

## Interdisziplinäre Betreuung und neue therapeutische Optionen

# Von-Hippel-Lindau-Erkrankung

Die Von-Hippel-Lindau-Erkrankung ist ein seltenes, autosomal-dominant vererbtes Tumorprädispositionssyndrom. Durch standardisierte Vorsorge sollen asymptomatische Tumorstadien erkannt und frühzeitig behandelt werden, um nicht betroffenes Gewebe zu erhalten und Metastasierung zu verhindern.

**Kira-Lee Koster<sup>a</sup>, PD Dr. med. Christian Rothermundt<sup>a</sup>, Dr. med. Isabelle Binet<sup>b</sup>, Prof. Dr. med. Jan Borovicka<sup>c</sup>, Prof. Dr. med. Oliver Bozinov<sup>d</sup>, Dr. med. Thomas Clerici<sup>e</sup>, PD Dr. med. Daniel S. Engeler<sup>f</sup>, Dr. med. Jeanette Greiner<sup>m</sup>, Dr. med. Claudia Hader<sup>g</sup>, Prof. Dr. med. Dr. phil. Karl Heinimann<sup>n</sup>, Dr. med. Silvia Azzarello-Burri<sup>h</sup>, Dr. med. Corina Lang<sup>i</sup>, Dr. med. Ina Krull<sup>j</sup>, Prof. Dr. med. Sandro J. Stöckli<sup>k</sup>, PD Dr. med. Aurelius Omlin<sup>a</sup>, PD Dr. med. Thomas Hundsberger<sup>a,l</sup>**

Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen: <sup>a</sup> Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, <sup>b</sup> Klinik für Nephrologie und Transplantationsmedizin, <sup>c</sup> Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, <sup>d</sup> Klinik für Neurochirurgie, <sup>e</sup> Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Endokrin- und Transplantationschirurgie, <sup>f</sup> Klinik für Urologie, <sup>g</sup> Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, <sup>h</sup> Institut für Pathologie, <sup>i</sup> Augenklinik, <sup>j</sup> Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Osteologie und Stoffwechselerkrankungen, <sup>k</sup> Hals-Nasen-Ohrenklinik, <sup>l</sup> Klinik für Neurologie; <sup>m</sup> Hämatologie & Onkologie, Ostschweizer Kinderspital St. Gallen, St. Gallen; <sup>n</sup> Institut für Medizinische Genetik und Pathologie, Universitätsspital Basel, Basel

## Einführung

Die Von-Hippel-Lindau-(VHL-)Erkrankung ist eine Multisystemerkrankung, die autosomal-dominant vererbt wird und mit dem Auftreten multipler, meist gutartiger Tumoren und Zysten, aber auch maligner Tumoren einhergeht (Tab. 1).

Die Veranlagung wird durch pathogene Keimbahnvarianten im *VHL*-Gen verursacht. Die Inzidenz liegt bei 1 : 36 000 Neugeborenen, die Prävalenz bei 1–9/100 000 in Europa [1, 2]. Die VHL-Erkrankung weist mit dem Auftreten klinischer Symptome bei über 90% der Betroffenen bis zum 65. Lebensjahr eine hohe Penetranz auf. Häufig entwickeln sich die ersten Tumoren in der Adoleszenz. Entsprechend dem autosomal-dominanten Vererbungsmodus haben Nachkommen eine Wahrscheinlichkeit von 50%, die pathogene *VHL*-Variante vom betroffenen Elternteil zu erben. Bei etwa 20% der Betroffenen ist die pathogene *VHL*-Variante neu (de novo) entstanden. Das frühzeitige Erkennen von Trägerinnen und Trägern der VHL-Veranlagung und die enge, regelmäßige Betreuung durch ein erfahrenes, interdisziplinäres Team sind entscheidend für die Reduktion der krankheitsspezifischen Morbidität, den Erhalt der Lebensqualität und die Prognose [3].

Das evolutionär hochkonservierte *VHL*-Gen gehört zu den Tumorsuppressor-Genen

und liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 (3p25.3). Das VHL-Protein (pVHL) ist an zahlreichen Signalwegen beteiligt und besteht aus zwei Isoformen, die beide Tumorsuppressoraktivität besitzen. pVHL unterstützt unter anderem den Abbau der «Hypoxia-inducible factors» (HIF), die eine wichtige Rolle beim Auftreten der verschiedenen VHL-Läsionen einnehmen.

Die VHL-Erkrankung wird häufig anhand klinischer Kriterien diagnostiziert, beispielsweise bei positiver Familienanamnese und einer oder mehreren VHL-typischen Läsionen (zwei oder mehr Läsionen des Zentralnervensystems [ZNS] oder eine ZNS-Läsion in Kombination mit einer viszeralen Manifestation). Auch beim Auftreten isolierter, typischer Läsionen sollte zumindest an eine VHL-Erkrankung gedacht werden. Vor einer genetischen Testung muss eine genetische Beratung erfolgen, bei der neben den medizinischen unter anderem auch psychosoziale Aspekte für die Patientinnen und Patienten sowie die Angehörigen erörtert werden. Der Nachweis einer pathogenen *VHL*-Keimbahnvariante erlaubt in der Folge auch den (gesunden) Familienmitgliedern, sich genetisch beraten und testen zu lassen (Tab. 2) [4].

Die Prognose der Erkrankung ist massgeblich abhängig von den konkreten Manifestationen und der Progredienz der Tumoren.

## VHL-Manifestationen

Die VHL-Läsionen finden sich vorwiegend im ZNS, an der Netzhaut der Augen und in den viszeralen Organen.

ZNS-Hämangioblastome treten bei einem Grossteil der Merkmalsträgerinnen und -träger auf und sind häufig der erste Manifestationsort der Erkrankung. Bevorzugt finden diese sich zerebellär, im Hirnstamm sowie im Rückenmark. ZNS-Hämangioblastome sind gefässreiche Tumoren, häufig einhergehend mit einer Zystenbildung. Regelmässige neurologische Untersuchungen sowie zerebrale und spinale Magnetresonanztomographie-(MRT-)Aufnahmen sind unerlässlich, um den optimalen Zeitpunkt für ein neurochirurgisches oder radioonkologisches Vorgehen zu terminieren. Bei stark raumfordernder Wirkung in der hinteren Schädelgrube können rasch lebensbedrohliche Situationen entstehen. Hirnstamm-Hämangioblastome gehören aufgrund ihrer hohen intraoperativen Blutungsneigung und der wichtigen Funktion dieser Hirnregion zu den am schwierigsten zu operierenden Läsionen. Neben einem Behandlungszentrum mit Erfahrung ist ein interdisziplinäres VHL-Board obligatorisch, um therapeutische Entscheidungen multidisziplinär abzusichern und therapeutische Alternativen zu diskutieren.

Retinale kapilläre Angiome treten häufig auf, können aber lange asymptomatisch blei-

**Tabelle 1: Wann sollte an das Von-Hippel-Lindau-(VHL-)Syndrom gedacht werden?**

Klinische Manifestation	Wann an VHL denken?	Typisches Erkrankungsalter [9]	Häufigkeit bei VHL [9]
Nierenzellkarzinom und Nierenzysten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilaterale und/oder multifokale Nierenzellkarzinome</li> <li>• Erstdiagnose mit <math>\leq 45</math> Jahren</li> <li>• <math>\geq 2</math> Familienangehörige mit Nierenzellkarzinom</li> <li>• Andere VHL-typische Manifestationen</li> </ul>	25–50 Jahre	25–60%
Hämangioblastome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zerebrale und spinale Hämangioblastome</li> <li>• Retinale Hämangioblastome</li> </ul>	18–35 Jahre 12–25 Jahre	10–72% (je nach Lokalisation) 25–60%
Endolymphatische Sacktumoren	Hörverlust, Tinnitus, Schwindel	12–45 Jahre	10–25%
Pankreasläsionen	Bei neuroendokrinen Pankreastumoren und/oder multiplen Pankreaszysten	24–35 Jahre	35–70%
Phäochromozytome und Paragangliome	V.a. in Kombination mit anderen VHL-typischen Manifestationen und/oder positiver Familienanamnese	12–25 Jahre	10–20%
Nebenhodenzystadenome	Gutartige, oft bilaterale Tumoren des Nebenhodens	14–40 Jahre	25–60% der Männer
Zystadenome des Ligamentum latum	Gutartige Tumoren des Ligamentum latum	16–46 Jahre	Ca. 10% der Frauen

ben. Retinale Exsudationen, Netzhautablösungen, Glaskörper- oder retinale Blutungen können zu einer Visuseinschränkung führen. Da eine frühzeitige (Laser-)Behandlung der Läsionen mit einer besseren Prognose einhergeht, sind regelmässige ophthalmologische Screening-Untersuchungen unerlässlich.

Die insgesamt eher seltenen endolymphatischen Sacktumoren (ELST) sind häufig asymptomatisch. Bei Grössenzunahme führen sie zu einem in der Regel langsam progredienten Hörverlust. Tinnitus, Schwindel und Ohrdruck können Frühsymptome sein. ELST metastasieren in der Regel nicht, zeigen aber lokal ein destruierendes und infiltratives Wachstum. Bei Tumoren mit limitierter Ausdehnung kann eine frühzeitige chirurgische Entfernung einen Hörverlust verhindern.

Nierenzellkarzinome sind oftmals die einzige maligne Tumorentität bei der VHL-Erkrankung. Sie treten häufig multipel und bilateral auf und sind histologisch ausschliesslich vom klarzelligen Typ. Eine Operation (OP) sollte bei Tumoren  $> 3$  cm angestrebt werden. Falls eine Resektion aufgrund des Grössenwachstums oder der Lage notwendig ist, sollte ein Nephron-schonendes operatives Vorgehen gewählt werden. In manchen Zentren wird eine OP erst ab 4 cm empfohlen. Mikrowellenablation, Radiofrequenzablation oder Kryotherapie kommen nur in besonderen Fällen abhängig

von der Lokalisation und Grösse des Tumors infrage. Der Verlust der Nierenfunktion ist nicht immer zu verhindern und Nierenersatzverfahren oder eine Nierentransplantation können im Verlauf indiziert sein. Eine Transplantation ist bei VHL-assoziierten Nierenzellkarzinomen zwar prinzipiell möglich, jedoch aufgrund des Metastasierungsrisikos und der Gefahr von Zweitumoren (insbesondere Phäochromozytome sowie neuroendokrine Tumoren) kritisch abzuwägen. Hier ist ein kompetenter Diskurs im multidisziplinären Team erforderlich.

Phäochromozytome sind insbesondere bei kleineren Tumoren häufig asymptomatisch. Die Symptomatik entsteht durch die erhöhte Konzentration der durch den Tumor freigesetzten Katecholamine und die Erkrankung kann unter anderem mit Hypertonie, Tachykardie, Palpitationen sowie Herzrhythmusstörungen einhergehen. Weiterhin können unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Flush, Unruhe, Schweissausbrüche, Hyperglykämie, Gewichtsverlust oder Müdigkeit auftreten. Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Tumorsektion. Da Phäochromozytome im Rahmen der VHL-Erkrankung synchron oder metachron in beiden Nebennieren auftreten können und meist benignen Natur sind, kann je nach Lage und Grösse des Phäochromozytoms eine Nebennierenrinden-sparende Resektion zur

Verhinderung einer mittelfristigen Nebenniereninsuffizienz erwogen werden. Neben den Phäochromozytomen können auch Paragangliome als Manifestationsort der VHL-Erkrankung auftreten.

**Tabelle 2: Kriterien für die genetische Beratung und Testung****Indikation für die humangenetische Beratung/Testung**

Positive Familienanamnese und eine VHL-assoziierte Manifestation

Negative Familienanamnese und zwei VHL-assoziierte Manifestationen

**VHL-Manifestationen**

- Retinale Angiome
- Zerebrale oder spinale Hämangioblastome
- Endolymphatische Sacktumoren
- Nierenzellkarzinome
- Phäochromozytome, Pankreaszysten und/oder neuroendokrine Pankreastumoren
- Nebenhodenzystadenome

Vorliegen eines **Nierenkarzinoms** und mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Erstdiagnose mit  $\leq 45$  Jahren
- Bilaterale oder multifokale Nierenzellkarzinome
- Positive Familienanamnese mit  $\geq 2$  Angehörigen mit Nierenzellkarzinom

VHL: von Hippel-Lindau

**Tabelle 3: Übersicht über die jährliche Vorsorge bei Erwachsenen mit Von-Hippel-Lindau-Syndrom (ab 18 Jahren)**

#### Untersuchung

Anamnese, klinische Untersuchung mit Vitalzeichen

Laboruntersuchung (Blutbild; klinische Chemie, inklusive Metanephrine)

MRT des Neurokraniums, inklusive Felsenbein und Neuroachse, mit Kontrastmittel

MRT des ganzen Abdomens mit Kontrastmittel

Untersuchung des Augenhintergrunds

Baseline Audiometrie, bei ELST dann jährlich

MRT: Magnetresonanztomographie; ELST: endolymphatische Sacktumoren.

Tabelle 3 ist als Empfehlungen zu verstehen. Je nach Symptomatik und Befunden muss die Vorsorge angepasst und die Untersuchungsfrequenz gegebenenfalls erhöht werden.

Pankreasläsionen treten im Verlauf bei einem Grossteil der VHL-Betroffenen auf. Die wichtigsten Veränderungen sind Pankreaszysten oder seröse Zystadenome. Letztere sind meist harmlos und zeigen keine Entartungstendenz. Als solide Läsionen können neuroendokrine Tumoren (pNET) auftreten, die meist nicht hormonell aktiv sind. Bei einer Ausdehnung von  $\geq 3$  cm oder raschem Wachstum sollte interdisziplinär eine Operationsindikation erwogen werden. Bei Metastasierung oder fehlender Möglichkeit zur Resektion muss gelegentlich auch systemisch behandelt werden.

#### Diagnosesicherung

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer VHL-Erkrankung und erfüllten klinischen Kriterien sollte nach humangenetischer Beratung eine molekulargenetische Testung auf *VHL*-Varianten erfolgen. Eine pathogene *VHL*-Variante kann bei einem Grossteil der Patientinnen und Patienten mit Vorliegen der klinischen Kriterien nachgewiesen werden. Bei Nachweis einer Keimbahnmutation sollten auch die Nachkommen einer humangenetischen Beratung zugehört werden. Da manche *VHL*-Läsionen sich schon im Kindesalter manifestieren, jedoch lange asymptomatisch bleiben können, sollte mit dem entsprechenden Screening bereits im Kindesalter begonnen werden.

#### Interdisziplinäre Betreuung von Trägerinnen und Trägern der *VHL*-Mutation

Die Betreuung von Trägerinnen und Trägern der *VHL*-Mutation sowie von VHL-Erkrank-

ten stellt eine Herausforderung dar und sollte durch ein erfahrenes Team interdisziplinär erfolgen. Für die Betroffenen besteht das lebenslange Risiko, an einer oder mehreren *VHL*-assozierten Läsionen zu erkranken, verbunden mit dem Wissen um damit möglicherweise einhergehende multiple und belastende Eingriffe sowie der Sorge wegen körperlicher Einschränkungen.

Am Kantonsspital St. Gallen wird bereits langjährig eine grosse Kohorte von *VHL*-Betroffenen durch ein multidisziplinäres Team betreut, das die regelmässig erforderlichen Früherkennungsuntersuchungen koordiniert (Tab. 3 und 4), eine Transition von der Pädiatrie zur Erwachsenenmedizin (Adoleszentenprechstunde) sicherstellt und eine humangenetische Beratung anbietet. Zudem ermöglichen die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und die regelmässigen Konferenzen (*VHL*-Board sowie organspezifische Boards) eine individuelle Betreuung der einzelnen Betroffenen. Ziel ist eine effiziente und enge Betreuung, sodass frühzeitig Massnahmen und Therapien bei neu aufgetretenen Läsionen eingeleitet werden können.

Neben der engen ärztlichen Betreuung haben Betroffene zudem die Möglichkeit, ihre Krankengeschichte in ein *VHL*-Register aufnehmen zu lassen. Das *VHL*-Register dient dazu, einen Überblick über die Ausprägung der *VHL*-Erkrankung im deutschsprachigen Raum zu erhalten. Auch können sich hierdurch Möglichkeiten zur Teilnahme an Studien ergeben.

#### Belzutifan als neue therapeutische Option

Die systemtherapeutischen Optionen bei *VHL*-assozierten Läsionen, die einer lokalen Therapie nicht zugänglich sind oder bei denen die Lokalthherapie mit potentiell schwerwiegenden Komplikationen verbunden ist, sind beschränkt.

Die Pathogenese der *VHL*-Erkrankung wurde in den letzten Jahrzehnten intensiv erforscht [5]. Pathogene Keimbahnvarianten im *VHL*-Gen resultieren in einem Funktionsverlust einer der beiden *VHL*-Kopien/-Allele. Damit es zum kompletten Funktionsverlust des *pVHL* und somit zur Tumorentstehung kommt, ist der Verlust des zweiten Allels erforderlich. *pVHL* bildet einen Komplex mit anderen Proteinen, der den Abbau seiner Zielproteine steuert. HIF-Proteine sind Transkriptionsfaktoren, deren Abbau durch *pVHL* beeinflusst wird. Die durch HIF regulierten Gene wiederum haben wesentlichen Einfluss auf Schlüsselprozesse des Zellmetabolismus [6]. Bei *VHL*-Betroffenen kommt es durch den fehlenden *pVHL*-gesteuerten Abbau von HIF zu einer übermässigen Aktivierung der durch HIF regulierten Gene, die die Tumorentstehung fördern. In den letzten Jahren zeigt sich zunehmend, dass HIF-2 $\alpha$  massgeblich an der Entstehung von Nierenzellkarzinomen, aber auch der anderer *VHL*-Läsionen beteiligt ist [7].

Mit der Entwicklung von Belzutifan (MK-6482) als Inhibitor von HIF-2 $\alpha$  ergibt sich nun erstmals eine zielgerichtete Therapieoption (Abb. 1). Im Rahmen einer offenen, einarmigen Phase-II-Studie mit 61 Patientinnen und

**Tabelle 4: Übersicht über die jährliche Vorsorge von Kindern mit Von-Hippel-Lindau-Syndrom (in Abhängigkeit vom Alter)**

#### Untersuchung

Anamnese, klinische Untersuchung mit Vitalzeichen

Laboruntersuchung (Blutbild; klinische Chemie, inklusive Metanephrine)

MRT des Neurokraniums, inklusive Felsenbein und Neuroachse, mit Kontrastmittel

MRT des ganzen Abdomens mit Kontrastmittel

Untersuchung des Augenhintergrunds

Audiometrie

MRT: Magnetresonanztomographie; ELST: endolymphatische Sacktumoren

Tabelle 4 ist als Empfehlungen zu verstehen. Je nach Symptomatik und Befunden muss die Vorsorge angepasst und die Untersuchungsfrequenz gegebenenfalls erhöht werden.

#### Alter

Beginn so früh wie möglich

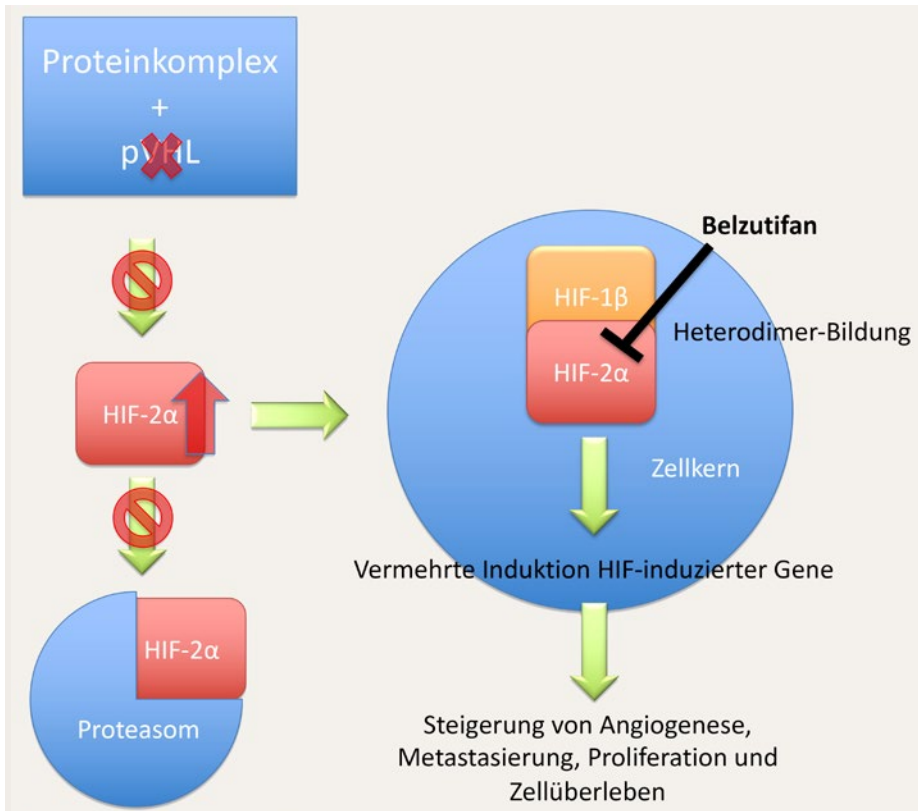
Ab 8–10 Jahren (sobald Blutentnahme für das Kind stressfrei möglich ist, alternativ Bestimmung der Metanephrine im Urin)

Ab 12 Jahren

Ab 12–16 Jahren, je nach Risiko eventuell auch früher.  
Ab 8–10 Jahren Abdomen-Sonographie durch erfahrenen Kinderradiologen.

Ab 5–6 Jahren

Bei Diagnosestellung und bei Symptomen bzw. ELST im MRT jederzeit als Baseline.  
Nur bei ELST: jährlich



**Abbildung 1:** HIF-1 $\beta$  und HIF-2 $\alpha$  bilden im Zellkern ein Heterodimer und führen somit zur Induktion ihrer Zielgene. Bei defektem pVHL werden HIFs aufgrund der fehlenden Ubiquitinierung durch pVHL nicht mehr vereinfacht durch das Proteasom abgebaut. Belzutifan verhindert als HIF-2 $\alpha$ -Inhibitor die notwendige Heterodimer-Bildung und somit die Induktion der HIF-induzierten Gene. HIF: hypoxia-inducible factor; pVHL: Von-Hippel-Lindau-Protein.

Patienten mit VHL-Erkrankung und Nierenzellkarzinom konnte ein objektives Ansprechen von 49% gemäss «Response Evaluation Criteria In Solid Tumors»-(RECIST-)Kriterien dokumentiert werden (primärer Endpunkt der Studie), bei 92% der teilnehmenden Patientinnen und Patienten konnte insgesamt eine Verkleinerung der Tumoren festgestellt werden [8]. Auch andere VHL-assoziierte Läsionen sprachen an (Pankreastumoren 77%; pNET 91%; Hämangioblastome 30%), und dies bei guter Therapieverträglichkeit. Ebenso konnte bei 100% der Betroffenen mit Retinabefall eine Stabilisierung oder Verbesserung nachgewiesen werden. Häufige Nebenwirkungen von Belzutifan sind Anämie, Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und Dyspnoe. Zusammenfassend ergibt sich mit der Entwicklung von Belzutifan erstmals eine zielgerichtete Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom und anderen VHL-assoziierten Veränderungen.

Bisher ist Belzutifan in der Schweiz noch nicht zugelassen, für die Betroffenen soll der Zugang bald via Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) Art. 71c gewährleistet werden. In den USA besteht mittlerweile eine Zulassung der «Food and Drug Administration» (FDA) für Belzutifan bei VHL-assoziierten Nie-

renzellkarzinomen, ZNS-Hämangioblastomen oder pNET, die keine sofortige chirurgische Behandlung erfordern. Im Vereinigten Königreich ist Belzutifan inzwischen auch bei VHL-assoziierten klarzelligen Nierenzellkarzinomen zugelassen.

### Ausblick

Mit der Entwicklung von Belzutifan ergibt sich eine neue Behandlungsoption bei VHL, deren Verfügbarkeit in der Schweiz bald erwartet wird. Neben der bestehenden Evidenz der Wirksamkeit bei Nierenzellkarzinomen zeigen auch andere VHL-Läsionen ein Ansprechen auf Belzutifan bei günstigem Nebenwirkungsprofil. Bisher noch nicht untersucht wurde, ob unter Therapie mit Belzutifan die Entstehung neuer Läsionen sogar verhindert werden kann. Die Entwicklung von Resistenzmechanismen ist Gegenstand der aktuellen Forschung. Dennoch ist davon auszugehen, dass Belzutifan als gut verträgliche Monotherapie die Behandlung von Betroffenen verändern wird. Eine Herausforderung in der Behandlung mit Belzutifan wird sicher sein, den optimalen Beginn der Therapie festzulegen und bei gutem Ansprechen den Zeitpunkt einer dann möglichen Lokaltherapie nicht zu verpassen.

Im Hinblick auf ein zeitgemäßes Management der Patientinnen und Patienten ist neben

den klinischen Konsultationen ergänzend eine Videosprechstunde am Kantonsspital St. Gallen geplant, um den zeitlichen Aufwand für die Betroffenen zu minimieren und die Vorsorge- und Therapieadhärenz zu steigern. Insbesondere bei weiter Anreise oder bei Auslandsaufenthalten kann so aufgrund der Implementierung neuer, telemedizinischer Versorgungsstrukturen die engmaschige Betreuung bereits bekannter Patientinnen und Patienten optimiert und individuell angepasst werden.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die Von-Hippel-Lindau-(VHL-)Erkrankung ist eine Multisystemerkrankung, die mit dem Auftreten verschiedener gut- und bösartiger Tumoren einhergeht.
- Prognosebestimmend und für die Betroffenen besonders belastend ist das Auftreten des VHL-assoziierten Nierenzellkarzinoms.
- Die Betreuung der Betroffenen sollte durch ein interdisziplinäres Team erfolgen und erfordert regelmässige, zentral gesteuerte und koordinierte Früherkennungsuntersuchungen.
- Mit Belzutifan ist erstmals eine zielgerichtete, systemische Therapie in den USA und dem Vereinigten Königreich zugelassen, die nicht nur bei Nierenzellkarzinomen, sondern auch bei anderen VHL-Läsionen wirksam ist.

### Korrespondenz

Kira-Lee Koster  
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie  
Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacher Strasse 95  
CH-9007 St. Gallen  
Kira-Lee.Koster[at]kssg.ch

### Disclosure Statement

CR: Beratungshonorare an Institut von Pfizer, Bristol-Myers Squibb, MSD Oncology, Bayer Schweiz und IPSEN. IB: Zuschüsse an Institut für Expertenbeiträge beim MSD-Forum. DE: Beraterhonorare von MSD Sharp Dohme. IK: Vortragshonorar von Amgen/UCB. TH: Förderung von Bayer Schweiz und vom Verein VHL Deutschland; Berater von Alexion, Sanofi, Amicus und MSD. Die anderen Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.



### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie online unter <https://doi.org/10.4414/smf.2022.09159>.



**Kira-Lee Koster**  
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen