



Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.  
VHL-Rundbrief Februar 2015

Heft 1

Jahrgang 16

## Inhaltsverzeichnis

In Kürze vorneweg

Regionale Treffen 2015

Berichte vom 11. International VHL Medical Symposium vom 23. bis 25. Oktober 2014  
in Madrid

VHL-Forschungsprojekt der Uniklinik Köln

Treffen für junge Erwachsene in Utrecht, Niederlande

VHL-Europa Newsletter

Auszug aus der Stellungnahme der ACHSE e.V. zum Referentenentwurf eines Gesetzes zur  
Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung

U10 von Hippel - Lindau-Benefiz-Fußballturnier

Aktuelles aus dem Verein

Was ist VHL?



## In Kürze vorneweg

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

§ 2 Abs. 2 der Vereinssatzung lautet: Der Satzungszweck soll insbesondere durch die Verwirklichung folgender Aufgaben und Zielvorstellungen erreicht werden: (...) Unterstützung von Erforschung, Diagnostik und Therapie der VHL-Erkrankung. Ja klar, ist doch selbstverständlich! Ja und? Super Sache, finde ich gut! Da steh ich voll dahinter!

Wirklich? Jetzt bietet sich jedem einzelnen von uns die Möglichkeit, diesem Satzungsziel Leben einzuhauchen, denn die Universitätsklinik Köln sucht für ein Forschungsprojekt noch Freiwillige. Bereits im Rahmen der letzten Infoveranstaltung hatten wir dieses Projekt schon einmal vorgestellt und im Anschluss fanden sich auch einige, die ihre Bereitschaft zum Mitmachen signalisiert haben. Bei diesem Lippenbekenntnis ist es aber leider auch weitgehend geblieben. Gerade mal sechs VHL-ler haben sich bislang gefunden. Das sind enttäuschend wenige.

Sicher. Es ist lästig, sich erst einmal per E-Mail an den Studienleiter zu wenden, sich dann die Unterlagen durchzulesen, alles auszufüllen und zu unterschreiben, einen Termin für die Blutabnahme abzustimmen und dann auch noch tatsächlich zur Ader gelassen zu werden. Klar. Ich kann meine Zeit auch mit erfreulicheren Dingen verbringen, keine Frage.

Andererseits ist der Aufwand dann auch wieder nicht so groß, als dass ein Mitmachen schier unerfüllbare Anforderungen an mich stellen würde. Und ich kann etwas bieten, was nicht allzu viele haben: VHL-Blut. Dieser Umstand bringt – so empfinde ich es – auch eine gewisse Verpflichtung mit sich, ein wenig aktiver sein zu müssen als „normale“ Menschen. Die können leichter sagen, och nö, das ist mir jetzt echt zu blöd, da hab ich keine Lust zu, denn die Chance, dass sich jemand anderes mit Lust findet, ist schlicht durch die Vielzahl der Mitmenschen deutlich größer als bei uns. Und selten genug kommt es vor, dass sich ein Forscher für VHL interessiert. Seit gut 15 Jahren gibt es nun schon diesen Verein und zum ersten Mal werden wir um Mithilfe gebeten. Da kann man sich wirklich mal aufrufen, oder?

Und: Es ist wie immer: Wenn man es tatsächlich getan hat, war alles gar nicht so schlimm und man fühlt sich sogar richtig gut.

So verbleibe ich mit den besten Wünschen,

Ihre und Eure  
Dagmar Rath

## Regionale Treffen 2015

Zu den regionalen VHL-Treffen im Frühjahr laden wir herzlich ein. Der Erfahrungsaustausch steht auch in diesem Jahr im Vordergrund.

Die Veranstaltungen beginnen - außer in München - jeweils um 10.00 Uhr (Eintreffen ab 9.30 Uhr) und enden um ca. 16.00 Uhr. Wir hoffen wieder auf rege Teilnahme. Es können selbstverständlich auch Personen aus anderen Regionen an den jeweiligen regionalen Treffen teilnehmen. Verwandte, Freunde und Bekannte sind ebenfalls herzlich eingeladen. Eine vorherige Anmeldung ist notwendig. Eine Teilnahmegebühr wird nicht erhoben. Anmeldungen sind bitte an die angegebene Person zu richten. Die jeweiligen Anschriften finden Sie im hinteren Teil des Rundbriefes.

Das Treffen für den Raum **West- und Norddeutschland** findet am 14. März in Essen statt. Veranstaltungsort ist die HuysSENS-Stiftung, Kliniken Essen-Mitte, Henricistrasse 92, 45136 Essen. Innerhalb des Klinikums ist der Weg ausgeschildert.

Anreise: Der Stadtplan ist unter <http://www.kliniken-essen-mitte.de/patienten/anfahrt.html> zu finden.

Anmeldung bei Gerhard Alsmeier

Das Treffen der **Bayern und Österreicher** findet am 11. April im „Restaurant Fasanerie“ in München statt.

Beginn ist um 11.15 Uhr. Nach dem gemeinsamen Erfahrungsaustausch und einem Mittagessen im Restaurant wollen wir zusammen zu einem Spaziergang in den direkt danebengelegenen Park aufbrechen.

Adresse: Restaurant und Biergarten Fasanerie, Hartmannshofer Straße 20, 80997 München, Tel.: (089) 149 56 07

Anreise:

Eine Wegbeschreibung mit Kartendarstellung ist auf [www.neue-fasanerie.de](http://www.neue-fasanerie.de) unter dem Link Anfahrt herunterladbar.

Anmeldung bei Dagmar Rath

Das Treffen für **Ostdeutschland** findet am 25. April in den DRK-Kliniken Westend in Berlin bei Dr. Kreusel statt.

Adresse: DRK-Kliniken Westend, Spandauer Damm 130, 14050 Berlin. Das Treffen findet im PDL-Konferenzraum, Haus V im 1. Stock statt. Der Raum liegt direkt über dem Fußgängerhaupteingang Spandauer Damm, linker Treppenaufgang.

Anfahrt mit dem PKW: A 115 bis Dreieck Funkturm, Richtung Hamburg Ausfahrt „Spandauer Damm“. Anfahrt mit den öffentlichen Verkehrsmitteln: Die Buslinie 145 fährt von Berlin Zoologischer Garten alle zehn Minuten, Dauer laut Fahrplan 14 Minuten (Haltestelle „DRK-Klinikum Westend“) oder mit der S-Bahn bis zur Haltestelle „Westend“, von dort entweder zu Fuß oder mit dem Bus eine Haltestelle stadtauswärts fahren.

Anmeldung bei Gerhard Alsmeier

Das Treffen für den Raum **Baden-Württemberg** und **Schweiz** findet in diesem Jahr wieder in Stuttgart am 09. Mai statt. Treffpunkt ist im Robert-Bosch-Krankenhaus, Auerbachstraße 110, 70376 Stuttgart der Raum Nr. 92008 im 1. UG.

Anreise: Ab Stuttgart Hauptbahnhof Mit den Stadtbahn-Linien U6 Richtung Gerlingen, U7 Richtung Mönchfeld oder U15 Richtung Stammheim bis zur Haltestelle Pragsattel. (Fahrzeit etwa 5 Minuten), dann weiter mit der Buslinie 57 Richtung Burgholzof bis zur Haltestelle Robert-Bosch-Krankenhaus (Fahrzeit 5 Minuten) oder ab Pragsattel dem ausgeschilderten Fußweg durch die Weinberge folgen (etwa 15 Minuten)

Aufgrund des eingeschränkten Parkplatzangebots empfiehlt das Krankenhaus die Anfahrt mit öffentlichen Verkehrsmitteln. Das Parkhaus ist rund um die Uhr geöffnet. Auf dem 3. Parkdeck befinden sich die Behindertenparkplätze.

**Das Treffen findet erst ab einer Teilnehmerzahl von mindestens acht Personen statt.**

Anmeldung bis zum 06.05. bei Dagmar Rath

## Berichte vom 11. International VHL Medical Symposium vom 23. bis 25. Oktober 2014 in Madrid

### Session 1: New insight from OMIC approaches

Bericht Prof. Decker, Praxis für Humangenetik Freiburg

#### Chairs: Eric Jonasch & Ian Frew

Die erste Session "**Neue Aspekte aus dem OMIC Ansatz**" war eine einführende Übersicht. OMIC Perspektive bedeutete dabei die gesamtheitliche Sichtweise, also zum Beispiel des Stoffwechsels oder der Genregulation.

**Othon Iliopoulos** von der Harvard Universität in Boston stellte die Bedeutung von Sauerstoffmangel und in ähnlicher Weise auch von VHL Funktionsverlusten auf den Stoffwechsel der Zelle dar. Dabei stand der sogenannte Krebs Zyklus im Mittelpunkt. Der Krebs-Zyklus hat allerdings nichts mit Krebs zu tun, sondern ist benannt nach Sir Hans Adolf Krebs (1900-1981), der 1953 den Nobelpreis für Medizin für seine Entdeckung dieses Stoffwechselweges erhielt. Vereinfacht gesagt, geht es bei diesem auch Zitronensäurezyklus benannten Stoffwechselweg darum, wie aus dem Abbau von Kohlenhydraten und Fetten für die Zelle Energie gewonnen werden kann. Dabei ist die Abhängigkeit vom Vorhandensein von Sauerstoff ein wichtiger Faktor. Herr Iliopoulos verwendete Zelllinien von Nierenzellkarzinomen und zeigte in diesen die biochemischen Auswirkungen von verschiedenen Arten von VHL Mutationen. Glutamin (genauer gesagt: Glutaminsäure) ist eine Aminosäure, also ein Baustein unserer Eiweiße. Herr Iliopoulos konnte zeigen, dass diese Aminosäure für die VHL- mutierten Nierenzellkarzinomzellen außerordentlich wichtig ist. Das ist nicht nur eine interessante biochemische Beobachtung, sondern möglicherweise auch für die Therapie bedeutsam. Es konnte nämlich gezeigt werden, dass die Gabe von sogenannten Glutaminase Inhibitoren – also Hemmstoffen des Enzyms (Wirkstoffes), das für die Herstellung von Glutamat (dem von Glutamin abgeleiteten Salz) verantwortlich ist, zu einer deutlichen Wachstumsverzögerung der VHL-mutierten Nierenzellkarzinom Zelllinien führte. Dies könnte einen neuen Therapieansatz für Nierenkrebs darstellen.

#### Exkurs:

Zum Verständnis: **Zelllinien** sind Zellen einer Gewebeart, die sich in einem Nährmedium außerhalb des Organismus (Zellkultur) vermehren lassen. Sie finden breite Verwendung in der biologischen und medizinischen Forschung, z.B. zur Untersuchung von normalen und krankhaft veränderten Funktionen der Zelle. Es können sowohl immortalisierte (unsterbliche) Zelllinien, als auch primäre Zellen kultiviert (Primärkultur) werden. Als **Primärkultur** bezeichnet man dabei eine nicht immortalisierte Zellkultur, die **direkt aus einem Tumorgewebe gewonnen** werden.

Im Vortrag von **Edward L. LaGory** von der Stanford Universität in Kalifornien ging es ebenfalls um die Beeinflussung des Stoffwechsels in VHL mutierten Nierenzellkarzinom - wiederum mit dem Ziel, einen neuen Therapieansatz für Nierenkrebs zu finden. Dabei wurde die Bedeutung eines PGC1 genannten Faktors untersucht. PGC1 (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) ist ein komplexes Molekül, das bedeutsam ist für die Aktivierung von Genen, die wiederum wichtig für den Energiestoffwechsel der Zelle sind. Eine Beeinflussung von PGC1 könnte zu einem neuen Therapieansatz für Nierenzellkarzinome werden.

Der Vortrag von **Eamonn Maher** von der Cambridge Universität fiel leider aus.

Im Vortrag von Frau **Kimryn Rathmell** von der Universität in North Carolina, USA ging es um die Analyse von Primärtumoren, also nicht um Zelllinien, sondern um nicht erbliche (sporadische) Nierenzellkarzinome. Es wurden sogenannte Expressionsmuster von Transkripten untersucht. Dabei handelt es sich um die Analyse der Aktivität einer großen Zahl von verschiedenen Genen in einem einzigen Untersuchungsansatz (s.o. OMIC). Interessant war, dass sich verschiedene Muster der Genaktivitäten (Expressionsprofile) günstigen und weniger günstigen Verläufen der Nierenzellkarzinome zuordnen ließen. Diese prognostischen Faktoren konnten genutzt werden, um bereits bekannte Verlaufsprädiktoren (Vorhersagenparameter), wie Krankheitsstadium u.ä. zu erweitern.

Dementsprechend wurde ein integriertes Prognosemodell vorgestellt. Bei der Diskussion wurde klar, dass diese neuen Erkenntnisse auch auf Nierenzellkarzinome zutreffen, die im Rahmen der VHL Erkrankung auftreten.

Stoffwechselprodukten von gesunden Vergleichspersonen verglichen und nach Unterschieden gefahndet. Das gefundene Enzym könnte ein möglicher diagnostischer Marker für das Nierenzellkarzinom sein.

## **Session 2: The Cilia Centrosome cycle and VHL**

Bericht Dr. Zschiedrich, Klinik für Innere Medizin IV der Universitätsklinik Freiburg, Leiter der VHL-Ambulanz

### **Chairs: Marcos Malumbres & Rachel Giles**

Die zweite Session **“The Cilia Centrosome Cycle and VHL”** war eine Grundlagenforschungs-Session, die ein interessantes Konzept aufzeigt:

**Wilhelm Krek** von der ETH Zürich führte eine spezielle Organelle der Zelle ein, das primäre Zilium. Dies kann man sich als kleine Antenne auf der Hülle der Nierenzellen vorstellen, die mit der Umgebung der Zelle kommuniziert. Die Funktion des Ziliums umfasst u.a. die Zellwachstumskontrolle. Das VHL-Protein ist ein Bestandteil des Ziliums und an dessen Fuß in der Zellwand angelagert. Mutationen im VHL-Gen führen zur Destabilisierung des Ziliums, die Wachstumskontrolle ist gestört und es kann z.B. in den Nierenkanälchen zu unkontrolliertem Zystenwachstum kommen. Dies konnte zumindest in Zellkulturexperimenten so gezeigt werden. Damit wird also zusammenfassend die Hypothese nahegelegt, dass VHL-Mutationen das primäre Zilium schädigen und es deshalb in Folge zu Zystenentstehung kommt.

**Yannick Arlot-Bonnemains** aus Rennes (Frankreich) beschäftigt sich ebenfalls mit dem Thema Wachstumskontrolle. Im Speziellen untersucht sie ein Enzym, die Aurora-Kinase, das bei der Centrosom-Duplikation eine wichtige Rolle spielt. Das Centrosom ist ein wichtiger Ankerpunkt für die Chromosomen bei der Zellteilung. Dieses muss sich Verdoppeln, bevor damit die zwei neuen Zellen bestückt werden können. Frau Arlot-Bonnemains konnte bei Ihren Untersuchungen auf eine Biobank mit 800 Patientenproben zurückgreifen. Die Aurora-Kinase konnte bei Nierenzellkarzinomen direkt mit dem VHL-Protein verbunden nachgewiesen werden. Somit spielt dieses Enzym vermutlich eine wichtige Rolle zusammen mit dem VHL-Protein bei der Entstehung von Nierenzellkarzinomen.

Die **Kurzreferate** dieser Session präsentieren vier neue interessante Aspekte der VHL-bezogenen Grundlagenforschung:

**Mianen Sun** vom Anderson Cancer Center untersuchte Hämangioblastome von 17 Patienten und konnte den Transkriptionsfaktor (= ein Protein, das das Auslesen von Gen-Information steuert) HNF1-B als in diesem Gewebe hochreguliert feststellen. Der aktivierte HNF1-B Transkriptionsfaktor führt zu einer Vielkernigkeit (Polyploidie) der Zellen (diese bestehen ja normalerweise aus einem Kern und Zytoplasma darum). Vielkernigkeit ist dagegen ein Zeichen von krankhaftem Wachstum in Tumorgewebe, was also einen Zusammenhang von HNF1-B mit der Hämangioblastomentstehung nahelegt.

**Alexandra Arreola** von der Chapel Hill University (North Carolina, USA) präsentierte eine Untersuchungsmethode an präparierten Mäuse-Netzhäuten. Hieran konnte sie zeigen, dass die VHL-Mutation die Verzweigung von Netzhautgefäßen steigert, neue Gefäße an unpassenden Stellen entstehen lässt und Veränderungen in einem zentralen Stoffwechselweg der Zelle, dem Notch-Stoffwechselweg anregt. Der Notch-Stoffwechselweg ist mit Medikamenten beeinflussbar, so dass hier auf dem Gebiet der Netzhaut-Angioblastome weitere pharmakologische Untersuchungen möglich scheinen.

**Sunil Sudarshan** von der Universität Alabama (USA) identifizierte in einem sogenannten Metabolomics-Ansatz das Enzym L-2-Hydroxyglutarat als auffällig erhöht bei Patienten mit Nierenzellkarzinom. Bei diesem Ansatz werden einfach alle Stoffwechselprodukte von Patienten mit Nierenzellkarzinomen ungezielt mit den Stoffwechselprodukten von gesunden Vergleichspersonen verglichen und nach Unterschieden gefahndet. Das gefundene Enzym könnte ein möglicher diagnostischer Marker für das Nierenzellkarzinom sein.

**Pascal Pigny** aus Lille (Frankreich) untersuchte Mosaikmutationen bei VHL-Patienten. Mosaikmutation bedeutet, dass nicht alle Zellen des Körpers von der VHL-Mutation betroffen sind, sondern nur einzelne Zellhaufen, die zusammen mit anderen nicht- und ebenfalls betroffenen Gewebe ein großes Mosaik bilden. Die Krankheitsverläufe bei diesen Patienten sind meist mild und schwer zu diagnostizieren. Die Methode des hochauflösenden Next Generation Sequencing kann diese Mutationen zu mittlerweile überschaubaren Kosten (80-150 Euro) diagnostizieren.

### **Session 3. Diagnosis, prognostic markers and management of VHL**

Bericht Dr. Zschiedrich, Klinik für Innere Medizin iv der Universitätsklinik Freiburg, Leiter der VHL-Ambulanz

#### **Teil 1:**

**Chairs: Karel Pacak & Jacques Lenders**

Die dritte Session **“Diagnosis, prognostic markers and management of VHL”** war als eine translationale, also Grundlagenforschung und klinischen Alltag verbindende Sitzung konzipiert.

**Giuseppe Opocher** aus Padua (Italien) stelle seine klinischen Erfahrungen und Behandlungsprogramm für VHL-Patienten vor. Er empfiehlt, ab 6 Jahren die Netzhaut, ab 7 Jahren die Nebenniere (zumindest mittels Ultraschall) und ab 12 Jahren das Zentralnervensystem zu untersuchen. Dies deckt sich im Prinzip mit den Freiburger Empfehlungen. Professor Opocher hält ein Plädoyer für die Radiofrequenzthermoablation (RFTA) bei Nierenzellkarzinomen mit dem er gute Erfahrungen gemacht hat. Er behandelt Tumoren ab 2 cm Größe und kann damit ein weiteres Wachstum auf 3-4 cm teilweise verhindern. Weiter berichtet er über die Erfolge mit dem Einsatz von Tyrosinkinase Rezeptoren, die nur bei sehr spät erkannten Nierenzellkarzinomen mit Metastasen verwendet werden.

**Zhengping Zhuang** vom NIH in Bethesda (USA) konnte ein neues Krankheitsbild, das Phäochromozytome bzw. Paragangliome, Somatostatinome und Polyzythämie beinhaltet vorstellen. Diese Symptome sind natürlich der VHL-Erkrankung sehr ähnlich. Tatsächlich konnte die ursächliche Mutation auch im HIF-Gen (Hypoxie-induziertem Faktor) gefunden werden, der ja auch bei der VHL-Erkrankung die zentrale Rolle in der Krankheitsentstehung (Pathogenese) spielt. Kann HIF wegen einer genetisch vorliegenden Mutation nicht korrekt abgebaut werden, werden durch das angehäuften HIF andere Enzyme wie Erythropoetin angeregt (stimuliert), die dann z.B. zu einer unnatürlich hohen Konzentration von roten Blutkörperchen (= Polyzytämie) führen.

**Alexander Vortmeyer** von der Yale University School of Medicine, New Haven (USA) hielt ein Übersichtsreferat über die Tumorentstehung bei VHL-Erkrankung. Dabei ging er vor allem auf die “second hit”-Theorie ein. Damit ist gemeint, dass ein vererbtes VHL-Merkmal (=Allel) für die Zelle so lange kein Problem ist, bis auf dem gegenüberliegenden gesunden Allel eine zweite Mutation auftritt. Warum es aber dann z.B. in neurologischem Gewebe, das eigentlich nicht mehr zu Wachstum fähig ist, zu einer Tumorentstehung kommt (z.B. bei Hämangioblastomen), kann möglicherweise nur durch einen dritten, einen “third hit” erklärt werden.

Der erste **Kurzvortrag** von **Betty Gardie** griff die “second hit” Theorie erneut auf. Hier wurde an einer umfassenden Analyse dahingehend argumentiert, dass es sich nicht über zwei klar trennbare genomische Einschläge, sondern eher um ein Kontinuum an genetischen Veränderungen (ein sogenanntes Gendosis-Modell) handelt, dass letztlich die Tumorentstehung kontrolliert. Das bedeutet, dass ab einer bestimmten Anzahl (und diese ist eventuell für jedes Gewebe oder vielleicht so-

gar für jede Zelle verschieden) von Mutationen es zu einer Tumorentstehung kommt. Diese ist aber nicht pauschal mit zwei (oder drei) „hits“ zu erklären.

Der zweite Kurzvortrag von **Samira Sadowski** bezog sich auf die praktische Frage, welche Art der (nuklearmedizinischen) Bildgebung die höchste Treffsicherheit für Neuroendokrine Tumoren und deren Metastasen hat. Dabei kann eindeutig gesagt werden, dass die <sup>68</sup>Gallium-DOTATATE PET-CT Untersuchung die höchste Sensitivität hat (= am besten Primärtumoren und vor allem die verstreuten Metastasen aufspüren kann). Empfohlen ist die Untersuchung nach Feststellung eines neuroendokrinen Tumors (meist im MRT) und vor Beginn einer spezifischen Behandlung.

### **Chairs: Giuseppe Opocher & Mercedes Robledo**

**Marie Louise Mølgaard Binderup** von der Universität Kopenhagen (Dänemark) sprach über das im klinischen Alltag etwas vernachlässigte Screening von Endolymphatic Sac Tumoren (ELST). Die sind gutartige, aber lokal aggressive Tumoren des Innenohrs. Sie treten bei ca. 16 % VHL-Patienten auf. Hörverlust, Tinnitus und Schwindel sind die Hauptsymptome. Frau Mølgaard konnte bei ihren Patienten deutlich mehr Hörminderungen (44 % bei 79) feststellen als ELST nachweisbar waren. Oftmals schien auch die Lokalisation des ELST nicht mit der klinischen Hörminderungssymptomatik übereinzustimmen. Auffällig war weiterhin, dass die Hörminderung vor allem tiefe Frequenzen um 250 Herz betraf. Die Vortragende formulierte die Hypothese, dass diese Hörminderungen ein Vorläuferzeichen eines später entstehenden ELST sein könnten. Konsequenterweise wurde in Kopenhagen nun eine Studie aufgelegt, die diese Patienten mit Hörminderungen verlaufskontrollieren wird.

Ein weiterer klinischer Vortrag von **Jacques Lenders** von der Radboud Universität Nijmegen (Niederlande) befasste sich mit der wichtigen Frage zum optimalen Management von Phäochromozytomen in der Schwangerschaft. Dabei sind die Katecholaminausschüttungen kein Problem für das werdende Kind, da die Katecholamine die Plazenta nicht passieren. Aber im Verlauf der Schwangerschaft können durch mechanische Effekte, Wehen, den Geburtsvorgang oder die Narkosebehandlung bei Kaiserschnittentbindung, sowie durch Schmerz- oder Übelkeitsmedikamente Krisen ausgelöst werden. Dabei muss man die Beschwerden des Phäochromozytoms (Hoher Blutdruck (aber auch niedriger Blutdruck beim Aufstehen), Kopfschmerzen und Herzrasen) von den Symptomen der Präeklampsie (Hoher Blutdruck, Eiweiß im Urin, Wassereinlagerungen und Auftreten nur nach der 20. Schwangerschaftswoche) unterscheiden. Nach Sicherung der Diagnose durch MRT-Untersuchung und Metanephrin-Bestimmung sollte eine laparoskopische Entfernung des Phäochromozytoms möglichst noch vor der 24. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden.

### **Teil 2:**

Bericht Prof. Decker, Praxis für Humangenetik Freiburg

In einem eindrucksvollen Vortrag sprach **Ignacio Blanco** aus dem Genetic Counseling and Clinical Genetics Program der Germans Trias Hospital über die genetische Beratung bei VHL in Spanien. Er stellte das Konzept der Beratung als oft missverstanden dar. Es gehe um weit mehr als lediglich um die Vermittlung von Informationen: Bei der genetischen Beratung handele es sich um einen längeren Prozess, dessen Ziel es ist, die Ratsuchenden (Erkrankte, noch nicht erkrankte Mutationsträger und deren Angehörige) in die Lage zu versetzen, mit den Informationen und den Folgen dieser Information selbstständig umzugehen, so dass es auch und gerade zu einer Verbesserung der Kommunikation mit den Ärzten und anderen professionellen Personen des Gesundheitswesens kommen kann. Es ginge somit auch um die Einbeziehung der Betroffenen in die Entscheidungsprozesse. So könne der Gesamtprozess des Umgangs mit der VHL-Erkrankung verbessert werden. Es sollten neben medizinischen, auch psychologische Gesichtspunkte und Aspekte der Familie im Mittelpunkt stehen. Ein ganz wichtiger Punkt sei die ausreichende und umfassende Vermittlung des Verständnisses von Risiken, das Einschätzen der Verhältnismäßigkeit von Maßnahmen zur Reduzierung des Risikos und der Vorsorge. Es sei wichtiger, Fragen zu stellen und Transparenz herzustellen, als von Anfang an Annahmen zu folgen. Kleine Zielvorgaben sollten individuell abgestimmt werden. Emotionalen Aspekten sollte genügend Aufmerksamkeit eingeräumt werden.

Im Rahmen der Familienplanung sollten alle Optionen im Detail dargestellt werden. In Spanien sei bei VHL auch eine nicht-invasive pränatale molekulargenetische Diagnostik aus dem Blut der Mutter möglich. Die in diesen gesamthaften Prozess der genetischen Beratung investierte Zeit würde die Effektivität des Gesamtprozesses der integrierten Betreuung sehr verbessern. Damit setzte dieser Vortrag sehr ambitionierte Ziele.

**Caroline Abadie** aus Frankreich stellte eine Studie mit 157 Kindern (79 Jungen, 78 Mädchen) aus 132 VHL Familien des nationalen Registers vor. Die häufigsten Symptome bei Erstmanifestation waren retinale Hämangioblastome (46%) und Phäochromozytome/Paragangliome (31%) mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 13 bzw. von 11 Jahren. Die früheste Manifestation war ein Phäochromozytom in einem 3-jährigen Kind. Von diesen 157 Kindern gab es bei 114 ausreichende follow-up Daten, wobei 63 Kinder bis zum Alter von 18 Jahren eine weitere VHL Manifestation aufwiesen.

Im letzten Vortrag dieser Session stellte **Louis de Mestier** vom Hôpital Robert Debré, Reims, Frankreich die Langzeitprognose nach der operativen Entfernung von neuroendokrinen Tumoren (NET) der Bauchspeicheldrüse von 23 VHL Patienten vor und verglich sie mit der von nicht-VHL Patienten nach vergleichbarer Operation. Bezogen auf den NET war der Verlauf bei den VHL Patienten günstiger. Da kleine, nach der Operation verbliebene Resttumoren (kleiner als 15 mm) nicht weiter zu wachsen schienen, empfahl diese französische Gruppe keinen zweiten Eingriff. Es wird grundsätzlich immer ein organerhaltenes Operationsverfahren gewählt.

#### **Session 4: Aktuelle therapeutische Strategien: Vom Tiermodell zum Patienten**

Bericht Dr. Marie Krüger, Dr. Christine Steiert und Prof. Dr. Sven Gläsker  
Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Freiburg

#### **Chairs: Martin Walz & Elena Kusak**

Der zweite Tag des Symposiums behandelte zunächst vor allem neue therapeutische Konzepte, welche auf der Basis von Tiermodellen aktuell untersucht werden. Diese wurden in insgesamt 6 Haupt- und 6 Kurzvorträgen dargelegt. Einige hiervon sind noch rein auf das Labor beschränkt, könnten jedoch in Zukunft aussichtsreiche Ansätze darstellen.

**„State of the art“ therapeutischer Ansätze (Eric Jonasch, Houston, USA):** Herr Jonasch gab zunächst einen Überblick über den aktuellen Stand der Entwicklung therapeutischer Strategien für VHL-assoziierte Tumoren. Hierbei ist die Entwicklung entsprechender Krankheitsmodelle wichtig, die verschiedene gestörte Abläufe infolge der VHL-Mutationen widerspiegeln. Es gibt z. B. Substanzen, welche die Bildung von Gefäßen und Blutzellen (z. B.: Pazopanib) hemmen, solche, die eine fehlerhafte Proteinfunktionen beeinflussen und weitere, welche die Tumorzellen selbst angreifen. Zusammenfassend stellte Herr Jonasch heraus, dass die Analyse der Genfunktion die Voraussetzung zur Entwicklung entsprechender Modelle ist.

**Das Zebrafischmodell - aktueller Stand (Rachel Giles, Utrecht, Niederlande):** Wie in den vergangenen Jahren stellte Frau Giles aktuelle Untersuchungen anhand des Zebrafischmodells vor. Dabei standen die Auswirkungen von Sauerstoffunterversorgung auf die Organentwicklung von VHL-genveränderten im Vergleich zu unveränderten Zebrafischen im Vordergrund. Hierbei wurde insbesondere die Ähnlichkeit zur Auswirkung der VHL-Mutation im Menschen herausgestellt. VHL-mutierte Zebrafische zeichnen sich unter anderen durch eine deutlich gesteigerte pathologische Gefäßbildung und erhöhte Blutzellbildung aus. Darüber hinaus zeigten sie auch VHL-typische Veränderungen der Nieren. Frau Giles präsentierte darüber hinaus einen Versuch, in dem solche über Stammzelltransfer eines Patienten in Zebrafische Hinweise auf dessen Erkrankungsverlauf zeigen ließen.

**Maus-Modelle zur Tumorsuppression in „klarzelligen Nierenzellkarzinomen“ (Ian Frew, Zürich, Schweiz):** Herr Frew sprach über neue Entwicklungen eines Mausmodells für das klarzellige Nierenzellkarzinom, das häufig in Zusammenhang mit der VHL-Krankheit auftritt und für das es bislang kein adäquates Tiermodell gibt. Die Schwierigkeit liegt hierbei darin, dass die VHL-



Mutation alleine in Mäusen keine entsprechende Tumor- und Zystenbildung an der Niere bewirkt. Daher sind weitere genetische Untersuchungen notwendig, um den kombinierten Effekt der VHL-Mutation mit anderen Mutationen zu untersuchen, die in diesem Zusammenhang auch eine Rolle spielen.

**Entwicklung neuer experimenteller Modelle mittels Stammzellen (Eijiro Nakamura, Kyoto, Japan):** Die japanische Gruppe stellte einen Versuch vor, in dem aus Hautzellen von zwei Patienten Stammzellen gewonnen wurden. Anhand deren Entwicklung wurde die Entstehung der unterschiedlichen Tumorarten, darunter Nierentumoren und ZNS-Tumoren, untersucht sowie mögliche Einflussfaktoren auf die Tumorbildung.

**Korrektur fälschlich gefalteter Proteine im VHL-Tiermodell (Daniel Segal, Tel Aviv, Israel):** Herr Segal stellte einen weiteren Aspekt bezüglich der Folgen der VHL-Mutation in Bezug auf die Stabilität bestimmter Proteine vor. Mittels entsprechender genetischer Veränderungen konnte ein VHL-Modell in der Fruchtfliege entwickelt werden, welches diesen Aspekt der Mutationsauswirkungen widerspiegelt. Besonderes Augenmerk wurde in diesem Zusammenhang auf die Aminosäure Arginin gelegt, welche Effekte auf die VHL-Mutation hat.

**Auswirkungen der Inaktivierung des VHL-Tumorsuppressorgens in der Maus (Tien Hsu, Boston, USA):** Die Arbeitsgruppe stellte ein „konditionelles knock-out“-Modell in der Maus vor. Dieses Modell zeichnet sich insbesondere dadurch aus, dass sich zunächst „gesunde“ Mäuse entwickeln können. Erst dann wird das VHL-Gen deaktiviert. Die Mäuse entwickeln dann jedoch nur bedingt VHL-typische Veränderungen, so dass sich dieses Modell nur bedingt dafür eignet, die Krankheit zu untersuchen.

**Chairs: Eric Jonasch & Ignacio Blanco**

**Gezielte medikamentöse Behandlung neuroendokriner Tumore mittels spezieller Substanzen (Jaume Capdevila, Barcelona, Spanien):** Herr Capdevila sprach über Methoden, durch die spezielle Medikamente gegen neuroendokrine Tumore entwickelt werden. Generell kann man hierbei zwischen zwei Mechanismen unterscheiden. Zum einen kann eine Verbesserung von Beschwerden erreicht werden, die als Folge der Hormonproduktion der Tumoren auftreten. Zum anderen wird versucht, das Tumorwachstum zu unterdrücken. Für letzteres dient vor allem der „Somatostatin-Rezeptor“ als ein wichtiger Zielort für neue Medikamente. Hierbei werden Substanzen gegeben, die den Rezeptor besetzen und so Einfluss auf die biologische Aktivität nehmen. In vor-klinischen Studien gab es hier bereits positive Ergebnisse. Einige dieser Therapieansätze werden zunehmend auch in klinischen Studien angewandt, so dass man auf weitere Erfolge hoffen darf.

**Marker für den Erfolg von Medikamenten zur Hemmung des Gefäßwachstums (Christina Rodríguez-Antona, Madrid, Spanien):** Der Vortrag gab einen Überblick über die inzwischen bereits weit verbreiteten Medikamente zur Hemmung der Gefäßbildung und des Gefäßwachstums. Einige davon werden bereits bei Nierenzellkarzinomen angewendet werden, z. B. Sunitinib und Pazopanib. Hiermit konnten bereits gute Ergebnisse erzielt werden. Ca. 20-25% der Patienten sprechen jedoch nicht auf diese Medikamente an. Ziel der Arbeitsgruppe aus Madrid ist es, „individuelle Biomarker“ für Patienten zu finden, mit deren Hilfe das Ansprechen einzelner Medikamente abgeschätzt werden kann.

**Therapeutische Herausforderungen bei der Behandlung von Netzhauttumoren (José García Arumi, Barcelona, Spanien):** Herr Arumi beschrieb die verschiedenen Formen von Hämangioblastomen der Netzhaut abhängig von Lage, Wachstumsverhalten und -form. Hieran erläuterte er die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Diese schließen die Lasertherapie für kleine Tumoren oder die Kryotherapie für große oder in der Peripherie der Netzhaut gelegene Tumoren mit ein. Beide Therapieformen führten jedoch oft zu einer Schwellung, welche eine Verschlechterung der Sehfähigkeit nach sich ziehen kann. Alternativ kommen die Strahlentherapie und die photodynamische Therapie in Betracht. Die photodynamische Therapie habe bislang wenig Erfolg gezeigt. Der Versuch einer lokalen Injektion von Substanzen, welche das Gefäßwachstum hemmen, wurde ebenfalls angesprochen; diesbezüglich kann jedoch noch keine Aussage über die Wirksamkeit bei

VHL getroffen werden. Da das Gefäßwachstum durch mehrere Faktoren gesteuert wird, müssen für eine erfolgreiche Therapie auch mehrere Faktoren gehemmt werden, da bei Hemmung nur eines einzelnen Faktors die verbliebenen vermehrt aktiviert werden. Dazu soll es in Zukunft entsprechende Studien geben. Auch Einzelfälle wurden vorgestellt, in denen eine chirurgische Resektion von Hämangioblastomen der Netzhaut durchgeführt worden war.

**Neue Angriffspunkte in der Therapie des Nierenzellcarcinoms (Abhishek Chakraborty, Boston, USA und Sandra Turcotte, New Brunswick, Kanada):** In zwei Kurzvorträgen wurden erneut weitere Angriffspunkte zur Therapie von Nierentumoren präsentiert. Zunächst stellte die Gruppe aus Boston „Chromatin-Modifiers“ vor. In Zukunft sollen spezielle Medikamente entwickelt werden, die sich gegen diese Untereinheiten richten. Die Gruppe aus Kanada präsentierte ein Modell, bei dem mittels Lysosomen als Transportvehikel für die Tumorzelle schädliche Proteine in die Zelle aufgenommen werden und diese somit zerstören.

### **Session 5: Herausforderungen der chirurgischen Therapie von VHL-Patienten**

Dr. Marie Krüger und Dr. Christine Steiert, Abt. Neurochirurgie, Universitätsklinikum Freiburg

Die letzte Session war klinisch ausgerichtet und konzentrierte sich vor allem auf bereits etablierte Behandlungskonzepte.

**Therapie von Hämangioblastomen des Zentralen Nervensystems (Sven Gläsker, Freiburg, Deutschland):** Als erster Redner dieser Session gab Herr Gläsker einen Überblick über das therapeutische Vorgehen bei ZNS-Hämangioblastomen. Eine Empfehlung zur Operation besteht in der Regel bei Hämangioblastomen, die neurologische Ausfälle verursachen bzw. Symptome bei einem Nervenwasseraufstau. Teilweise noch kontrovers diskutiert wird das Vorgehen bei asymptomatischen Hämangioblastomen mit einer bildgebenden Größenzunahme. Hier empfiehlt Herr Gläsker ebenfalls ein operatives Vorgehen, bevor neurologische Ausfallerscheinungen entstehen, da bereits eingetretene neurologische Ausfallerscheinungen in der Regel nicht durch eine Operation rückgängig gemacht werden können. Anschließend gab er noch einen kurzen Überblick über nicht-chirurgische Therapien wie die Bestrahlungs- oder Chemotherapie, auf welche in den nachfolgenden Vorträgen detaillierter eingegangen wurde.

**Neurochirurgische Behandlung von Hämangioblastomen des Hirnstamms und von Nervenwurzeln (José María de Campos, Madrid, Spanien):** Herr de Campos behandelte in seinen Vortrag die Thematik besonders heikel lokalisierter Hämangioblastome des Zentralen Nervensystems wie Tumoren des Hirnstamms oder an Nervenwurzeln im Bereich des Rückenmarks. In diesem Zusammenhang betonte er besonders die Wichtigkeit des Einsatzes verschiedener Hilfsmittel, um die Sicherheit der Operation zu verbessern. Beispielsweise wird hier Neuronavigation eingesetzt, um die Orientierung zu optimieren, oder das Neuromonitoring, um die in der Region liegenden Funktion während der Operation zu überwachen und so Schädigungen zu vermeiden. Insgesamt wurde eine Operation bei Symptomen oder deutlicher bildgebender Größenzunahme empfohlen.

**Radiochirurgie bei ZNS-Hämangioblastomen (Elena Kusak, Madrid, Spanien):** In diesem Vortrag wurde zunächst das Prinzip der Bestrahlungstherapie erklärt und die unterschiedlichen Systeme (LINAC, Gammaknife, Cyberknife) dargestellt. Bezüglich der Anwendung bei VHL-Patienten wird diese Therapie nur bei kleinen soliden Tumoren empfohlen, wenn eine operative Behandlung nicht möglich ist. Die Rednerin betonte, dass es aktuell nur wenige Langzeitdaten zu dieser Therapieform gäbe und sie nicht zuletzt deshalb mit großer Vorsicht angewendet werden sollte. Darüber hinaus gab sie an, dass mit der Therapie ebenfalls Tumorwachstum angeregt werden könne. In der Diskussion herrschte Konsens darüber, dass die primäre Therapie eines behandlungsbedürftigen ZNS-Hämangioblastoms die chirurgische sein sollte.

**Therapie von Hämangioblastomen des Zentralen Nervensystems – Daten aus Japan (Hiroschi Kanno, Yokohama, Japan):** Hr. Kanno stellte eine Untersuchung vor, in der rückblickend die operativen Daten von 36 VHL-Patienten mit ZNS-Hämangioblastomen ausgewertet wurden. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf das klinische Outcome gelegt, anhand dessen Behandlungsempfehlungen abgeleitet wurden. Aufgrund des größtenteils komplikationslosen Verlaufs

wurde die vorherrschende Empfehlung gestützt, ZNS-Hämangioblastome spätestens beim Auftreten einer neurologischen Symptomatik zu operieren.

**Oberflächenmarker als prognostische Faktoren bei klarzelligen Nierenzellcarcinomen (Stefan Duensing, Heidelberg, Deutschland):** Die Arbeitsgruppe aus Heidelberg stellte ihr Projekt vor, in dem sie versuchen, mit Hilfe der Verteilung von Biomarkern auf klarzelligen Nierenzellkarzinomen die Prognose der Patienten abgeben zu können. Allerdings konnten noch keine eindeutigen Marker bei den unterschiedlichen Tumorgraden gefunden werden. Hieran wird weiter geforscht um in Zukunft anhand der Gewebeuntersuchung prognostische Abschätzungen für Patienten mit klarzelligen Nierenzellkarzinomen treffen zu können.

**Chairs: José Maria de Campos & Jean Jaques Patard**

**Minimal-Invasive Chirurgie von Phäochromozytomen und Paragangliomen (Martin K. Walz, Essen, Deutschland):** Herr Walz präsentierte die Methode minimal-invasiver Operationsmethoden zur Entfernung von Phäochromozytomen und retroperitonealer Paragangliome. Er blickt auf einen Erfahrungsschatz von über 400 operierten Phäochromozytomen und 90 Paragangliomen zurück. Die Möglichkeiten der minimal-invasiven Chirurgie konnten die chirurgische Behandlung dieser Tumoren in den letzten Jahren entscheidend verbessern. Herr Walz stellte hierbei besonders den Vorteil eines Zugangs von der Flanke zur Nebenniere heraus, wie er an Operationsvideos demonstrierte. Er betonte dabei Vorteile wie eine kurze OP-Dauer, den kleinen Zugang und folglich die schnelle postoperative Erholung mit wenig Wundschmerz. Ferner werden gute Heilungsraten auch bei beidseitig auftretenden Tumoren beobachtet. Bei 90 % der Patienten konnte die Funktion der Nebennierenrinde erhalten werden. Außerdem präsentierte Herr Walz Daten von VHL-Patienten, bei denen eine Katecholaminblockade vor einer derartigen Operation, wie normalerweise routinemäßig durchgeführt, nicht erforderlich war.

**Chirurgische Therapie bei Endolymphatischen Sac Tumoren (ELST) (Carlos Cenjor, Madrid, Spanien):** Herr Cenjor erläuterte Behandlungsmöglichkeiten für Patienten, die aufgrund eines ELST einen Hörverlust oder eine Hörminderung erlitten haben. Bei Patienten mit mittelgradigem Hörverlust ist es möglich, ein konventionelles Hörgerät zu implantieren. Bei Patienten mit hochgradigem Hörverlust kann ein Cochlea-Implantat oder ein knochenleitendes Implantat eingesetzt werden, solange die Patienten auf dem anderen Ohr hören können. Die Patienten können dann über das gesunde Ohr auch die Schallwellen der Gegenseite wahrnehmen. Da im Falle von VHL-Patienten regelmäßige MRT-Kontrollen des Kopfes erforderlich sind, ist es im Vorfeld wichtig, sich bezüglich der MRT-Tauglichkeit von Implantaten zu informieren.

**Herausforderungen der chirurgischen Behandlung des Nierenzellcarcinoms (Jean-Jaques Patard, Bicêtre, Frankreich):** Herr Patard referierte über den aktuellen Stand der chirurgischen Behandlung von Nierenzellcarcinomen. Durch die moderne Bildgebung werden heutzutage häufig schon sehr kleine Tumoren entdeckt, die suffizient durch eine Nierenteilentfernung behandelbar sind. Die Vorgehensweise hierfür ist laparoskopisch oder mittels Operationsrobotern. In Fällen eines ausgedehnteren Tumorwachstums ist die radikale Nierenentfernung weiterhin erforderlich. Schließlich wurden noch einige experimentelle Therapieansätze mittels spezifischer Behandlung mittels Antikörpern erwähnt, die aktuell in der experimentellen Phase sind.

**Mesonephrische Karzinogenese bei VHL (Samuel Sommargua, New Haven, USA):** Die „second hit“ Theorie bei VHL ist weit verbreitet. Die Arbeitsgruppe aus Yale fand bei der Autopsie unterschiedlicher Gewebe bestimmte strukturelle Elemente (developmentally arrested structural elements, DASEs) hierzu und untersuchte des Weiteren den Mechanismus, durch welchen diese DASEs sich zu Tumoren entwickeln - den sogenannten „third hit“. Hierbei konnten bei der Analyse von Nieren- und Nierentumorgewebe unterschiedliche Mechanismen identifiziert werden. Diese sollen nun weiter untersucht werden.

**Perkutane Behandlung von Nierentumoren (Jean-Michael Correas, Paris, Frankreich):** Herr Correas präsentierte eine Serie von Fällen, in denen Patienten mit Nierentumoren über ein perkutanes Verfahren behandelt worden waren. Dabei wurde in den meisten Fällen die sogenannte

„Radiofrequenzablation“ verwendet, um die Tumorzellen zu zerstören, in wenigen Fällen auch eine Behandlung mittels Kälte. Bestimmte Komplikationen wie Blutergüsse, Urinfisteln, Nierenversagen usw. wurden dabei berücksichtigt. Insgesamt erwies sich das Verfahren als eine sichere und effektive Methode.

## **VHL Forschungsprojekt der Uniklinik Köln**

Das Labor für Interventionelle Immunologie an der Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln, führt in Zusammenarbeit mit unserem Verein ein Forschungsprojekt durch. Im Rahmen dieses Projekts werden Immunzellen, die im Blut zirkulieren, analysiert. Speziell soll untersucht werden, ob die Reaktionsweise von bestimmten Immunzellen (Lymphozyten) bei VHL-Betroffenen verändert sind und somit evtl. anders auf Infektionen oder Krebszellen reagieren.

Für diese Untersuchungen werden noch VHL-Betroffene gesucht, bei denen Nierenzellkarzinome vorkommen.

Interessierte, die Studie mit einer Blutprobe unterstützen würden, melden sich bitte bei Herrn Dr. Sebastian Theurich: [sebastian.theurich@uk-koeln.de](mailto:sebastian.theurich@uk-koeln.de) oder telefonisch unter 0221-4726-613 (Labor-Büro).

## **Treffen für junge Erwachsene in Utrecht, Niederlande**

Vom 31. Juli - 3. August 2015 findet in den Niederlanden das erste internationale Treffen für junge Erwachsene mit VHL statt. Im Vordergrund steht das Networking und der Austausch von Erfahrungen. Das Programm bietet eine gute Balance zwischen Freizeitaktivitäten und ernsten Themen, einschließlich: VHL Quiz, interaktive VHL bezogene Vorträge, Grillen, Festival 'De Parade von Utrecht' und eine Tour in Amsterdam.

Teilnahmevoraussetzungen sind Englischkenntnisse, Alter zwischen 18 - 27 Jahren sowie die VHL Erkrankung.

Das Treffen wird gesponsert. Interessierte melden sich bitte bei Barbara Bezamer [Just4youth@vhl.nl](mailto:Just4youth@vhl.nl) in den Niederlanden oder bei Gerhard Alsmeier

## **VHL-Europa Newsletter**

Im Dezember wurde der erste VHL-Europa Newsletter verschickt. Ziel ist es, diesen Newsletter vierteljährlich zu verschicken. Inhalt sind Berichte über laufende Projekte, Europa relevante Entwicklungen im Bereich der Seltenen Erkrankungen sowie Artikel über die VHL-Erkrankung. Der englischsprachige Newsletter kann per Mail bei [newsletter@vhl-europa.org](mailto:newsletter@vhl-europa.org) bezogen werden.

# **Auszug aus der Stellungnahme der ACHSE e.V. zum Referentenentwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstärkungsgesetz - GKV-VSG)**

## **1. Grundsätzliche Bewertung**

In Deutschland leben ca. 4 Millionen Menschen mit einer Chronischen Seltenen Erkrankung. Sie sind in hohem Maße auf eine bedarfsgerechte, spezialisierte, ambulante und stationäre Versorgung angewiesen, die den Besonderheiten, der Schwere und der Komplexität der schätzungsweise 6000 bis 7000 Seltenen Erkrankungen Rechnung trägt. Dies ist durch die bisherigen Regelungen des SGB V nicht oder nicht in ausreichendem Maße gegeben. Der Gesetzentwurf (VSG-E) verfolgt eine Reihe, die Versorgung verbessernder Ziele und ebenso Maßnahmen, die im Einzelfall auch Menschen mit einer Seltenen Erkrankung nutzen können. Was aber fehlt, ist eine Gesamtstrategie für die Personengruppe von Menschen mit SE.

Die ACHSE begrüßt das Vorhaben, den Versicherten einen schnellen und sektorenübergreifend durchgehenden Zugang zur medizinischen Versorgung zu verschaffen; Innovationen in der Versorgung anzuregen und die Versorgungsforschung zu stärken. Wir begrüßen insbesondere die Errichtung von medizinischen Behandlungszentren für Erwachsene sowie die Absicht, die Arbeit der Hochschulambulanzen in der spezialisierten Versorgung, insbesondere auch durch eine angemessene Vergütung ihrer Leistungen zu unterstützen. Im Nachfolgenden nehmen wir nur zu solchen Aspekten Stellung, die spezifisch die Belange von Patienten/innen mit Seltenen Erkrankungen betreffen.

## **2. Zu § 116b SGB V:**

Die erfolgten formalen Klarstellungen und Veränderungen sind hilfreich. Die Berücksichtigung der Ergebnisse des Qualitätsinstituts ist zu begrüßen. Es fehlt aber eine grundlegende Auseinandersetzung mit den Problemen der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung in der gegenwärtigen Form. Hierzu führen wir aus:

a) Problemstellung: Reform des § 116 b SGB V Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung (ASV) ist gescheitert, eine behutsame gesetzliche Weiterentwicklung und Vereinfachung ist erforderlich.

Die bisherige Erfahrung mit der bestehenden Regelung des im Jahr 2012 reformierten §116b SGB V zeigt, dass die Vorschrift für das Gebiet der Seltenen Erkrankungen weder sachgerecht noch innerhalb des in der Praxis gebotenen Zeithorizonts umsetzbar ist. Es ist zwar zu begrüßen, dass auf der einen Seite in berechtigten Fällen höchstpreisige Arzneimitteltherapien mit Jahrestherapiekosten von mehreren hunderttausend Euro pro Patient im GKV-System erstattet werden, gleichzeitig aber selbst geringste Anstrengungen für die dringend notwendige Konzentration von spezialisierter ärztlicher und nicht-ärztlicher Kompetenz für die Diagnose und Behandlung von Seltenen Erkrankungen unterbleiben.

b) Lösungsansatz: Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung für Seltene Erkrankungen weiterentwickeln

Die ACHSE hält aus den o.g. Gründen einen behutsamen, minimalinvasiven, gesetzgeberischen Eingriff für erforderlich, der den ursprünglich gewollten Regelungszweck tatsächlich auch in praktikabler und effizienter Weise realisiert.

## **3. Zu §117 SGB V**

Der Entwurf verbessert die gegenwärtigen Regelungen maßgeblich: 1.) Statt auf Antrag eine Ermächtigung durch den Zulassungsausschuss auszusprechen erfolgt nun eine Ermächtigung durch Gesetz 2.) Diese gesetzliche Ermächtigung bezieht sich auch auf Diagnose und Behandlung von Patienten/innen, die der speziellen Expertise der Hochschulambulanz bedürfen. 3) Die Regelungen zur Honorierung versprechen eine angemessenere und damit wirtschaftlich nachhaltigere Vergütung der Leistungen der Hochschulambulanzen. Diese ist dringend erforderlich, um die Vorkhaltung der Leistungsbereitschaft der Ambulanzen und den tatsächlichen Zugang gesetzlich Versicherter sicherzustellen. Allerdings halten wir es für problematisch, dass die Konkretisierung der Zugangsregelungen durch eine Dreiseitenvereinbarung auf Bundesebene ohne Beteiligung einer

strukturierten Patientenvertretung erfolgen soll. Wir regen an, eine solche strukturierte Patientenbeteiligung vorzusehen.

Anmerkung: Der zwischenzeitlich veröffentlichte Gesetzentwurf weist gegenüber dem Referentenentwurf eine Verschlechterung im Bereich des §117 Abs.1 Nr.1 SGB V auf. Hier soll der Umfang der Leistungen der Hochschulambulanzen für Forschung und Lehre nun bundeseinheitlich in einer Dreiseitenvereinbarung (KBV, GKV-SV, DGK) festgelegt werden. Dies könnte durch die Hintertür zu einer Beschneidung der Hochschulambulanztätigkeit und damit zum Gegenteil führen, was bei den Seltenen Erkrankungen gebraucht wird – obwohl die Nr.2 (Öffnung für besondere Erkrankungen) eigentlich positiv ist.

#### **4. Zu §119c SGB V**

Die ACHSE begrüßt nachdrücklich dieses Vorhaben. Es handelt sich um einen überfälligen und ganz großen systematischen Schritt, der die fehlende gesetzliche Regelung für den betroffenen Patientenkreis schafft. Der wegweisende Ansatz der Sozialpädiatrischen Zentren nach § 119 Abs. 1, dass von bestimmten Personengruppen „benötigte Gesundheitsleistungen an einem Ort und mit vertretbarem Aufwand „aus einem Guss“ zu erbringen“ sind, wird über das 18. Lebensjahr hinaus in das Erwachsenenalter verlängert und übertragen. Zu Recht betont die Begründung die Notwendigkeit eines Anschluss-Versorgungsangebots, nicht zuletzt auch für die Transition von Kindern/Jugendlichen in die Erwachsenenversorgung. Aus Sicht der Patienten/innen mit Seltenen Erkrankungen ist es allerdings problematisch, dieses wichtige Angebot allein auf „Erwachsene mit geistiger Behinderung oder schwerer Mehrfachbehinderung“ zu beschränken. In Abs.2 wird zwar konkretisiert: „Erwachsene, die wegen der Art, Schwere oder Komplexität der Behinderung auf die Behandlung in diesen Einrichtungen angewiesen sind.“ Es bleibt aber das Problem, dass hier eine bestimmte Personengruppe im Blick genommen wird, die über den Begriff der Behinderung definiert wird und nicht über den einer schweren lebensverändernden chronischen Erkrankung. Möglicherweise ist hier der Begriff der Behinderung i.S. des § 2 Abs.2 SGBIX gemeint. Im Ergebnis handelt es sich bei der vorgestellten Regelung um einen hervorragenden Ansatz, dessen Formulierung aber ergänzt werden sollte. Wir schlagen vor, den betroffenen Personenkreis wie folgt zu definieren: „Erwachsene, die wegen der Art, Schwere oder Komplexität ihrer chronischen Seltenen Erkrankung auf die Behandlung in diesen Einrichtungen angewiesen sind.“

#### **5. Zu § 140a SGB V ff.**

Wir begrüßen diese Änderung zur Neustrukturierung und Vereinfachung der Regelungen zu Selektivverträgen von Krankenkassen. Sie erscheint deutlich vereinfacht und flexibler. Generelles Problem liegt in dem Instrument selber: Begrenzter Geltungsbereich, daher Regelungszersplitterung und Unübersichtlichkeit in Deutschland. Ohne eine Weiterentwicklung des Morbi-RSA (vgl. oben) werden Krankenkassen keinen Anreiz haben, Selektivverträge für Seltene Erkrankungen, die nicht im Morbi-RSA abgebildet sind, zu schließen. Sie stellen daher - von wenigen Ausnahmen für die im Morbi-RSA abgebildeten wenigen Seltenen Erkrankungen - kein geeignetes Versorgungsmodell für Patienten/innen mit Seltenen Erkrankungen dar.

Quelle: Auszug aus dem Schreiben der ACHSE an das Bundesministerium für Gesundheit vom 05.11.2014

## **U10 von Hippel - Lindau-Benefiz-Fußballturnier**

Am 27.06.2015 findet das zweite U10 von Hippel – Lindau-Benefiz-Fußballturnier in Dornstadt (in der Nähe von Ulm) statt.

Das Teilnehmerfeld ist auch in 2015 hochkarätig besetzt:

FC Zürich, FC Bayern München, Hertha BSC Berlin, FC Augsburg, TSG 1899 Hoffenheim, SC Freiburg, TSV 1860 München, RB Leipzig, SpVgg Greuther Fürth, 1.FC Nürnberg, Karlsruher SC, FSV Frankfurt, SF Dornstadt

Das Benefizturnier wird von Kevin Aleth organisiert. Er ist 22 Jahre jung und ist selber VHL-Betroffener. In seinen jungen Jahren musste Kevin Aleth seine Fußballkarriere aufgrund mehrerer Knie Operationen (aktuell 23 Operationen am rechten Knie) beenden. Zunächst war er vier Jahre lang bei den Stuttgarter Kickers und anschließend beim FC Bayern München. Aktuell ist Kevin Aleth bei den Münchener Löwen dem TSV 1860 München tätig. Das Fußball spielen lernte Kevin Aleth bei seinem Heimatverein, dem VfR Murrhardt.

Mit der SF Dornstadt hat Kevin Aleth einen passenden Veranstalter gefunden, der seit 2014 die von Hippel-Lindau Erkrankung mit einer Benefizveranstaltung unterstützt.

Der Erlös des Benefizturniers sowie die eingegangenen Spenden werden am 27.06.2015 dem Verein VHL betroffener Familien übergeben. In Kürze wird die Homepage online sein und ein Link von [www.hippel-lindau.de](http://www.hippel-lindau.de) wird eingerichtet. Bereits im letzten Jahr wurde der VHL Verein mit 730 € unterstützt, der größten Einzelspende. Interessierte sollten sich dieses Turnier nicht entgehen lassen, dort spielen die zukünftigen Nationalspieler.

## **Aktuelles aus dem Verein**

### **Mitgliederversammlung und Informationsveranstaltung**

In diesem Jahr findet die Mitgliederversammlung und Informationsveranstaltung am Wochenende 30. Oktober bis 1. November in Freiburg im Breisgau statt. Weitere Informationen zum Hotel und Programm werden im nächsten Rundbrief stehen.

### **Vorstandsitzung**

Am 31. Januar 2015 fand die jährliche Vorstandssitzung wieder in Köln statt. Alle Vorstandsmitglieder sowie Andreas Beisel (Minijobber) nahmen daran teil. Es wurden die Veranstaltungen sowie die Projekte für 2015 besprochen. Der Jahresabschluss für 2014 wurde von der Schatzmeisterin vorgelegt und vom Vorstand genehmigt.

Erstmalig musste der Vorstand beschließen 3 Mitgliedern mit Vereinsausschluss zu drohen, weil sie trotz regelmäßiger Erinnerung den jährlichen Mitgliedsbeitrag seit mehr als zwei Folgejahren nicht gezahlt haben.

### **Spenden**

Im Jahr 2014 bekam der Verein insgesamt über 3.800 € an Spenden. Spender sind im Wesentlichen VHL-Betroffene und ihre Angehörigen, die die Arbeit des Vereins im allgemeinen (IBAN DE24 2664 0049 0579 9788 00) oder die Forschung (IBAN DE94 2664 0049 0579 9788 01) ganz gezielt fördern möchten. Der Vorstand dankt allen Spendern ganz herzlich für die Unterstützung.

### **SEPA-Lastschrift**

Erstmals wurde in diesem Jahr der Mitgliedsbeitrag per SEPA Lastschrift eingezogen. Mitglieder, insbesondere auch aus dem EU-Ausland, können sich gerne bei der Schatzmeisterin Frauke Krämer melden, um nächstes Jahr daran teilzunehmen.

Diejenigen, die nicht am SEPA Lastschriftverfahren teilnehmen, sollten den Mitgliedsbeitrag bis spätestens Ende März 2015 überweisen.

### **VHL auf Facebook**

Seit einigen Wochen ist auch unser Verein auf Facebook zu finden ... Geplant ist, dort monatlich neue Informationen zu platzieren.

## **Termine**

- 14. März 2015: Regionales Treffen in Essen
- 11. April 2015: Regionales Treffen in München
- 25. April 2015: Regionales Treffen in Berlin
- 09. Mai 2015: Regionales Treffen in Stuttgart
- 30. Oktober bis 01. November 2015: Mitgliederversammlung und Informationsveranstaltung in Freiburg im Breisgau



## Vorstandsmitglieder

Vorsitzender  
Gerhard Alsmeier  
Rembrandtstraße 2 · D-49716 Meppen  
Telefon: 05931-929552  
Email: [g.alsmeier@hippel-lindau.de](mailto:g.alsmeier@hippel-lindau.de)

2. Vorsitzende  
Dagmar Rath  
Leifstraße 8 · D-81549 München  
Email: [d.rath@hippel-lindau.de](mailto:d.rath@hippel-lindau.de)

Schatzmeisterin  
Frauke Krämer  
Auf Steinert 45 · D-66679 Losheim am See  
Telefon: 06872-9214450  
Email: [f.kraemer@hippel-lindau.de](mailto:f.kraemer@hippel-lindau.de)

Schriftführer  
Florian Hofmann  
Schwörhausgasse 11 · D-89073 Ulm  
Telefon: 0731-1407172  
Email: [f.hofmann@hippel-lindau.de](mailto:f.hofmann@hippel-lindau.de)

Beisitzerin  
Angela Eilers  
Friedhofstraße 2 · D-31787 Hameln  
Telefon: 0176-95639106  
Email: [a.eilers@hippel-lindau.de](mailto:a.eilers@hippel-lindau.de)

Beisitzerin  
Melanie Günther  
Telefon: 0163-1521397  
Email: [m.guenther@hippel-lindau.de](mailto:m.guenther@hippel-lindau.de)

## Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates

Prof. Dr. Hiltrud Brauch  
Dr. Margarete Fischer-Bosch  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Auerbachstraße 112 · D-70376 Stuttgart  
Telefon: 0711-81013705 · Fax: 0711-859295  
Email: [hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de](mailto:hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de)

Dr. Luitgard Graul-Neumann  
Klinische Genetik  
Universitätsmedizin Berlin  
Charité Campus Virchow  
Augustenburger Platz 1 · D-13353 Berlin  
Telefon: 030-4505 69132 · Fax: 030-450569914  
Email: [luitgard.neumann@charite.de](mailto:luitgard.neumann@charite.de)

Prof. Dr. H. Jochen Decker  
3. Medizinische Klinik der Johannes Gutenberg Universität  
Onkologie und Hämatologie  
Langenbeck Str. 1 · D-55313 Mainz  
Telefon: 0151-50680746  
Email: [decker@uni-mainz.de](mailto:decker@uni-mainz.de)

Prof. Dr. Sven Gläser  
Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Neurochirurgie  
Breisacher Str. 64 · D-79106 Freiburg  
Tel.: 0761-270-50010 · Fax: 0761-270-50080  
Email: [sven.glaesker@uniklinik-freiburg.de](mailto:sven.glaesker@uniklinik-freiburg.de)

PD Dr. Klaus-Martin Kreusel  
DRK-Kliniken Westend – Hauptabteilung Augenheilkunde  
Spandauer Damm 130 · D-14050 Berlin  
Telefon: 030-30354505  
Email: [k.kreusel@drk-kliniken-westend.de](mailto:k.kreusel@drk-kliniken-westend.de)

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hartmut P.H. Neumann  
Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Universitätsklinik  
Hugstetter Straße 55 · D-79106 Freiburg  
Privat: Sonnhalde 76 · D-79104 Freiburg  
Tel.: 0173-3050398  
Email: [hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de](mailto:hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de)



