen unbegrenzt Plätze zur Verfügung.

Der **zeitliche Ablauf der Veranstaltung** ist dieses Jahr voraussichtlich wieder wie gewohnt:

Am Freitagabend treffen wir uns zu einem gemeinsamen Abendessen im Hotel und die jungen Erwachsenen zu einer Kneipentour durch Münster.

Am Samstag startet der Tag mit unserer Mitgliederversammlung, Referierende aus unserem VHL-Zentrum in Münster werden uns im Rahmen unserer Informationsveranstaltung zur Verfügung stehen.



Am Sonntagmorgen werden wir dann noch eine Stadtführung anbieten, ob wir zusätzlich auch noch einen Workshop organisieren, steht noch nicht fest – Anregungen für ein mögliches Thema nehmen wir gerne entgegen!

Das genaue Programm teilen wir Euch in unserer Einladung sowie dem nächsten Rundbrief mit.

Kosten der Veranstaltung

Die Zimmerpreise betragen für ein Einzelzimmer 70€ je Nacht und für ein Doppelzimmer 85€ je Nacht. Die Übernachtungskosten für Schüler:innen, Auszubildende und Studierende im Erststudium mit entsprechendem Nachweis übernimmt der Verein.

Für die Veranstaltung am Samstag ist eine Tagungspauschale von 15€ pro Person zu entrichten. Diese umfasst die Tagungsgetränke sowie die Kaffeepausen sowie das Mittagessen. Schüler:innen, Auszubildende und Studierende sind hiervon befreit.

Die digitale Teilnahme ist kostenlos.

Die verbindliche Anmeldung beim Verein sollte folgende Angaben enthalten:

- Vor- und Zuname der teilnehmenden Person(en)
- Teilnahme vor Ort oder digital
- Zimmerbedarf im Hotel
- Teilnahme an dem Treffen für junge Erwachsene
- Teilnahme an dem gemeinsamen Abendessen am Freitagabend

REGIONALE TREFFEN IM FRÜHJAHR 2025

REGIONALES TREFFEN IN ESSEN AM SAMSTAG, 5. APRIL 2025

Fragen und Anmeldungen bis zum 28.03.2025 an: d.tigges@hippel-lindau.de

REGIONALES TREFFEN IN MÜNCHEN AM SAMSTAG, DEN 10. MAI 2025

von 11:30 – ca. 14 Uhr

Wir treffen uns zu einem gemeinsamen Mittagessen in einem Münchner Wirtshaus. Ein Raum ist noch nicht reserviert: also her mit Euren Vorschlägen!

Fragen und Anmeldungen bis zum 02.05.2025 an: d.rath@hippel-lindau.de

REGIONALES TREFFEN IN MAINZ AM SAMSTAG, DEN 24. MAI 2025

Uhrzeit: ab 12 Uhr

Der genaue Ort ist noch nicht bekannt und wird den Teilnehmern rechtzeitig mitgeteilt.

Fragen und Anmeldungen bis zum 02.05.2025 an: a.schlemmer@hippel-lindau.de

REGIONALES TREFFEN IN FREIBURG AM SAMSTAG, DEN 14. JUNI 2025

von 11:30 – ca. 14 Uhr

Wir treffen uns zu einem Austausch in gemütlicher Runde in einem Freiburger Restaurant. Je nach Gruppengröße wird ein Raum bzw. ein Tisch reserviert. Näheres erfahrt ihr dann nach Eurer Anmeldung!

Fragen und Anmeldungen bis zum 07.06.2025 an: l.merscher@hippel-lindau.de

WELIREG® (BELZUTIFAN) RECEIVES FIRST EUROPEAN COMMISSION APPROVAL FOR TWO INDICATIONS

Erschienen am 18. Februar 2025 online

[<https://www.merck.com/news/welireg-belzutifan-receives-first-european-commission-approval-for-two-indications/>]

WELIREG is the first and only oral hypoxia-inducible factor-2 alpha inhibitor approved in the European Union

RAHWAY, N.J.--(BUSINESS WIRE)-- Merck (NYSE: MRK), known as MSD outside of the United States and Canada, today announced that the European Commission (EC) has conditionally approved WELIREG® (belzutifan), Merck's oral hypoxia-inducible factor-2 alpha (HIF-2 α) inhibitor, as monotherapy for:

- The treatment of adult patients with von Hippel-Lindau (VHL) disease who require therapy for associated, localized renal cell carcinoma (RCC), central nervous system (CNS) hemangioblastomas, or pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), and for whom localized procedures are unsuitable;
- The treatment of adult patients with advanced clear cell RCC that progressed following two or more lines of therapy that included a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor and at least two vascular endothelial growth factor (VEGF) targeted therapies.

The EC approval of these two indications is based on results from the LITESPARK-004 and LITESPARK-005 trials, respectively, and follows the positive recommendation from the Committee for Medicinal Products for Human Use adopted in December 2024. This marks the first approval for WELIREG in the European Union (EU). WELIREG is now approved in over 30 countries for certain adult patients with previously treated advanced RCC and in more than 40 countries for adult patients with certain eligible VHL disease-associated tumors.

“The approval of WELIREG in the EU introduces the first and only systemic treatment option for adult patients with certain VHL disease-associated tumors for whom localized procedures are unsuitable, and offers a new option for adult patients with advanced clear cell renal cell

carcinoma that progressed following a PD-1 or PD-L1 inhibitor and at least two VEGF targeted therapies,” said Dr. Marjorie Green, senior vice president and head of oncology, global clinical development, Merck Research Laboratories. “This is an important moment, and we are pleased that WELIREG, a first-in-class HIF-2 α inhibitor, can now potentially help these patients in need.”

This approval allows marketing of WELIREG for these indications in all 27 EU member states, as well as Iceland, Liechtenstein and Norway. The conditional approval of WELIREG will be valid for one year, subject to yearly renewal, pending additional clinical data from LITESPARK-004 and another ongoing Phase 2 trial of WELIREG in patients with certain VHL disease-associated tumors. Timing for commercial availability of WELIREG in individual EU countries will depend on multiple factors, including the completion of national reimbursement procedures.

Results in Patients With Certain Eligible VHL Disease-associated Tumors (LITESPARK-004)

WELIREG is now the first and only systemic therapy for the treatment of VHL disease-associated tumors in the EU. The approval in adult patients with certain eligible VHL disease-associated tumors is based on objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) results from the LITESPARK-004 trial.

WELIREG was approved in the U.S. in August 2021 for the treatment of adult patients with VHL disease who require therapy for associated RCC, CNS hemangioblastomas or pNET not requiring immediate surgery based on the results from LITESPARK-004. In patients with VHL disease-associated RCC (n=61), WELIREG showed an ORR of 49% (95% CI, 36-62) (n=30/61); all responses were partial responses (PR). Median DOR for these patients was not reached, with ongoing responses ranging from 2.8+ to 22+ months; among responders, 56% (n=17/30) maintained a response for at least 12 months. Among these 61 patients, the study also evaluated response rates in other common disease-associated tumors including CNS hemangioblastomas and pNET. In patients with VHL disease-associated CNS hemangioblastomas (n=24) in this trial, WELIREG showed an ORR of 63% (95% CI, 41-81) (n=15/24), with a complete response (CR) rate of 4% (n=1/24) and a PR rate of 58% (n=14/24). Median DOR for these patients was not reached, with ongoing responses ranging from 3.7+ to 22+ months; among responders, 73% (n=11/15) maintained a res-

ponse for at least 12 months. In patients with VHL disease-associated pNET (n=12) in this trial, WELIREG showed an ORR of 83% (95% CI, 52-98) (n=10/12), with a CR rate of 17% (n=2/12) and a PR rate of 67% (n=8/12). Median DOR for these patients was not reached, with ongoing responses ranging from 11+ to 19+ months; among responders, 50% (n=5/10) maintained a response for at least 12 months.

Results in Certain Patients With Previously Treated Advanced RCC (LITESPARK-005)

The approval in adult patients with advanced clear cell RCC that progressed following two or more lines of therapy, including a PD-1 or PD-L1 inhibitor and at least two VEGF targeted therapies, is based on progression-free survival (PFS) and ORR results from the LITESPARK-005 trial, which was the first trial in advanced RCC to specifically evaluate patients who progressed following these treatments.

WELIREG was approved in the U.S. in December 2023 for the treatment of adult patients with advanced RCC following both a PD-1 or PD-L1 inhibitor and a VEGF-tyrosine kinase inhibitor based on the results from LITESPARK-005. In the trial, WELIREG reduced the risk of disease progression or death by 25% (HR=0.75 [95% CI, 0.63-0.90]; p=0.0008) versus everolimus. Median PFS was 5.6 months (95% CI, 3.9-7.0) for WELIREG versus 5.6 months (95% CI, 4.8-5.8) for everolimus. The ORR for WELIREG was 22% (n=82) (95% CI, 18-27), with a CR rate of 3% (n=10) and a PR rate of 19% (n=72), and the ORR for everolimus was 4% (n=13) (95% CI, 2-6), with no patients achieving a CR and a PR rate of 4% (n=13).

About LITESPARK-004

LITESPARK-004 is an open-label Phase 2 trial (ClinicalTrials.gov, NCT03401788) evaluating WELIREG for the treatment of patients with VHL disease who had at least one measurable solid tumor localized to the kidney and who did not require immediate surgery. The study enrolled 61 patients who received WELIREG (120 mg orally once daily) until disease progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint is ORR in VHL disease-associated RCC. Secondary endpoints include, DOR, time to response, PFS, time to surgery and safety. Additionally, this study evaluated response rates in other common VHL disease-associated tumors including pNET and CNS hemangioblastomas.

About LITESPARK-005

LITESPARK-005 is an open-label, randomized, active-controlled Phase 3 trial (ClinicalTrials.gov, NCT04195750) evaluating WELIREG compared to everolimus for the treatment of patients with unresectable, locally advanced or metastatic clear cell RCC that progressed following PD-1 or PD-L1 checkpoint inhibitor and VEGF receptor targeted therapies either in sequence or in combination. The trial enrolled 746 patients who were randomized to receive WELIREG (120 mg orally once daily) or everolimus (10 mg orally once daily). The dual primary endpoints are PFS and overall survival. Secondary endpoints include ORR, DOR and safety.

About von Hippel-Lindau disease

Von Hippel-Lindau disease is a rare genetic disease, which impacts an estimated 200,000 people worldwide and an estimated 10,000 to 15,000 people in Europe. Patients with VHL disease are at risk for recurrent, benign blood vessel tumors as well as some cancerous ones. One of the most commonly occurring tumors is RCC, a form of kidney cancer, which occurs in about 70% of patients with VHL disease.

About renal cell carcinoma

Renal cell carcinoma is by far the most common type of kidney cancer. Clear cell RCC is considered the most common form of RCC, representing about 70% of all cases. In 2020, more than 130,000 new cases of RCC were diagnosed in Europe. Renal cell carcinoma is about twice as common in men than in women. Approximately 30% of patients with kidney cancer are diagnosed at an advanced stage.

About WELIREG® (belzutifan) 40 mg tablets, for oral use Indications in the U.S.

Certain von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated tumors

WELIREG (belzutifan) is indicated for the treatment of adult patients with von Hippel-Lindau (VHL) disease who require therapy for associated renal cell carcinoma (RCC), central nervous system (CNS) hemangioblastomas, or pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), not requiring immediate surgery.

Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)

WELIREG is indicated for the treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) following a programmed death receptor-1

(PD-1) or programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitor and a vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor (VEGF-TKI).

Selected Safety Information for WELIREG

Warning: Embryo-Fetal Toxicity

Exposure to WELIREG during pregnancy can cause embryo-fetal harm. Verify pregnancy status prior to the initiation of WELIREG. Advise patients of these risks and the need for effective non-hormonal contraception as WELIREG can render some hormonal contraceptives ineffective.

Anemia

WELIREG can cause severe anemia that can require blood transfusion. Monitor for anemia before initiation of, and periodically throughout, treatment. Transfuse patients as clinically indicated. For patients with hemoglobin <8 g/dL, withhold WELIREG until ≥ 8 g/dL, then resume at the same or reduced dose or permanently discontinue WELIREG, depending on the severity of anemia. For life-threatening anemia or when urgent intervention is indicated, withhold WELIREG until hemoglobin ≥ 8 g/dL, then resume at a reduced dose or permanently discontinue WELIREG.

In LITESPARK-004 (N=61), decreased hemoglobin occurred in 93% of patients with VHL disease and 7% had Grade 3 events. Median time to onset of anemia was 31 days (range: 1 day to 8.4 months).

The safety of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) for treatment of anemia in patients with VHL disease treated with WELIREG has not been established.

In LITESPARK-005 (n=372), decreased hemoglobin occurred in 88% of patients with advanced RCC and 29% had Grade 3 events. Median time to onset of anemia was 29 days (range: 1 day to 16.6 months). Of the patients with anemia, 22% received transfusions only, 20% received ESAs only, and 12% received both transfusion and ESAs.

Hypoxia

WELIREG can cause severe hypoxia that may require discontinuation, supplemental oxygen, or hospitalization.

Monitor oxygen saturation before initiation of, and periodically throughout, treatment. For decreased oxygen saturation with exercise (e.g., pulse oximeter <88% or PaO₂ ≤ 55 mm Hg), consider withholding WELIREG

until pulse oximetry with exercise is greater than 88%, then resume at the same or a reduced dose. For decreased oxygen saturation at rest (e.g., pulse oximeter <88% or PaO₂ ≤ 55 mm Hg) or when urgent intervention is indicated, withhold WELIREG until resolved and resume at a reduced dose or discontinue. For life-threatening or recurrent symptomatic hypoxia, permanently discontinue WELIREG. Advise patients to report signs and symptoms of hypoxia immediately to a healthcare provider.

In LITESPARK-004, hypoxia occurred in 1.6% of patients.

In LITESPARK-005, hypoxia occurred in 15% of patients and 10% had Grade 3 events. Of the patients with hypoxia, 69% were treated with oxygen therapy. Median time to onset of hypoxia was 30.5 days (range: 1 day to 21.1 months).

Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings in animals, WELIREG can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to the fetus. Advise females of reproductive potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with WELIREG and for 1 week after the last dose. WELIREG can render some hormonal contraceptives ineffective. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with WELIREG and for 1 week after the last dose.

Adverse Reactions

In LITESPARK-004, serious adverse reactions occurred in 15% of patients, including anemia, hypoxia, anaphylaxis reaction, retinal detachment, and central retinal vein occlusion (1 patient each).

WELIREG was permanently discontinued due to adverse reactions in 3.3% of patients for dizziness and opioid overdose (1.6% each).

Dosage interruptions due to an adverse reaction occurred in 39% of patients. Those which required dosage interruption in >2% of patients were fatigue, decreased hemoglobin, anemia, nausea, abdominal pain, headache, and influenza-like illness.

Dose reductions due to an adverse reaction occurred in 13% of patients. The most frequently reported adverse reaction which required dose reduction was fatigue (7%).

The most common adverse reactions ($\geq 25\%$), including laboratory abnor-

malities, that occurred in patients who received WELIREG were decreased hemoglobin (93%), fatigue (64%), increased creatinine (64%), headache (39%), dizziness (38%), increased glucose (34%), and nausea (31%). In LITESPARK-005, serious adverse reactions occurred in 38% of patients. The most frequently reported serious adverse reactions were hypoxia (7%), anemia (5%), pneumonia (3.5%), hemorrhage (3%), and pleural effusion (2.2%). Fatal adverse reactions occurred in 3.2% of patients who received WELIREG, including sepsis (0.5%) and hemorrhage (0.5%).

WELIREG was permanently discontinued due to adverse reactions in 6% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation ($\geq 0.5\%$) were hypoxia (1.1%) and hemorrhage (0.5%).

Dosage interruptions due to an adverse reaction occurred in 39% of patients. Of the patients who received WELIREG, 28% were 65 to 74 years, and 10% were 75 years and over. Dose interruptions occurred in 48% of patients ≥ 65 years of age and in 34% of younger patients. Adverse reactions which required dosage interruption in $\geq 2\%$ of patients were anemia (8%), hypoxia (5%), COVID-19 (4.3%), fatigue (3.2%), and hemorrhage (2.2%).

Dose reductions due to an adverse reaction occurred in 13% of patients. Dose reductions occurred in 18% of patients ≥ 65 years of age and in 10% of younger patients. The most frequently reported adverse reactions which required dose reduction ($\geq 1.0\%$) were hypoxia (5%) and anemia (3.2%).

The most common ($\geq 25\%$) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were decreased hemoglobin (88%), fatigue (43%), musculoskeletal pain (33%), increased creatinine (34%), decreased lymphocytes (34%), increased alanine aminotransferase (32%), decreased sodium (31%), increased potassium (29%), and increased aspartate aminotransferase (27%).

Drug Interactions

Coadministration of WELIREG with inhibitors of UGT2B17 or CYP2C19 increases plasma exposure of belzutifan, which may increase the incidence and severity of adverse reactions. Monitor for anemia and hypoxia and reduce the dosage of WELIREG as recommended.

Coadministration of WELIREG with CYP3A4 substrates decreases concentrations of CYP3A4 substrates, which may reduce the efficacy of these substrates or lead to therapeutic failures. Avoid coadministration with sensitive CYP3A4 substrates. If coadministration cannot be avoided, increase the sensitive CYP3A4 substrate dosage in accordance with its

Prescribing Information. Coadministration of WELIREG with hormonal contraceptives may lead to contraceptive failure or an increase in breakthrough bleeding.

Lactation

Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with WELIREG and for 1 week after the last dose.

Females and Males of Reproductive Potential

WELIREG can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating treatment with WELIREG.

Use of WELIREG may reduce the efficacy of hormonal contraceptives. Advise females of reproductive potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with WELIREG and for 1 week after the last dose. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with WELIREG and for 1 week after the last dose.

Based on findings in animals, WELIREG may impair fertility in males and females of reproductive potential and the reversibility of this effect is unknown.

Pediatric Use

Safety and effectiveness of WELIREG in pediatric patients under 18 years of age have not been established.

Merck's focus on cancer

Every day, we follow the science as we work to discover innovations that can help patients, no matter what stage of cancer they have. As a leading oncology company, we are pursuing research where scientific opportunity and medical need converge, underpinned by our diverse pipeline of more than 25 novel mechanisms. With one of the largest clinical development programs across more than 30 tumor types, we strive to advance breakthrough science that will shape the future of oncology. By addressing barriers to clinical trial participation, screening and treatment, we work with urgency to reduce disparities and help ensure patients have access to high-quality cancer care. Our unwavering commitment is what will bring us

closer to our goal of bringing life to more patients with cancer. For more information, visit <https://www.merck.com/research/oncology/>.

About Merck

At Merck, known as MSD outside of the United States and Canada, we are unified around our purpose: We use the power of leading-edge science to save and improve lives around the world. For more than 130 years, we have brought hope to humanity through the development of important medicines and vaccines. We aspire to be the premier research-intensive biopharmaceutical company in the world – and today, we are at the forefront of research to deliver innovative health solutions that advance the prevention and treatment of diseases in people and animals. We foster a diverse and inclusive global workforce and operate responsibly every day to enable a safe, sustainable and healthy future for all people and communities. For more information, visit www.merck.com and connect with us X (formerly Twitter), Facebook, Instagram, YouTube and LinkedIn.

Forward-Looking Statement of Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., USA

This news release of Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., USA (the “company”) includes “forward-looking statements” within the meaning of the safe harbor provisions of the U.S. Private Securities Litigation Reform Act of 1995. These statements are based upon the current beliefs and expectations of the company’s management and are subject to significant risks and uncertainties. There can be no guarantees with respect to pipeline candidates that the candidates will receive the necessary regulatory approvals or that they will prove to be commercially successful. If underlying assumptions prove inaccurate or risks or uncertainties materialize, actual results may differ materially from those set forth in the forward-looking statements.

Risks and uncertainties include but are not limited to, general industry conditions and competition; general economic factors, including interest rate and currency exchange rate fluctuations; the impact of pharmaceutical industry regulation and health care legislation in the United States and internationally; global trends toward health care cost containment; technological advances, new products and patents attained by competitors; challenges inherent in new product development, including obtaining regulatory approval; the company’s ability to accurately predict future mar-

ket conditions; manufacturing difficulties or delays; financial instability of international economies and sovereign risk; dependence on the effectiveness of the company’s patents and other protections for innovation products; and the exposure to litigation, including patent litigation, and/or regulatory actions.

The company undertakes no obligation to publicly update any forward-looking statement, whether as a result of new information, future events or otherwise. Additional factors that could cause results to differ materially from those described in the forward-looking statements can be found in the company’s Annual Report on Form 10-K for the year ended December 31, 2023 and the company’s other filings with the Securities and Exchange Commission (SEC) available at the SEC’s Internet site (www.sec.gov).

Please see Prescribing Information, including information for the Boxed Warning about embryo-fetal toxicity, for WELIREG (belzutifan) at https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/w/welireg/welireg_pi.pdf and Medication Guide for WELIREG at https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/w/welireg/welireg_mg.pdf.

GEMEINSAME FORSCHUNGSFÖRDERUNG DURCH DEN VHL-VEREIN UND DIE CHRISTINE-RATH-STIFTUNG

Mitte August 2024 haben wir zusammen mit der Christine-Rath-Stiftung unsere zweite gemeinsame Ausschreibung einer VHL-Forschungsförderung auf den Weg gebracht. Die Ausschreibungssumme betrug 30.000€, gefördert werden Projekte aus dem deutschsprachigen Raum mit Fragestellungen aus dem Spektrum der VHL-Erkrankung. Fristende für die Einreichung von Anträgen war Ende November 2024, die Entscheidung über die Vergabe mit Hilfe eines Wissenschaftlichen Expertengremiums erfolgte im Januar. Da zwei der eingereichten Anträge im Hinblick auf die wissenschaftliche Exzellenz, die Kompetenz des Antragstellers und seines Teams und die zu erwartenden innovativen Ergebnisse gleichermaßen überzeugend waren, waren wir sehr

froh, dass wir über ausreichend finanzielle Ressourcen verfügt haben, dass wir beide Anträge fördern konnten. Beide Projekte wollen wir Euch kurz vorstellen:

Das erste Vorhaben stammt von Prof. Dr. Ian Frew von der Uniklinik Freiburg und trägt den Titel „Identification of genotype-dependent epigenetic therapeutic vulnerabilities of ccRCC“. Er fasst sein Projekt für uns wie folgt zusammen:

Die Entwicklung von klarzelligen Nierenzellkarzinomen (ccRCC, aus dem Englischen clear cell renal cell carcinoma) bei VHL-Erkrankungen wird durch die Mutation mehrerer verschiedener Gene verursacht. Dazu gehören am häufigsten VHL, PBRM1, BAP1, SETD2 und KDM5C. Eine Gemeinsamkeit dieser verschiedenen Gene ist, dass sie alle einen biologischen Prozess namens Epigenetik regulieren. Epigenetik bezeichnet den Prozess, wie eine Zelle kontrolliert, welche ihrer vielen Gene aktiv exprimiert werden, um Proteine herzustellen, und welche in einem inaktiven Zustand gehalten werden. Während alle verschiedenen Zelltypen in unserem Körper dieselbe DNA enthalten, sind verschiedene Zelltypen epigenetisch unterschiedlich. Dadurch erhalten sie ihre spezialisierten Funktionen. Bei vielen Krebsarten bricht die normale Kontrolle der Epigenetik zusammen, oft, wie im Fall von ccRCC, aufgrund von Mutationen in Genen, die für die epigenetische Kontrolle wichtig sind. Der Verlust dieser normalen epigenetischen Kontrolle gilt als ein Faktor, der zur Tumorbildung beiträgt. Gleichzeitig könnte er möglicherweise auch die Achillesferse des Tumors sein.

Mit Medikamenten, die gezielt auf epigenetische Prozesse abzielen, könnte es möglich sein den epigenetischen Zustand in mutierten ccRCC-Zellen wieder in einen normaleren Zustand zu versetzen und das Wachstum der Krebszelle zu hemmen oder die Zellen sogar abzutöten. Das Interesse an der Hemmung epigenetischer Enzyme zu therapeutischen Zwecken wächst im akademischen und pharmazeutischen Sektor rasant. Eine Reihe pharmakologischer Wirkstoffe, die auf verschiedene epigenetische Prozesse abzielen, ist bereits verfügbar, und diese Liste von Wirkstoffen wird durch groß angelegte Bemühungen kleiner und großer Pharmaunternehmen ständig erweitert. Wir haben eine chemische Bibliothek von 563 Medikamenten zusammengestellt, die auf verschiedene epigenetische Prozesse abzielen und den aktuellen Stand der pharmakologischen Manipulation des Epigenoms darstellen.

Wir werden diese Bibliothek verwenden, um zu versuchen, Medikamente zu identifizieren, die ccRCC-Zellen allgemein gezielt abtöten oder die ccRCC-Zellen mit spezifischen Kombinationen der am häufigsten mutierten epigenetischen Regulationsgene abtöten. Wir hoffen, dass diese Studien den ersten Schritt auf einem langen Weg zur Entwicklung neuer Ansätze zur Behandlung von ccRCC darstellen.

Der zweite Antrag stammt von Dr. Andrea Rossi vom IUF-Leibniz Research Institute for Environmental Medicine in Düsseldorf und hat den Titel „Early Cell Fate Decisions in Tumor Development“. Er hat folgenden Text für uns verfasst:

*Sehr geehrte Frau Rath,
Sehr geehrte Damen und Herren des Vereins VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.,*

Wir bedanken uns für die großzügige Unterstützung unserer Forschungsarbeiten. Ihr Beitrag ermöglicht es uns grundlegende Fragen der Tumorentstehung beim von Hippel-Lindau (VHL) Syndrom zu untersuchen, um dazu beizutragen verbesserte Behandlungsmethoden entwickeln zu können. Wir untersuchen, wie genetische Mutationen die frühe Zell-Entwicklung beeinflussen und wie diese Veränderungen später im Leben zur Entstehung von Tumoren beitragen.

Eine der entscheidenden Fragen, die wir in diesem Zusammenhang erforschen, ist wann es zu einer sogenannten „second hit“ Mutation kommt. Diese zusätzliche genetische Veränderung stellt eine entscheidende Voraussetzung für die Entstehung von Tumoren dar und das Verständnis über die zeitliche Abfolge und die dahinterliegenden Mechanismen ist entscheidend, um die Ursprünge der Tumor-Entstehung zu verstehen und mögliche frühe Interventionspunkte zu identifizieren.

Zu diesem Zweck machen wir Gebrauch von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs). Diese Zellen haben die Fähigkeit sich in nahezu jedes Gewebe des menschlichen Körpers entwickeln zu können. Die gezielte Einbringung genetischer Mutationen in das Genom dieser Zellen erlaubt es uns, deren Auswirkungen auf Zellwachstum und -entwicklung zu analysieren.

Einige der genetischen Veränderungen, die wir hierbei einbringen, sind mit Tumoren des Gehirns oder der Niere assoziiert, während wir ebenfalls das

gesamte VHL-Gen eliminieren, wobei wir die gravierendsten Effekte erwarten. Dieser Ansatz erlaubt es uns, eine Bandbreite von Krankheitsausprägungen zu untersuchen und besser zu verstehen wie spezifische genetische Veränderungen zur Entstehung von Tumoren beitragen.

Ein entscheidender Teil unserer Arbeiten ist es zu bestimmen welche Zelltypen am stärksten von diesen genetischen Veränderungen betroffen sind und wie deren physiologische Entwicklung beeinträchtigt ist. Durch die Verwendung von organotypischen menschlichem Gewebe ähnlichen Labormodellen wollen wir die Mechanismen, die das Tumor-Wachstum fördern, aufdecken. Zusätzlich werden wir die im Zuge unserer Arbeit entstandenen Stammzell-Modelle der breiteren wissenschaftlichen Gemeinschaft zur Verfügung stellen. Dadurch können diese von Forschenden weltweit genutzt werden, um etwa Wirkstoffe zu erforschen, die eines Tages der zielgerichteten und effizienten Behandlung VHL-assoziiierter Tumore dienen könnten.

Wir sind aufrichtig dankbar für Ihre Unterstützung und hoffen Sie in Bälde an unseren Fortschritten und Entdeckungen teilhaben lassen zu können.

Als leitender Wissenschaftler des Forschungslabors freue ich mich mit einem motivierten und klugen Team an diesem Projekt zu arbeiten. Tim Grüner wird sich federführend um den Fortgang des Projekts kümmern. Hierbei wird er von Dr. Jochen Dobner, einem Experten in Stammzellbiologie, und Dr. Haribaskar Ramachandran, einem Experten für Genom-Editierung, tatkräftig unterstützt. Wir sind ebenfalls für die Unterstützung von Prof. Sven Gläsker dankbar. Prof. Gläsker ist eine führende Autorität im Bereich der VHL-Forschung und wird uns mit seiner wertvollen Expertise während der gesamten Dauer des Projekts zur Seite stehen.

Andrea Rossi



Image by starline on Freepik

BERICHT ÜBER DAS 16TH VHL SYMPOSIUM IN MAILAND – TEIL 2

Im vergangenen Oktober fand in Mailand das 16. Internationale VHL-Symposium statt, das sich insbesondere an Mediziner:innen und Forschende aus dem VHL-Bereich richtet. Im Dezember-Rundbrief haben wir Euch über die Themen informiert, die am ersten Tag des Treffens besprochen wurden, hierfolgt nun der Bericht über den Sonntag.

Unsere Berichterstattenden haben versucht, die Erkenntnisse möglichst laiengerecht zusammenzufassen, was aber angesichts der Komplexität der Themen nicht immer ganz einfach war. Wir hoffen aber dennoch, dass Ihr ein paar spannende neue Dinge lernen könnt.

Für ein besseres Verständnis setzen wir noch einmal die einführende Erläuterung von Prof. Gläsker den Berichten voran:

EINFÜHRUNG

von Prof. Sven Gläsker, Singen

Liebe Leserinnen und Leser,

Wie erwartet ging es bei diesem Meeting viel um HIF und Belzutifan. Ich möchte die Begriffe sicherheitshalber nochmal vorab kurz erklären, da sie dann im weiteren Text als bekannt vorausgesetzt werden. Den meisten von Ihnen werden die Begriffe inzwischen ohnehin geläufig sein.

HIF2alpha (umgangssprachlich kurz “HIF”) ist eines der unmittelbaren Zielproteine von VHL. Es wird normalerweise vom VHL-Protein abgebaut, sofern ausreichend Sauerstoff vorhanden ist (Normoxie). Bei defektem VHL-Protein kommt es zur unnatürlichen Anhäufung von HIF unter Normoxie.

Belzutifan (Welireg) blockiert die spezifische Wirkung von HIF und zeigt therapeutische Wirkung gegen alle Arten von VHL-Tumoren.

von Prof. Sven Gläsker, Singen

Die Entwicklung von Diagnose und Therapie

(Marston Linehan, National Cancer Institute, NIH, USA, war verhindert und wurde durch seinen Kollegen Srinivasan vertreten). Aufgrund des schwerpunktmäßigen Interesses des National Cancer Institutes an Nierentumoren war dieser historische Vortrag hauptsächlich auch an den Nierentumoren aufgehängt. Kollege Srinivasan zeigte die wesentlichen Verbesserungen in der Entwicklung der Behandlung von VHL-Nierentumoren auf.

1977 wurde bei VHL-Betroffenen mit Nierentumoren die beidseitige Entfernung der Nieren als lebensrettende Maßnahme empfohlen. In den 1990er Jahren ging man über zur "Nephron sparing surgery". Durch andere chirurgische Verfahren konnte so zunehmend funktionales Nierengewebe erhalten werden. Ein weiterer Meilenstein war die Erkenntnis, dass bei VHL-Betroffenen die Nierenzellkarzinome anders als bei denen außerhalb VHL erst sehr spät Metastasen ausbilden. Damit wurde die 3cm Regel eingeführt. Schließlich erfolgte 1993 die Identifikation des VHL-Gens, wodurch dann molekulare Untersuchungen ermöglicht wurden.

In den folgenden Jahren wurden die Wechselwirkungen des VHL-Proteins mit anderen Proteinen bekannt. Der HIF-Stoffwechselweg wurde dabei am meisten erforscht. Dieser scheint einer der wichtigsten molekularen Signalwege bei der Entstehung von VHL-Tumoren zu sein. Die drei HIF-Forscher Kaelin, Ratcliffe und Semenza wurden für ihre Arbeiten 2019 mit dem Medizin-Nobelpreis ausgezeichnet. Danach folgte die Entwicklung von Medikamenten, die an den verschiedenen neu entdeckten Mechanismen ansetzten. Unter anderem wurden verschiedene Versuche unternommen, den für die Gefäßentwicklung wichtigen Rezeptor VEGF zu blockieren. Dieser ist ein direkt von HIF abhängiger Rezeptor. Es gab mit dieser Gruppe von Substanzen (z.B. Pazopanib) teils gute Effekte auf die Nierentumoren, jedoch keinen Effekt auf die ZNS-Tumoren. Anfang 2000 gab es erste Hinweise, dass vermutlich HIF selbst das

Zielprotein sein sollte, das man blockieren muss. Substanzen, die dazu in der Lage waren, mussten erst entwickelt werden. Darunter war die Substanz, die später als Belzutifan bekannt werden sollte. Mit dieser Substanz zeigten sich von Anfang an deutliche positive Effekte auf das Tumorstadium. Nebenwirkungen halten sich für eine Chemotherapie relativ im Rahmen: Anämie (Blutarmut), Erschöpfung, Kopfschmerzen gehören zu den häufigeren.

In der jüngeren Geschichte geht es nun eher um die Zulassung von Belzutifan. Inzwischen kann man sagen, dass Belzutifan das Wachstum aller Arten von VHL-Tumoren stoppt und häufig sogar die Tumoren kleiner werden. Langzeiteffekte und Langzeitnebenwirkungen sind noch nicht bekannt. Resistenzentwicklungen werden derzeit untersucht. Außerdem ist es Gegenstand von Untersuchungen, in welchen Situationen bei VHL-Patienten das Medikament angewendet werden und wann wieder abgesetzt werden sollte. Das theoretisch vorstellbare Einsatzspektrum reicht von einer medikamentösen Alternative bei schwer operablen Tumoren bis hin zur vorsorglichen Gabe, um überhaupt das Entstehen von Tumoren bei VHL-Betroffenen zu verhindern. Wir warten gespannt, was beim nächsten Symposium in zwei Jahren hier an Neuigkeiten bekannt sein wird und wir hoffen, dass wir dann auch in Europa von den neuen Möglichkeiten profitieren können.

SESSION 2: KLINISCHE BEHANDLUNG VON VHL-TUMOREN – SYSTEMISCHE WIRKSTOFFE FÜR VHL

von PD Dr. Florian Gessler, Rostock

In der Session „**Clinical management of VHL tumors – Systemic Agents for VHL**“ ging es um die systemische Behandlung von Tumoren bei Von-Hippel-Lindau-Patienten. Experten präsentierten aktuelle Entwicklungen und Studien zu verschiedenen medikamentösen Ansätzen, die das Tumorstadium hemmen und die Lebensqualität der Betroffenen verbessern sollen. Insbesondere wurden Wirkstoffe und Therapieoptionen diskutiert, die gezielt auf die genetischen und molekularen Mechanismen von VHL abzielen, um eine möglichst effektive und gleichzeitig schonende Behandlung zu ermöglichen.

In dem Vortrag **“Mid-term outcomes following HIF inhibition in VHL disease”** wurden die mittelfristigen Ergebnisse der HIF-Hemmung bei Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL) beleuchtet. Der Hypoxie-induzierte Faktor (HIF) spielt eine zentrale Rolle im Tumorwachstum bei VHL-Patienten, da Mutationen im VHL-Gen zu einer erhöhten Aktivität von HIF führen, was das Wachstum von Tumoren fördert. Der Vortrag thematisierte den Einsatz von Belzutifan, einem Medikament, das diese Aktivität hemmen soll.

In einer Phase-2-Studie mit dem Wirkstoff PT2385 (Belzutifan) zeigten sich vielversprechende Ergebnisse: Patienten mit VHL-assoziierten Nierentumoren, Pankreasneuroendokrinen Tumoren (PNET) und Hämangioblastomen des zentralen Nervensystems und der Netzhaut wiesen Tumorrückbildungen auf. Ein Patient konnte das Medikament über mehr als fünf Jahre erfolgreich einnehmen, was auf eine gute Langzeitwirkung hinweist. Allerdings gab es erhebliche Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen den Patienten, was die Dosierung und Wirksamkeit beeinflussen kann). Im August 2021 wurde Belzutifan von der FDA als erste systemische Therapie für VHL-assoziierte Tumoren zugelassen. Diese neue Behandlungsoption ermöglicht es, bei einigen Patienten eine Operation zu vermeiden oder zumindest hinauszuzögern. Belzutifan ist jedoch nicht als Ersatz für chirurgische Eingriffe gedacht, sondern soll diese ergänzen. Langfristige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments werden weiterhin gesammelt, um mögliche Nebenwirkungen und Resistenzentwicklungen zu überwachen. Nicht alle VHL-Patienten sind geeignete Kandidaten für eine Behandlung mit Belzutifan. Die Auswahl der Patienten und der Zeitpunkt des Therapiebeginns sind entscheidende Faktoren. Bei größeren Tumoren, die normalerweise eine Operation erfordern (z. B. Nierentumoren über 3 cm), sollte in den meisten Fällen weiterhin operiert werden. Patienten mit geringer Tumorlast und einem langsamen Tumorwachstum könnten hingegen von einer engmaschigen Überwachung profitieren und gegebenenfalls erst später mit der medikamentösen Therapie beginnen. Die Patienten sollten regelmäßig überwacht werden, um mögliche Resistenzentwicklungen frühzeitig zu erkennen. Dieser Vortrag zeigte, dass die HIF-Hemmung durch Belzutifan eine wertvolle Ergänzung zur bisherigen Behandlung von VHL-assoziierten Tumoren darstellt und insbesondere Patienten mit geringer Tumor-

last eine neue Option bietet, ohne sofortige operative Eingriffe vornehmen zu müssen.

In dem Vortrag **“Quality of life and toxicity under HIF inhibitors in hereditary and sporadic ccRCC”** wurde die Verträglichkeit und Auswirkung der HIF-Hemmer-Therapie auf die Lebensqualität von Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) sowie mit sporadischen klarzelligen Nierenzellkarzinomen (ccRCC) thematisiert. HIF-Inhibitoren, wie Belzutifan, bieten eine vielversprechende Therapieoption zur Kontrolle des Tumorwachstums, doch deren Nebenwirkungen und Auswirkungen auf die Lebensqualität stellen nach wie vor Herausforderungen dar. Belzutifan ist die erste systemische Therapie, die die Tumorgöße bei den meisten VHL-bedingten Läsionen verringert und bei den meisten Patienten gut verträglich ist. Die Therapie zeigt in vielen Fällen langanhaltende Ergebnisse. Dennoch bleibt sie begrenzt: Sie kann die meisten Tumoren nicht vollständig beseitigen, und nicht alle Patienten vertragen das Medikament gut. Zudem fehlen noch größere Datensätze und langfristige Beobachtungen, um die Langzeitwirkungen und mögliche Resistenzmechanismen besser zu verstehen.

VHL-Patienten sind in der Regel jünger und legen großen Wert auf die Erhaltung ihrer Lebensqualität. Da für viele auch lokale Therapiemöglichkeiten und längere Überwachungsintervalle zur Verfügung stehen, ist die Abwägung der Systemtherapie besonders wichtig. Eine langfristige systemische Therapie kann belastend sein und erfordert oft Geduld und eine hohe Toleranz für potenzielle Nebenwirkungen. Belzutifan wird im Allgemeinen gut vertragen, allerdings treten häufig Nebenwirkungen wie Anämie (bei 90 % der Patienten) und Müdigkeit (bei 66 %) auf, die die Lebensqualität beeinträchtigen können. Obwohl diese Nebenwirkungen meist mild sind (Grad 1–2), können sie für einige Patienten unangenehm und belastend sein. Eine der großen Fragen ist, welche Patienten am besten für die Therapie mit Belzutifan geeignet sind und wann der optimale Zeitpunkt für den Beginn der Behandlung ist. Der aktuelle Ansatz besteht darin, die Therapie fortzusetzen, bis die Krankheit fortschreitet oder die Nebenwirkungen zu stark werden. Es wird jedoch diskutiert, ob alternative Behandlungspläne sinnvoll sein könnten, um die Lebensqualität zu verbessern und die Therapie optimal an die individuellen Bedürfnisse anzupassen.

Zusammenfassend zeigt dieser Vortrag, dass Belzutifan eine wichtige Rolle bei der Behandlung von VHL-assoziierten Tumoren spielt, allerdings sorgfältig auf Nebenwirkungen geachtet werden muss, um die Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Die Entwicklung alternativer Therapiemodelle und eine bessere Patientenauswahl könnten dazu beitragen, die Therapie zukünftig noch besser an die individuellen Bedürfnisse anzupassen.

In dem Vortrag **“Impact of HIF-2 α Inhibition on CNS tumors – Auswirkungen der HIF-2 α -Hemmung auf ZNS-Tumoren**“ wurden die Auswirkungen der Hemmung des Hypoxie-induzierten Faktors 2-Alpha (HIF-2 α) auf Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS), insbesondere auf Hämangioblastome, bei Von-Hippel-Lindau-Patienten (VHL) behandelt. Hämangioblastome treten bei vielen VHL-Patienten auf und betreffen das Kleinhirn, das Rückenmark und die Netzhaut. Aufgrund ihrer Lage und Struktur stellen sie eine besondere Herausforderung für die Behandlung dar. Hämangioblastome im ZNS können chirurgisch behandelt werden, jedoch ist dies in bestimmten Fällen schwierig, insbesondere bei Tumoren, die sich in heiklen Bereichen wie dem Hirnstamm oder in der Nähe des Sehnervs befinden. Für kleinere Tumoren und solche ohne Zystenbildung hat sich auch die Strahlentherapie als wirksam erwiesen, obwohl die Strahlenempfindlichkeit von Hämangioblastomen generell gering ist. Es wird oft beobachtet, dass sich die Symptome zunächst verschlechtern, bevor eine Verbesserung eintritt. Die Hemmung von HIF-2 α durch den Einsatz von Medikamenten wie Belzutifan zeigt Potenzial, das Tumorwachstum zu bremsen. In klinischen Studien wurden positive Ansprechraten bei VHL-assoziierten Tumoren festgestellt. Die objektive Ansprechrate (ORR) lag bei etwa 30 %, und die Tumorregression wurde bei einer Vielzahl von Patienten dokumentiert. Trotz dieser Erfolge wird jedoch auch bei einigen Patienten eine Resistenzentwicklung gegen die HIF-2 α -Hemmung beobachtet. Sowohl eine „de-novo“-Resistenz (von Beginn an) als auch eine erworbene Resistenz nach längerer Therapie konnten festgestellt werden. Offene Fragen betreffen den optimalen Behandlungszeitraum und die Möglichkeit, Patienten intermittierende Behandlungspausen anzubieten, ohne die Wirksamkeit zu gefährden. Es bleibt zu untersuchen, ob eine kontinuierliche Behandlung effektiver ist als eine intermittierende und wie sich Therapiepausen auf das

Risiko eines Tumorwachstums auswirken könnten. Ein weiterer wichtiger Forschungsbereich ist das Verständnis der Resistenzmechanismen, um die Therapie gezielt anpassen zu können und Langzeiterfolge zu sichern.

Insgesamt bietet die HIF-2 α -Hemmung durch Medikamente wie Belzutifan eine vielversprechende, wenn auch nicht endgültige Lösung für die Behandlung von ZNS-Hämangioblastomen bei VHL-Patienten. Weitere Forschung ist erforderlich, um die Wirksamkeit und Sicherheit langfristig zu verbessern und mögliche Resistenzentwicklungen besser zu verstehen.

SESSION 3: SIGNALTRANSDUKTION UND MODELLIERUNG BEI DER VHL-KRANKHEIT

von Dr. Stephanie Naas, Erlangen

In der Session “Signal Transduction and Modeling in VHL disease” wurden grundlagenwissenschaftliche Forschungsprojekte vorgestellt, die neue therapeutische Strategien zur Behandlung von Tumoren, die im Rahmen der VHL-Erkrankung gehäuft auftreten, hervorbringen könnten.

Das zentrale Paradigma in der Tumorentstehung von Nierenkrebs lautet: Der Verlust von Von Hippel-Lindau Protein führt zur uneingeschränkten Aktivierung von Hypoxie-induzierten Faktoren, die u.a. durch das Hochregulieren von Wachstumsrezeptoren das Tumorwachstum unterhalten. Verfügbare medikamentöse Therapien umfassen aktuell die Hemmung von Wachstumsfaktoren und auch die Hemmung von Hypoxie-induzierbarem Faktor 2 durch Belzutifan. Q. Zhang (UT Southwestern) stellte in seinem Vortrag „Study New VHL Signaling Axis in Kidney Cancer“ Untersuchungen zu möglichen neuen Therapiezielen vor: Ein Therapieansatz könnte der Stoffwechsel von Fetten sein, der im Rahmen von VHL Mutationen fehlreguliert ist. Dass Störungen im Sauerstoff-Haushalt wie auch auf Stoffwechselebene das Metastasierungspotential von Tumorzellen beeinflusst, illustrierte auch G. Genovese (University of Texas; Vortrag: „Cross Species Functionalization Of The Cancer Genome“). Eingriffe in die Verwertung von zellulären Stoffwechselprodukten wie auch die Verarbeitung

von Sauerstoff können die Fitness der Tumorzellen beeinflussen. Ein weiterer interessanter Ansatz – ebenfalls vorgestellt durch Q. Zhang – bezieht sich auf die Ebene der mRNA: DNA wird in mRNA umgeschrieben, die letztlich in ein Protein umgesetzt wird. Diese Proteine bilden z.B. zelluläre Strukturelemente oder Enzyme und bestimmen die Architektur und die Funktion der Zelle. Im Rahmen von VHL-Mutationen werden mRNAs in Ihrer Stabilität verändert und damit ultimativ die Zellfunktion über eine gestörte Proteinherstellung gestört. Diese Tumor-spezifisch veränderten mRNAs sind Inhalt eines sich rasant entwickelnden Forschungsfeld und könnten Potential für innovative therapeutische Interventionen bieten.

Welche Abschnitte der DNA in mRNA umgeschrieben werden, hängt vom „Verpackungszustand“ der DNA, d.h. epigenetischen Faktoren, ab: Ist sie zugänglich, kann sie abgelesen werden, ist sie in dichten Eiweißstrukturen, dem Chromatin, verpackt, sind die betroffenen Gene „stillgelegt“. Im Nierenkrebs sind Gene der Eiweiße, die den Verpackungszustand der DNA beeinflussen, häufig mutiert. Welche Konsequenzen Mutationen von Chromatin-modifizierenden Proteinen haben, untersuchen R. Dere (Baylor College of Medicine, Texas; Vortrag: „Linking VHL and SETD2 in a Common Oncogenic Pathway Converging at the Mitotic Spindle“) sowie S. Vanharanta (University of Helsinki; Vortrag: „Transcriptional Control of Renal Carcinogenesis“). Bereits jetzt wird offensichtlich, dass neben reinen Veränderungen auf der Ebene der DNA (=Genmutationen) epigenetische Voraussetzungen und Störungen in einer Zelle essentielle Faktoren darstellen, die die Aggressivität von Tumorzellen und ihr Potential, zu metastasieren, beeinflussen.

Ein besseres Verständnis der Tumorbiologie beinhaltet auch, klinische Phänomene wie die unterschiedliche Verteilung von Tumorarten zwischen Männern und Frauen erklären zu können. Dieses Forschungsfeld wird von I. Frew (Uniklinik Freiburg; Vortrag „Sex-specific differences in ccRCC: separating the functions of KDM5C and KDM5D“) bearbeitet, der durch das Einführen von Nierenkrebsverursachenden Mutationen in Mäuse geschlechtsspezifische genetische Faktoren, die im Menschen relevant sind, modelliert.

von Prof. Dr. Jan-Helge Klingler, Freiburg

SESSION 4: KLINISCHES MANAGEMENT VON VHL-TUMOREN AUSSERHALB DER NIEREN

Minimal-invasive Therapie retinaler Hämangioblastome

S. Mukai (Boston, USA)

Den Einstieg in diese Session bezieht der Augenarzt Prof. S. Mukai aus Boston (USA), der über die minimal-invasive Behandlung retinaler Hämangioblastome sprach. Hierbei ist die Unterscheidung wichtig, ob retinale Hämangioblastome weiter entfernt vom Sehnerv (extrapapillär) oder sehr nahe am Sehnerv (juxtapapillär) entdeckt werden. In diesem Zusammenhang ist eine frühe Erkennung der Tumoren entscheidend, um das Sehvermögen langfristig zu sichern. Denn wichtig für den Erhalt der Sehschärfe (Visus) ist die Unversehrtheit der Papille, als des Beginn des Sehnerven, selbst, auch wenn weiter entfernt in der Netzhaut (Retina) mehrere Tumoren vorliegen. Empfehlenswert ist die Untersuchung durch eine Augenärztin oder einen Augenarzt, die/der eine hohe Erfahrung mit retinalen Hämangioblastomen hat. Hilfreich sind hierfür moderne Ophthalmoskope. Prof. Mukai setze dabei zusätzlich gerne die Fluoreszein-Angiografie ein, eine spezielle hochauflösende Gefäßdarstellung der Netzhaut und somit auch der stark durchbluteten Tumoren, um auch kleinere retinale Hämangioblastome zu entdecken und zu beurteilen. Allerdings wird dies nicht von allen Fachleuten so gesehen - z.B. aufgrund möglicher Unverträglichkeiten der verabreichten Substanz. In der Regel werde die Laserkoagulation als Therapie der ersten Wahl eingesetzt. Einen Stellenwert der Strahlenbehandlung bei retinalen Hämangioblastomen sieht Prof. Mukai nicht, da diese Tumoren nicht auf die Strahlentherapie ansprechen.

Die Einnahme von Belzutifan lässt jüngst eine zumindest gewisse Wirkung auf retinale Hämangioblastome vermuten. Jedoch berichtet Prof. Mukai aus eigener Erfahrung, dass manche solcher Tumore auch unter Belzutifan-Therapie weiter gewachsen seien. Inwieweit der Einsatz von Belzutifan künftig die Art und Weise von Kontrolluntersuchungen und dem Behandlungsregime beeinflussen wird, verbleibt noch Gegenstand weiterer Studien.

ZNS-Hämangioblastome – die Rolle der Chirurgie im modernen Zeitalter

P. Chittiboina (Washington, USA)

Prof. P. Chittiboina (NIH, USA) berichtete zunächst von den seiner Ansicht nach wichtigsten 3 Schlüsselerkenntnissen aus den letzten ca. 20 Jahren, hierunter dass (1) das Wachstum von ZNS-Hämangioblastomen (weiterhin) unvorhersehbar ist, (2) nicht die Größe dieser Tumoren alleine die Entscheidung zur chirurgischen Entfernung bedingen sollte und (3) bei einem beschwerdefreien VHL-Betroffenen eher eine defensive Haltung zur chirurgischen Tumorentfernung bei ZNS-Hämangioblastomen eingenommen werden sollte, um unnötige Operationen zu vermeiden. Als günstig werde der Zeitpunkt zur Operation angesehen, wenn ein Tumor durch sein Wachstum solch einen Volumeneffekt (bestehend aus solidem Tumoranteil, Schwellung um den Tumor herum und ggf. entstandener Tumor-bedingte Zyste) hervorruft, der ein kritisches Maß übersteigt und hierdurch die ersten Symptome verursacht. Eine eher späte Operation hingegen hat eine schlechtere Prognose, bereits eingetretene neurologische Störungen wieder zu beseitigen. Nach der Einführung von Bevacizumab in den USA habe das Team um Prof. Chittiboina nach 2021 weniger Operationen an ZNS-Hämangioblastomen durchgeführt, was auf die positive Wirkung des Medikaments auf diese Tumoren zurückgeführt werden könne. Dennoch bleibe die chirurgische Entfernung ein wichtiger Grundpfeiler der Therapie von ZNS-Hämangioblastomen. Denn unter anderem wurde beobachtet, dass Bevacizumab wegen Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit abgesetzt wurde. Insgesamt verbleibt aktuell unklar, welche Betroffenen am meisten von einer Operation oder von Bevacizumab profitieren. Zu dieser Fragestellung sollen die Untersuchungen der nächsten Jahre mehr Erkenntnisse liefern.

ZNS-Hämangioblastome – die Gründe für die Chirurgie an erster Stelle

A. Feletti (Verona, Italien)

Im Anschluss vertieft Prof. A. Feletti aus Verona (Italien) Überlegungen zur Behandlungsstrategie von ZNS-Hämangioblastomen. Er greift



Image by jamoon028 on Freepik

die bereits geschilderten Erkenntnisse über das Wachstumsverhalten dieser Tumoren auf und schildert die guten Ergebnisse der chirurgischen Therapie. Er wiederholt, dass asymptomatische Tumore in der Regel keiner Operation bedürfen, erste Symptome einen guten Zeitpunkt zur Entfernung darstellen und nach einer zu späten Operation anhaltende neurologische Schädigungen verbleiben können. In begründeten Fällen kann trotz Beschwerdefreiheit eine Tumorentfernung sinnvoll sein, so z. B. wenn eine Verlegung der Hirnwasser-Zirkulation droht. Die vorliegenden Untersuchungen und Zusammenstellungen der Literatur hinsichtlich der Strahlentherapie von ZNS-Hämangioblastomen lassen keine klaren Schlüsse hinsichtlich deren Wirkung zu. Hierfür wurden die Tumoren nicht lange genug nachuntersucht, so dass ein möglicher positiver Einfluss der Strahlenbehandlung kaum vom erwartbaren natürlichen Verlauf der Erkrankung unterschieden werden könne. Selbst die durchführenden Strahlentherapeuten kämen in ihrer Arbeit zu dem Schluss, dass eine prophylaktische Bestrahlung von ZNS-Tumoren unnötig sei und die chirurgische Entfernung die Therapie der Wahl darstellen solle. Somit komme die Strahlentherapie nur in sehr ausgewählten Situationen in Betracht, wenn eine chirurgische Maßnahme im Rahmen einer Nutzen-Risiko-Abwägung nicht als sinnvoll erachtet werden kann.

22-JÄHRIGER KÄMPFT SICH INS LEBEN ZURÜCK

Aus: Eßlinger Zeitung, erschienen am 21. Januar 2025

Aufgeben ist nicht drin. Timo Kimmelman aus Ostfildern leidet unter einer seltenen Krankheit, die zu Tumorbildungen führt. Er hat Erfahrungen mit Operationen, monatelangen Reha-Aufenthalten, körperliche Einschränkungen. Doch er lässt sich nicht unterkriegen.

Er ist ein riesengroßer Fußballfan. Doch wenn er sich als einen Profi bezeichnet, dann meint er damit keine Fußballkarriere. Er sei ein „Profi im Erdulden von Operationen“, sagt Timo Kimmelman: „Und auch bei Krankenhausaufenthalten bin ich längst kein Amateur mehr.“ Elfmal lag er mit seinen 22 Jahren bereits auf dem OP-Tisch. Denn der junge Mann aus Ostfildern leidet an dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom, einer seltenen erblichen Erkrankung, die sich in der Bildung meist gutartiger Tumore äußert. Mit seiner Lebensgeschichte möchte er anderen Menschen Mut machen.

Fußball ist sein Leben. Nicht nur weil ihn seine ebenfalls fußballbegeisterten Eltern nach dem ehemaligen VfB-Torwart Timo Hildebrand benannt haben. Nein, das runde Leder war auch ein Lebenselixier. Nach einer der vielen Operationen war Timo Kimmelman vom Bauchnabel ab gelähmt, er konnte seine Beine nicht mehr spüren und nicht mehr bewegen. „Sie werden nie wieder gehen können. Bereiten Sie sich auf ein Leben im Rollstuhl vor“, lautete die niederschmetternde Diagnose. Dann schaute sich der sympathische junge Mann das Fußballspiel Manchester United gegen Real Madrid auf dem Fernseher seines Klinikzimmers an: „Da hat es in meinem Kopf Klick gemacht.“

Er erinnerte sich an seine aktive Kickerzeit beim TB Ruit, viele Stadionbesuche, das Mitfiebern bei spannenden Spielen. Diese Zeit wollte er zurückhaben: „Am nächsten Morgen konnte ich wieder fünf Schritte gehen.“ Sehr wackelig und unsicher zwar. Doch mit Physiotherapie, Disziplin und Zähigkeit hat er sich zurück ins Leben gekämpft.

Das war kurvenreich. Im Alter von drei Jahren wurde das Von-Hippel-Lindau-Syndrom bei ihm festgestellt. Doch bis in die Teen-

agerzeit hinein, sagt Timo Kimmelman, führte er das Leben eines ganz normalen Kindes und Jugendlichen. Er hatte gute Noten in der Realschule, trieb viel Sport, war in seinem Verein aktiv. Dann machte er beim Nagelschneiden eine schlimme Entdeckung. Als er sich mit der Schere in den kleinen Finger der rechten Hand stach, spürte er nichts – keinen Schmerz. Aus Unsicherheit behielt er die Entdeckung für sich. Doch das



Taubheitsgefühl bereitete sich in der Hand aus. Ein Tumor hinter der Wirbelsäule im Rückenmarkskanal verursachte die Beschwerden. Eine Operation sollte helfen. Doch nach dem Eingriff blieb der Arm steif, die Finger ließen sich nicht mehr bewegen. Mit zäher Energie hat er einen großen Teil der Beweglichkeit zurückgewonnen. Ein Taubheitsgefühl im Handteller ist geblieben.

Aufgeben ist keine Option. Niemals, sagt Timo Kimmelman: „Das Lachen habe ich immer beibehalten.“ Selbst als er mit einem Helikopter von der Medius-Klinik in Ruit zu einer dringend notwendigen Operation an die Uniklinik in Freiburg geflogen wurde, habe er mit der Begleitperson, einer jungen Absolventin des Bundesfreiwilligendienstes, gescherzt und herumgealbert. „Ich lebe von heute auf morgen. Und hoffe, dass der nächste Tag noch besser wird als der letzte“, meint er. „Ich bin dankbar, dass ich leben darf. Ich wollte in mein Leben zurückkehren – und die Motivation dazu war immer da.“

Einschränkungen durch die Erkrankung nimmt er in Kauf. Wegen Gleichgewichtsstörungen, Taubheitsgefühlen in Armen und Beinen, schneller Ermüdung geht er nicht mehr in Clubs, zu großen Partys, ins geliebte Fußballstadion oder zu Veranstaltungen mit großen Menschenmengen. Seit drei Jahren, sagt er, hat er keinen Schluck Alkohol getrunken. Und sich ans Steuer eines Autos zu setzen, sei zu gefährlich. Beziehungen und Freundschaften gingen

wegen dieser Einschränkungen in die Brüche. Aber er macht das beste draus – trifft sich mit Freunden zum Essen, macht Spinning im großelterlichen Haus, hält Kontakt zum Bekanntenkreis, tauscht sich mit Betroffenen aus.

Seine Zukunftspläne sind klar. Trotz Rückschlägen. Nach dem Wechsel von der Realschule auf das Technische Gymnasium musste er die zwölfte Klasse wegen der langen Krankenhaus- und Reha-Aufenthalte wiederholen. Seinen Abschluss hat er dennoch gemacht und ein Jahr Bundesfreiwilligendienst (Bufdi) bei der Volkshochschule in Ostfildern drangehängt. Einen Studienplatz für Public Management hatte er in der Tasche. Da meldete sich die Krankheit zurück. Lernen und Prüfungen schreiben, das ging nicht, sagt er: „Doch es stehen noch immer genügend Türen offen.“ Nach verschiedenen Tätigkeiten und Praktika in Verwaltungen möchte er eine Ausbildung zum Verwaltungsfachwirt starten.

An manchen Jahreswechslern haben ihn böse Vorahnungen beschlichen, die sich in Form von Krankheitsausbrüchen bewahrheitet haben. Doch zu Silvester 2024 fühlte er sich gut. Partys wollte er nicht besuchen. Er habe seine beiden Katzen beruhigt, als die Böllerei losging, sagt Timo Kimmelman. Die Tiere hatten Angst – er nicht. Er packt die Zukunft mutig an.

NEUES VHL-ZENTRUM AM UNIVERSITÄTS- KLINIKUM KÖLN

Anfang Oktober ist Herr Prof. Dr. Roman-Ulrich Müller, Professor für Translationale Nephrologie und Sprecher des Zentrums für Seltene Nierenerkrankungen des Universitätsklinikums Köln, an unseren Verein herangetreten und hat sein Interesse bekundet, bei sich eine strukturierte VHL-Vorsorge anzubieten. Über diese Anfrage waren wir mehr als begeistert und ein paar Mails später haben wir nunmehr ein neues „Zuhause“ in Köln!

Aber wer ist das jetzt eigentlich, dieser Prof. Müller und wie sollen die Kontrollen bei ihm ablaufen? Klar, dass ich gerne mehr wissen wollte, weshalb ich ihn gefragt habe, ob er mir ein paar Fragen für unseren Rundbrief beantworten würde, wozu er sich zu meiner großen Freude auch gleich bereit erklärt hat:

INTERVIEW MIT PROF. DR. ROMAN-ULRICH MÜLLER – LEITER DES VHL-ZENTRUMS IN KÖLN

Dagmar Rath: Herr Prof. Müller, warum haben Sie sich dafür entschieden, ein VHL-Zentrum bei sich aufbauen zu wollen?

Roman-Ulrich Müller: Im Zuge unserer klinischen Arbeit mit seltenen und erblichen Nierenerkrankungen konnten wir viele Erfahrungen sammeln. Wir glauben, dass es einen hohen Bedarf im Bereich VHL gibt, was die Koordination der Behandlung und die Beratung der Betroffenen angeht.

Dagmar Rath: Bitte stellen Sie sich jetzt folgende Situation vor: An Ihrer Klinik findet ein Treffen von VHL-Betroffenen statt, die Sie alle kennenlernen wollen. Was würden Sie ihnen sagen?

Roman-Ulrich Müller: Ich würde darauf hinweisen, dass wir natürlich alle Untersuchungen im Sinne der international etablierten Standards zu Vorsorge und Screening durchführen. Es wird aber vor allem auch die individuelle Situation und Problematik jedes Betroffenen berücksichtigt. Lösungen für den Einzelfall werden gesucht und ganz persönliche mit den Betroffenen und ggf. auch ihrer Familie besprochen.

Dagmar Rath: Sie sind Nephrologe. Warum haben Sie sich gerade für diese fachliche Ausrichtung entschieden?

Roman-Ulrich Müller: In der Nephrologie sehen wir ein breites Spektrum von Krankheiten, die neben der Niere auch häufig mehrere andere Organsysteme betreffen. Dabei spielen genetisch bedingte Krankheiten eine große Rolle, deren Ausmaß wir erst langsam besser verstehen. Es ist eine sehr „vernetzte“ Fachrichtung mit komplexen Patienten.

Dagmar Rath: Wir sind immer noch bei dem VHL-Treffen und Ihrem „Vorstellungsgespräch“. Die Betroffenen wollen gerne mehr über den Menschen im Arztkittel erfahren. Wer sind Sie, was macht Sie aus?

Roman-Ulrich Müller: Ich bin ein sehr neugieriger Mensch, der gerne mit anderen im Team zusammenarbeitet. Dabei hat mich schon immer brennend interessiert, zu verstehen wie Erkrankungen entstehen. Ganz zentral für mich ist die Translationale Medizin. Diese beschäftigt sich mit der Frage, wie solches Wissen zur Verbesserung der Behandlung führen kann. Hierbei wollen wir als Mediziner diese Entwicklung in enger Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern aber vor allem auch den Betroffenen aktiv gestalten. Ganz toll finde ich es auch jüngere Mediziner für diese Themen zu begeistern und habe hier nun mit Dr. Degenhardt einen hervorragenden Kollegen gefunden, der dieses Feld gemeinsam mit dem gesamten Team in Köln weiter ausbauen wird.

Dagmar Rath: Herr Degenhardt, darf ich Sie dann einmal fragen, wie wird das Screening bei Ihnen ablaufen?

Jan Degenhardt: Für erwachsene Patienten mit VHL-Syndrom stellt unsere Sprechstunde für genetische Nierenerkrankungen die zentrale Anlaufstelle dar, wir stehen im Austausch mit den anderen Fachabteilungen und koordinieren die Screening-Untersuchungen. Bei der ersten Vorstellung steht im Vordergrund die Krankengeschichte und den Stand der Screening-Untersuchungen kennenzulernen. Hiervon ausgehend werden die zukünftigen Screening-Untersuchungen geplant. Wir sind immer bestrebt den Aufwand für die Betroffenen überschaubar zu halten, indem wir die Untersuchungen ganz gebündelt planen und als Nephrologie einen Ansprechpartner bieten, der mit den Patienten gemeinsam die Behandlung koordiniert.

Dagmar Rath: Und zum Schluss würde ich noch gerne wissen, ob wir schon jetzt zu Ihnen kommen können oder brauchen Sie noch ein wenig Zeit für die Organisation?

Jan Degenhardt: Eine Vorstellung ist bereits jetzt jederzeit möglich. Wir empfehlen immer sich mindestens 3 Monate vor angestrebtem Termin zu melden, damit die Untersuchungen gebahnt werden können. Im Einzelfall sind aber natürlich bei akuten Fragestellungen auch raschere Termine denkbar.

Dagmar Rath: Herr Prof. Müller, Herr Dr. Degenhardt, ich danke Ihnen ganz herzlich für die Beantwortung meiner Fragen!

Und hier nun noch die Kontaktdaten:

Sprechstunde für seltene Nierenerkrankungen der Uniklinik Köln

Mail: nephrologie-sne@uk-koeln.de

Sekretariat: 0221 – 478 - 3439

USA JA, DEUTSCHLAND NEIN - WO LEBENSWICHTIGE THERAPIEN FEHLEN

Auf: Handelsblatt.com erschienen am 27.12.2024

Obwohl in Amerika auf dem Markt, stehen viele Therapien lebensbedrohlich erkrankten Europäern nicht zur Verfügung. Woran das liegt und was sich ändern muss.

Hätte Tanja Kästner* das Medikament Belzutifan nicht über Umwege bekommen, dann wäre sie jetzt blind. Seit 30 Jahren leidet sie an den Symptomen einer seltenen, erblichen Erkrankung: dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL). Bei Betroffenen können sich an unterschiedlichen Organen des Körpers Tumore entwickeln. Bei Kästner sind das Kleinhirn, das Rückenmark, die Bauchspeicheldrüse und die Augen betroffen. Davon hatte die Krankheit schon eines zerstört. Mit dem anderen konnte sie kaum noch sehen. „Der Druck ist nicht in Worte zu fassen, den man verspürt, wenn man weiß, dass man blind wird“, sagt sie. 15 Operationen hatte sie über sich ergehen lassen, doch der Tumor war stärker. Nun hat ein Medikament, das in Deutschland bis dato nicht verfügbar ist, ihr Augenlicht gerettet. Und vielleicht ihr Leben.

Kästner ist nur eine von vielen Patienten, die unter Krankheiten leiden, für die es in Deutschland keine zugelassenen Medikamente gibt. Oft geht es um Leben oder Tod, je weiter die Krankheit fortschreitet, desto geringer werden die Heilungschancen.

Obwohl Deutschland als fortschrittlicher Medikamentenmarkt gilt, zeigt ein Vergleich mit den USA: Mehr als 100 Mittel, die dort in den vergangenen neun Jahren auf den Markt kamen, sind laut dem Lobbyverband der forschenden Pharmaunternehmen (VFA) in Deutschland nicht zugelassen. Einige Pharmaunternehmen entscheiden sich trotz Zulassung sogar dagegen, Produkte auf den deutschen Markt zu bringen. Oder ziehen sie zurück.

Patienten, Ärzte und Pharmaunternehmen zeigen sich besorgt: Der Deutschland-Chef von Boehringer Ingelheim findet die deutschen Erstattungsregelungen „innovationsfeindlich“. Bernd Kasper, ärztlicher Geschäftsführer des Mannheim Cancer Center (MCC), sieht eine „Therapieeinschränkung“. Und der VFA warnt davor, die bisherigen Regeln für Medikamente für seltene Krankheiten noch weiter zu verschärfen – denn damit könnte sich die Zahl der neuen Mittel gegen seltene Krankheiten halbieren.

Europäische Patienten müssen oft jahrelang warten

Laut Betroffenen, Ärzten und Pharmaunternehmen verzögert sich die Zulassung in Europa oft um bis zu drei Jahre im Vergleich zu den USA. Nicht immer liegt das allein am Zulassungsverfahren selbst. Häufig entscheiden sich Pharmaunternehmen bewusst dafür, die Mittel zunächst in den USA zur Zulassung einzureichen und später den Schritt nach Europa zu gehen.

Das liegt auch daran, dass Pharmaunternehmen in den USA deutlich höhere Preise verlangen können. 2021 lagen die Preise für Markenarzneimittel laut einer Studie eines amerikanischen Thinktanks in den USA im Schnitt 344 Prozent höher als in anderen Ländern, die der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) angehören.

Auch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) beobachtet das Phänomen. Auf Anfrage heißt es, die Versicherten in den USA müssten im Gegensatz zu Deutschland hohe Eigenanteile und Zahlungen leisten, was die Marktsituation insgesamt beeinflusse. Die Bedingungen für Unternehmen in den USA seien zudem bes-

ser, weil es dort ein attraktives Umfeld für klinische Studien und viel Risikokapital gebe.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) verweist auf Anfrage darauf, dass die Pharmaunternehmen selbst entscheiden, wo und wann sie einen Zulassungsantrag stellen. Die EMA habe mehrere Initiativen gestartet, damit Patienten in Europa schneller Zugang zu neuen Medikamenten bekommen. Sie setze sich dafür ein, dass von der EU zugelassene Medikamente bis 2028 einfacher für Patienten zugänglich werden.

Alzheimer-Patienten brauchen frühe Behandlung

Betroffen ist etwa auch das Mittel Lecanemab, ein Medikament zur Behandlung von Alzheimer. In den USA sind bereits zwei Mittel zur Behandlung dieser Demenz-Erkrankung auf dem Markt, in Deutschland bisher noch keins. Der zuständige EU-Ausschuss hatte sich zunächst gegen das Mittel ausgesprochen, nach einem Widerspruch des Herstellers wurde erneut geprüft, Mitte November kam die Zulassungsempfehlung dann doch.

Das heißt aber nicht, dass das Präparat seither in Europa verfügbar ist. Erst muss die Gesundheitsbehörde noch offiziell über die Zulassung entscheiden. „Wenn die EU-Kommission Lecanemab zulässt, könnte es Anfang bis Mitte 2025 in Deutschland verfügbar sein“, heißt es von der Alzheimer-Forschungs-Initiative.

„Selbst wenn ein Medikament die EMA-Zulassung hat, ist es nicht direkt überall verfügbar, die Länder müssen sich erst hinsichtlich der Erstattung und des Preises einigen“, sagt auch Kasper. Das kann Wochen, Monate, aber auch Jahre dauern. Zeit, die schwer kranke Patienten oft nicht haben. Lecanemab ist kein Wundermittel. Es hilft aber, das Fortschreiten der Krankheit in einem frühen Stadium zu verlangsamen. „Es gibt nichts anderes gegen Alzheimer, und das Mittel hilft nur, wenn es sehr früh zum Einsatz kommt“, erläutert Kristina Kalpaklieva von everyone.org.

Das niederländische Unternehmen hat die Versorgungslücke zum Geschäftsmodell gemacht: Ist ein Mittel hierzulande nicht verfügbar, ein Patient aber dringend darauf angewiesen, kann der zuständige Arzt es als sogenannten individuellen Heilversuch trotzdem verschreiben. Das ist dann möglich, wenn der Arzt vom Nutzen der

Maßnahme überzeugt ist und alle anderen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind. Bestellt wird entweder bei Apotheken - oder bei Anbietern wie everyone.org.

Die Patienten, die sich bei dem Unternehmen melden, seien oft verzweifelt, da sei der Einzelimport die letzte Hoffnung, sagt Kalpaklieva. Doch einige sehen das Geschäftsmodell kritisch: Es sei ein Geschäft mit der Angst der Betroffenen, sagt ein Mediziner, der sich damit nicht zitieren lassen will.

Preisstreitigkeiten gefährden die Versorgung

Selbst wenn ein Mittel in Europa zugelassen ist, bleiben die einzelnen Länder für die Vermarktung zuständig. In Deutschland kommen die Medikamente im EU-Vergleich zwar normalerweise schnell auf den Markt und werden direkt erstattet. Nach einem halben Jahr greift aber ein Gesetz zur Preisregelung für Medikamente (AMNOG): Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bewertet den Zusatznutzen gegenüber einer vergleichbaren Therapie. Diese Nutzenbewertung ist der Ausgangspunkt für die Preisverhandlungen.

Das Pharmaunternehmen Boehringer Ingelheim hat dabei schon einmal kapituliert und sein Mittel Spevigo gegen Schuppenflechte vom Markt genommen, weil der G-BA dem Produkt keinen Zusatznutzen bescheinigte. „Die Regelungen zur Nutzenbewertung von Medikamenten im AMNOG sind innovationsfeindlich“, sagt Boehringer-Ingelheim-Chef Fridtjof Traulsen.

Der G-BA kontert: Die von Boehringer Ingelheim vorgelegte Studie sei nicht geeignet gewesen, daraus Aussagen für einen Zusatznutzen abzuleiten.

Der Fall Spevigo steht exemplarisch für eine Reihe von Medikamenten, die Pharmahersteller aus Preisgründen vom deutschen Markt genommen haben. Seit 2012 zählt der VFA 26 Marktrücknahmen, die mit der Gesetzgebung und den Erstattungsregeln zusammenhängen. Und dann gibt es noch die, die gar nicht auf den deutschen Markt gekommen sind.

Bei Krebsmedikamenten listet das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Bfarm) 17 Mittel auf, die zwar von der EU zugelassen sind, in Deutschland aber nicht vermarktet werden. Bei sechs Mitteln zeige sich eine Therapielücke, so das Bfarm. Das

heißt, es gibt kein vergleichbares Medikament für die spezifische Krankheit in einer Wirkstoffklasse auf dem Markt.

30.000 Euro Kosten im Monat

Zurück zu Tanja Kästner, die unter der seltenen Erbkrankheit leidet, die dazu führt, dass sich viele Tumore bilden. Bisher kennt Kästner ein knappes Dutzend andere Patienten, die das Mittel einnehmen - etwa im Rahmen von Studien oder deklariert als individueller Heilversuch, so wie sie. „Alle haben einen wahnsinnig langen Leidensweg hinter sich“, sagt sie. Für Patienten mit inoperablem Tumor sei das Medikament oft die letzte Rettung.

Das hat nun auch die europäische Gesundheitsbehörde erkannt: Mitte Dezember gab der zuständige Ausschuss die Empfehlung für eine bedingte Zulassung bekannt. Jetzt muss es nur noch offiziell zugelassen werden und in Deutschland auf den Markt kommen. Es bestehe „ein ungedeckter Bedarf an Behandlungsoptionen, die die Größe und, oder die Wachstumsrate von VHL-Tumoren reduzieren würden“, hieß es in der Begründung.

Für Kästner und andere Betroffene ist das ein Grund zum Aufatmen, denn nicht jeder Betroffene hat das Medikament bisher über den individuellen Heilversuch von den Krankenkassen bewilligt bekommen. Und ohne Kostenübernahme können sie es sich nicht leisten. In die USA fliegen und es dort einnehmen? Für viele ist das schlicht nicht finanzierbar. Die Monatsdosis kostet mehr als 30.000 Euro.

*Name von der Redaktion geändert

Rauffmann, Theresa

Dauerhafte Adresse des Dokuments

https://archiv.handelsblatt.com/document/HBON_43bca14e-4c7038e0ecbf002352f6ec083653c607

NEUES VON DER BAG-SELBSTHILFE

NEUER ERKLÄRFILM ZUM THEMA „MEIN RECHT AUF REHABILITATION UND TEILHABE“

*Verbandsdienst Nr. 124/2024 vom 02.10.2024
E-Mail: franzisca.hetzer@bag-selbsthilfe.de*

Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Kolleginnen und Kollegen,

in Deutschland gibt es ein starkes gesetzliches Fundament, das Betroffenen dabei helfen soll, ihr Leben selbstbestimmter und unabhängiger zu gestalten. Die Angebote der Rehabilitation bieten vielfältige Unterstützung, um die Teilhabe am gesellschaftlichen Leben zu fördern und zu sichern.

Doch viele Betroffene wissen nicht, welche Rechte sie haben, welche Möglichkeiten es gibt und wie sie diese wahrnehmen können. Der Erklärfilm der BAG SELBSTHILFE zum Thema „Mein Recht auf Rehabilitation und Teilhabe“ erklärt niedrigschwellig und unkompliziert, wie Betroffene ihre Rechte kennenlernen und in Anspruch nehmen können und soll somit einen einfachen Einstieg in die Thematik erleichtern.

Der Film ist entstanden mit freundlicher Unterstützung der Deutschen Rentenversicherung und auf dem YouTube-Kanal der BAG SELBSTHILFE hier abrufbar:

- Mit Untertitel: <https://youtu.be/5cNX-ah1BEI>
- Mit Audiodeskription: <https://youtu.be/S-p1BP6DakM>

Übrigens: Die Broschüre „Mein Recht auf Rehabilitation und Teilhabe“ der BAG SELBSTHILFE gibt eine Orientierung zu den neuen Leistungsansprüchen und zeigt auf, welche Möglichkeiten

bestehen, sie auch wirksam durchzusetzen. Dazu gibt sie einen kurzen Überblick über das Sozialsystem in Deutschland und speziell über den Rehabilitationsprozess.

Die Broschüre ist kostenfrei als Printversion über info@bag-selbsthilfe.de bestellbar oder als barrierefreies PDF abrufbar unter: <https://www.bag-selbsthilfe.de/broschuere-mein-recht-auf-rehabilitation-und-teilhabe>.

Mit freundlichen Grüßen

*Franzisca Hetzer
Referentin für die Verbandsbetreuung und das Monitoring-Verfahren*

AKTUELLES AUS DEM VEREIN

NÄCHSTE TERMINE

05. April	Regionales Treffen in Essen
10. Mai	Regionales Treffen in München
24. Mai	Regionales Treffen in Mainz
14. Juni	Regionales Treffen in Freiburg
24. – 26.10.2025	MV/IV 2025 in Münster

VORSTANDSMITGLIEDER UND IHRE ZUSTÄNDIGKEIT

Vorsitzende Dagmar Rath

E-Mail: d.rath@hippel-lindau.de

Stellvertretender Vorsitzender Martin Herker

E-Mail: m.herker@hippel-lindau.de

Schatzmeisterin Anja Schemmer

E-Mail: a.schlemmer@hippel-lindau.de

Schriftführerin Melanie Günther

E-Mail: m.guenther@hippel-lindau.de

Beisitzerin Louisa Merscher

E-Mail: l.merscher@hippel-lindau.de

MITGLIEDER DES WISSENSCHAFTLICHEN BEIRATS

Prof. Dr. Hiltrud Brauch

Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut für Klinische Pharmakologie
Auerbachstraße 112 • D-70376 Stuttgart
Tel.: 0711-81013705 • Fax: 0711-859295
E-Mail: hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de

Prof. Dr. Jochen Decker

Humangenetik Freiburg
Heinrich-von-Stephan-Straße 5 • D-79100 Freiburg
Tel.: 0761-8964540
E-Mail: JDecker@humangenetik-freiburg.de

Prof. Dr. med. Sven Gläsker

Chefarzt Sektion Neurochirurgie
Gesundheitsverbund Landkreis Konstanz
Hegau-Bodensee-Klinikum GmbH
Virchowstr. 10 • D-78224 Singen
Tel: 07731 89-3700
E-Mail: Sven.Glaesker@glkn.de

Prof. Dr. Victor Grünwald

Universitätsklinikum Essen, Klinik für Urologie
Hufelandstraße 55 • D-45146 Essen
E-Mail: viktor.gruenwald@uk-essen.de

Prof. Dr. Andreas H. Mahnken

Universitätsklinikum Marburg, Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie
Baldingerstraße • D-35043 Marburg
E-Mail: mahnken@med.uni-marburg.de

Prof. Dr. Walter Stummer

Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurochirurgie
Albert-Schweitzer-Campus 1 • D-48149 Münster
Tel.: +49 251 / 8347472
E-Mail: walter.stummer@ukmuenster.de

ZENTREN ZUR KONTROLLUNTERSUCHUNG

DEUTSCHLAND

Freiburg im Breisgau

In Freiburg wird das Kontrolluntersuchungsprogramm in der Regel an einem Tag angeboten und erfolgt dort prästationär.

Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Innere Medizin IV, Nephrologie und Allgemeinmedizin
Hugstetter Straße 55 • 79106 Freiburg

Leitung: Frau Dr. Ganner
Koordinator: Herr Berisha
0761-270 63 031
gani.berisha@uniklinik-freiburg.de

Münster

In Münster wird das Kontrolluntersuchungsprogramm in der Regel an einem Tag angeboten und erfolgt dort ambulant.

VHL-Zentrum UKM Münster, Klinik für Neurochirurgie
Albert-Schweitzer-Campus 1A • 48149 Münster

Leitung: Prof. Dr. Walter Stummer
0251 83-43999
cm-neurochirurgie@ukmuenster.de

Rostock

In Rostock wird das Kontrolluntersuchungsprogramm ambulant an 1-2 Tagen durchgeführt.

Perioperatives Zentrum (POZ)
Schillingallee 35 • 18057 Rostock

Leitung: Prof. Dr. Freiman
neurochirurgie@med.uni-rostock.de

Singen

In Singen wird das Kontrollprogramm in der Regel an einem Tag angeboten.

Gesundheitsverbund Landkreis Konstanz gemeinnützige GmbH
Virchowstraße 10 • 78224 Singen

Leitung: Prof. Dr. Sven Gläsker
neurochirurgie-si@glkn.de

Köln

In Köln kann das Untersuchungsprogramm in der Regel an einem Tag angeboten werden.

Sprechstunde für seltene Nierenerkrankungen der Uniklinik Köln
Klinik II für Innere Medizin
Kerpener Str. 62 • 50937 Köln

Leitung: Dr. Roman-Ulrich Müller
nephrologie-sne@uk-koeln.de
Sekretariat: 0221 – 478 – 3439

ÖSTERREICH

Linz

Details zum Ablauf der Kontrolluntersuchungen in Linz können bei Terminvergabe abgefragt werden.

Konsiliardienst Innere Medizin und Neuroonkologie
Kepler Universitätsklinikum GmbH
Neuromed Campus
Wagner-Jauregg-Weg 15 • 4020 Linz
AUSTRIA

Leitung: Dr. Josef Pichler
+43 (0)5 7680 87 – 25946
josef.pichler@kepleruniklinikum.at



Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e. V.



Empfehlungen zur Durchführung der VHL-Kontrolluntersuchungen

Kontakt:

www.hippel-lindau.de
info@hippel-lindau.de

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen an einem spezialisierten Zentrum sind für Betroffene von großer Wichtigkeit. Nur so können medizinische Komplikationen durch das Tumorstadium frühzeitig erkannt und nach Möglichkeit verhindert werden.

Da immer wieder neue Tumoren entstehen können, muss der richtige Zeitpunkt für eine Operation gut abgewogen werden.

Im Frühjahr 2021 haben sich Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats, die Leitenden der VHL-Zentren sowie weitere VHL-Experten auf einheitliche Empfehlungen zur Durchführung der VHL-Kontrolluntersuchungen verständigt. Es handelt sich dabei um eine allgemeine Rahmenvorgabe, die an die individuellen Bedürfnisse einzelner Betroffener angepasst werden kann.

ORGAN	INTERVALL
Augen	<ul style="list-style-type: none"> • ab 5 Jahren • Fluoreszenzangiographie und Retinoskopie • jährlich, je nach Befund*
ZNS	<ul style="list-style-type: none"> • ab 12 Jahren • MRT der gesamten Neuroachse mit Kontrastmittel • jährlich, je nach Befund*
Nieren	<ul style="list-style-type: none"> • ab 15 Jahren • MRT des Abdomens mit Kontrastmittel • jährlich, je nach Befund*
Nebennieren	<ul style="list-style-type: none"> • ab 5 Jahren • Plasma-Metanephrine • jährlich, je nach Befund* sowie • ab 15 Jahren • MRT des Abdomens mit Kontrastmittel • jährlich, je nach Befund*
Bauchspeicheldrüse	<ul style="list-style-type: none"> • ab 15 Jahren • MRT des Abdomens mit Kontrastmittel • jährlich, je nach Befund*
Innenohr	Nicht zwingend notwendig ggf. BERA Untersuchung (Hirnstammaudiographie)

*„je nach Befund“ meint: Finden sich bei den Erstaufnahmen der Kinder keine Veränderungen, sollte über eine Verlängerung des Untersuchungsintervalls auf zwei Jahre nachgedacht werden. Finden sich bei einem Erwachsenen über mehrere Jahre keine Veränderungen oder sind vorhandene Veränderungen über mehrere Jahre stabil, kann über eine Verlängerung des Untersuchungszeitraums auf zwei Jahre nachgedacht werden. Zeigt sich hingegen ein deutliches Wachstum, so ist über eine Verkürzung des Untersuchungsintervalls nachzudenken.

VEREINSMITGLIEDSCHAFT

Wollen auch Sie Mitglied in unserem Verein werden?
Dann laden Sie sich hier



oder unter dem Link
https://www.hippel-lindau.de/pdf/Mitgliedsantrag_2023_03_06.pdf
unseren Mitgliedsantrag herunter. Schnell ausfüllen und an die im Antrag genannte Adresse schicken.
Sobald wir Ihren Antrag angenommen haben, erhalten Sie unseren Rundbrief, sowie die Einladungen zu unseren regionalen Treffen und zur jährlich stattfindenden Informationsveranstaltung mit vielen interessanten Vorträgen und Möglichkeiten zum Austausch mit anderen Mitgliedern.

WIR FREUEN UNS AUF SIE!

VEREINSADRESSE

Dagmar Rath
Verein VHL (von-Hippel-Lindau) betroffener Familien e. V.
Cincinnatistraße 59
81549 München

UNSERE VIER LEITSÄTZE

*Das Krankheitsbild und der Verlauf können
– auch innerhalb einer Familie –
ganz unterschiedlich sein.*

*Durch regelmäßige
Kontrolluntersuchungen werden
auftretende Tumore frühzeitig
entdeckt.*

*Je früher Tumore entdeckt werden, desto
besser sind sie in der Regel behandelbar.*

*Eine umfangreiche Kenntnis der Betroffenen
über die VHL-Erkrankung ist unerlässlich.*

UNSERE KOSTENLOSE HOTLINE

+49 (0) 800 - 2281200

Was ist VHL?



Wir sind Mitglied bei:

