

## 1. Von Hippel-Lindau (VHL)-Erkrankung Einführung

Das Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) ist eine familiäre neoplastische Erkrankung, die bei etwa 1 von 36.000 Lebendgeburten auftritt (PMID: **28785532**). Es wird durch Keimbahnmutationen des Tumorsuppressorgens *VHL* verursacht. Während die Mehrheit der Betroffenen eine positive Familienanamnese hat, entstehen bis zu 20 % der Fälle durch De-novo-Mutationen. Das VHL-Syndrom ist durch das Auftreten gutartiger und bösartiger Tumore gekennzeichnet, die das zentrale Nervensystem, die Nieren, die Nebennieren, die Bauchspeicheldrüse, Augen und selten andere Organ betreffen (Nebenhoden, Ohren).

## 2. VHL-Management:

Die klinischen Manifestationen der VHL-Erkrankung sind variable hinsichtlich Alter bei Erstmanifestation und Ausmaß der Organbeteiligung.

Regelmäßiges Screening hinsichtlich Tumormanifestationen ist empfohlen für:

- Patint\*innen, bei denen die diagnostischen Kriterien der VHL-Erkrankung erfüllt sind
- Anlageträger\*Innen einer pathogenen *VHL*-Variante
- Angehörige von Patint\*innen, bei denen die klinischen diagnostischen Kriterien der VHL-Erkrankung erfüllt sind wenngleich keine pathogene *VHL*-Variante detektiert wurde.

### 2.1 Screening von Kinder mit VHL Anlageträgerschaft (< 18 Jahren):

Kinder werden in der Pädiatrie: Onkologie Ambulanz betreut und die Screening-Untersuchungen dort durchgeführt

**Table 1:** Freiburger Screening mit diagnostizierten VHL-Erkrankungen PMID: **32507909**).

Tumor	Recommended surveillance	Start age	Frequency
Retinal hemangioblastoma	Retinoscopy after dilatation	6 years	Biennial
Pheochromocytoma and paraganglioma	Blood pressure at all medical visits	6 years	
	Plasma fractionated metanephrines or 24 h urine fractionated metanephrines	6 years	Annual
Endolymphatic sac tumor (ELST)	Audiogram	6 years	Biennial
CNS hemangioblastoma	MRI brain and spine +/- contrast	14 years	Biennial
Renal cell carcinoma	MRI abdomen	12 years	Annual
Pancreatic neuroendocrine tumor	MRI abdomen	12 years	Annual

Ansprechpartner: Dr. Alexander Puzik (Tel 45440, [alexander.puzik@uniklinik-freiburg.de](mailto:alexander.puzik@uniklinik-freiburg.de))

Transition der VHL-betroffenen Kinder in die Innere Medizin ab 18 Jahren:

Anmeldung bei Herr G. Berisha

Universitätsklinik Freiburg Abteilung Innere Medizin IV Schwerpunkt Nephrologie und Allgemeinmedizin	<b>Von Hippel-Lindau Erkrankung          Vorsorge &amp; Management</b>
Therapieempfehlungen ohne Gewähr, Verantwortung liegt bei behandelnder Ärztin / Arzt!	

## 2.2 Screening von Anlageträger\*Innen einer pathogenen VHL-Variante bzw. Patient\*Innen mit manifester VHL-Erkrankung (> 18 J.)

Ansprechpartner: Prof. Dr. E. Neumann-Haefelin,  
 Dr. F Kotsis  
 PD. Dr. W. Bechtel-Walz,

Terminorganisation/Befunde: Herr Gani Berisha, UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG IMITATE, VHL-Ambulanz, Breisacherstr. 113, D-79106 Freiburg, Telefon: +49 761 270-63031, Telefax: +49 761 270-33660

Email: [med-vhl@uniklinik-freiburg.de](mailto:med-vhl@uniklinik-freiburg.de),

Allgemeiner Ablauf:

- Jährliche Vorstellung in der VHL-Ambulanz: Anamnese, klinische Untersuchung (Größe, Gewicht, RR, etc), *Labor:* Metanephrine im Plasma nach 30 Min. Liegen.
- Aufklärung über VHL-Register und Biobanking (Siehe **SOP Biobanking**, Organisation Frau Nabulsi Tel 32710)
- Jährlich MRT Abdomen
- Jährlich MRT MR Kopf und MR Rückenmark
- Jährlich Augenhintergrunduntersuchung

In Abhängigkeit von der Wachstumsdynamik und Lokalisation können die Intervalle angepasst werden. Bei unauffälligem MRT-Befund ggf. nur alle 2-3 Jahre

## 3. Manifestation der VHL-Erkrankung:

Die Betreuung von VHL-Patienten ist komplex und erfordert interdisziplinäre Absprache.

### 3.1. Nieren

Ansprechpartner Urologie: Prof. C. Jilg und Dr. T. Noll,  
[theresa.noll@uniklinik-freiburg.de](mailto:theresa.noll@uniklinik-freiburg.de), [cordula.jilg@uniklinik-freiburg.de](mailto:cordula.jilg@uniklinik-freiburg.de)

UGTuBo: donnerstags 14:30 ITZ 1+2)

- a. **Zysten:** keine OP, werden beobachtet
- b. **Zystadenome:** keine OP, werden beobachtet
- c. **Nierenzellkarzinome (RCC):** Interventionsindikation in RS Urologie/UGTuBo klären  
 Klarzellige RCCs (ccRCC) sind wichtige Todesursache bei VHL. RCC-Risiko nach Subtyp: häufigsten Formen (Typ I und IIB) beträgt das Lebenszeitrisko 70%.  
 Die meisten RCCs vergrößern sich langsam (durchschnittlich <2cm/Jahr). Bei RCC > 4cm Metastasen Risiko ca. etwa 25 %

Vorgehen abhängig von Tumorgöße:

#### **Tumorgöße 2-3 cm**

- Interventionelle Radiologie (MFA/RFA): Prof. Kotter: [elmar.kotter@uniklinik-freiburg.de](mailto:elmar.kotter@uniklinik-freiburg.de)
- Bestrahlungsheilkunde: Dr. S. Kirste; [simon.kirste@uniklinik-freiburg.de](mailto:simon.kirste@uniklinik-freiburg.de)

#### **Tumorgöße > 4 cm**

- OP bzw. Belzutifan Indikation mit Urologie klären, Vorstellung UGTuBo

Organisation urologischen OPs (auch MWA) Frau Gutzweiler 270-28911, mit OP-Formular,  
[andrea.gutzweiler@uniklinik-freiburg.de](mailto:andrea.gutzweiler@uniklinik-freiburg.de)

Nierentransplantation nach bilateraler Nephrektomie mit einer minimaler Wartezeit von 2 Jahren erfolgreich durchgeführt (PMID: **9422410**).

Bearbeiter/in	Version/Datum (letzte Änderung)		Seite
Dr. F. Kotsis	1.1	20.12.2024	2/5
Prof. Dr. E. Neumann-Haefelin			

Universitätsklinik Freiburg Abteilung Innere Medizin IV Schwerpunkt Nephrologie und Allgemeinmedizin	<b>Von Hippel-Lindau Erkrankung          Vorsorge &amp; Management</b>
Therapieempfehlungen ohne Gewähr, Verantwortung liegt bei behandelnder Ärztin / Arzt!	

### 3.2. Pankreas

Ansprechpartner: Chirurgie Prof. U. Wittel  
 Ambulanz mittwochs,  
 NET TuBo: donnerstags 07:30 Uhr ITZ 1+2)

- a. **Zysten, multiple Zysten:** keine OP, werden beobachtet
- b. **Seröses Zystadenom (SCA):** werden beobachtet, bei deutlicher Größenzunahme mit Klinik (erhöhte Pankreas- und Transaminasewerte, Schmerzen) Vorstellung in der Pankreaschirurgie um Operationsindikation individuell zu klären.
- c. **Tumore:** in 5-10 %, meistens nicht-sekretorische Inselzelltumore (Nachweis mit MRT mit früher arterieller Phase)

**Vorgehen bei Pankreas-NET > 2-3 cm :** OP bzw. Belzutifan Indikation Stellung über die Pankreassprechstunde

Anmeldung: Frau Hecht, Elisabeth; [elisabeth.hecht@uniklinik-freiburg.de](mailto:elisabeth.hecht@uniklinik-freiburg.de); Tel 90640

**Metastasierter NET:** Vorstellung NET-Tumorboard über TOS.

### 3.3. Zerebrale oder spinale Hämangioblastome

Ansprechpartner: Prof. J. Klingler, [jan-helge.klinger@uniklinik-freiburg.de](mailto:jan-helge.klinger@uniklinik-freiburg.de);

Dr. C. Steiert. [christine.steiert@uniklinik-freiburg.de](mailto:christine.steiert@uniklinik-freiburg.de)

NCH-Ambulanz: 50270

Manifestation Hämangioblastome bei ca 40%. V.a. Kleinhirn, spinal, Hirnstamm, supratentorielle selten.

- a. **Punktförmige HBL:** MRT Kontrolle in 12 Monaten.
- b. **HBL ca. > 0,5 cm** oder bei Symptomen, Zystenbildung, Ödem, komplizierter Lage Neurochirurgisches Konsil wg. Operationsindikation.

### 3.4. Phäochromozytome, Paragangliome

Ansprechpartner: PD Dr. B. Jänigen,  
 Prof. Seufert,

NET/Schilddrüsen TuBo: donnerstags 07:30 Uhr ITZ 1+2)

Manifestation bereits früh im Kindesalter, mittleres Alter 30 Jahren. Bei familiärem Phäochromozytom erhöhtes Risiko für extraadrenalen Manifestation. 0,5 % der VHL-Patienten PGL

Allgemeines Vorgehen:

- a. **PHEO und PGL < 1cm und hormoninaktiver Tumoren:**  
 beobachten, jährlich: MRT, Metanephrine, Chromogranin-A
- b. **PHEO 1-2cm:**  
 DOTATE-PET CT ([juri.ruf@uniklinik-freiburg.de](mailto:juri.ruf@uniklinik-freiburg.de)),  
 Vorstellung NET Tumorboard, und RS Chirurgie (ZAK-Konsil und Email an [oliver.thomusch@uniklinik-freiburg.de](mailto:oliver.thomusch@uniklinik-freiburg.de)  
 je nach Lokalisation wird ab 1,5cm (z.B. rechts, oben), sonst ab ca. 2 cm operiert.

Vor der OP alpha-Blockade mit Endokrinologie klären ([jochen.seufert@uniklinik-freiburg.de](mailto:jochen.seufert@uniklinik-freiburg.de)):

- i. bei erhöhter Metanephrine /Adrenalin / Noradrenalin und art HTN (LZ-RR!)

Bearbeiter/in Dr. F. Kotsis Prof. Dr. E. Neumann-Haefelin	Version/Datum (letzte Änderung)		Seite
	1.1	20.12.2024	

Universitätsklinik Freiburg Abteilung Innere Medizin IV Schwerpunkt Nephrologie und Allgemeinmedizin	<b>Von Hippel-Lindau Erkrankung          Vorsorge &amp; Management</b>
Therapieempfehlungen ohne Gewähr, Verantwortung liegt bei behandelnder Ärztin / Arzt!	

- Metoprolol 47,5 mg retard                      1-0-0
  - Dibenzylran 10 mg                                1-0-1
- ii. keine bei normaler Hormonwerte

**3.5. Auge: Retinale Hämangioblastomen (RH)** (retinal capillary hemangioblastomas, Angiomatosis retinae)

Ansprechpartner: Prof. Agostini

häufigste Manifestation, ca 50% bilateral. Sehverlusts  
 Verlust des Sehvermögens geschätzt ca. 35 %  
 Manifestationsalter 5 % <10. LJ, meisten Patienten 10 bis 40 LJ

**Vorgehen:**

- a. **Kleine** Netzhauttumore: Photokoagulation (Laser)
- b. **Große** Hämangioblastome: Kryotherapie, Protonentherapie, Plaque-Strahlentherapie, Pars-plana-Vitrektomie, photodynamische Therapie, transpupilläre Thermotherapie, VEGF-Inhibitoren.
- c. Patienten mit einer trunkierenden Variante im Vergleich mit einer einzelnen Aminosäuresubstitution/Deletion haben höheres Risiko für Eukleation/Phthisis

**3.6. Endolymphsacktumore (ELST)**

Ansprechpartnerin HNO: Prof. Dr. Antje Aschendorff  
 bis zu 11 %, Oft asymptomatisch, häufigste Klinik: Hörverlust (ca. 22 LJ), selten: Tinnitus, Schwindel.

**3.7. Epididymale Zystadenome**

Ansprechpartnerin: Prof. C. Jilg, Dr. T. Noll  
 60 % der männlichen Patienten, oft bds, asymptomatisch, keine Behandlung.

Bearbeiter/in Dr. F. Kotsis Prof. Dr. E. Neumann-Haefelin	Version/Datum (letzte Änderung)		Seite
	1.1	20.12.2024	4/5

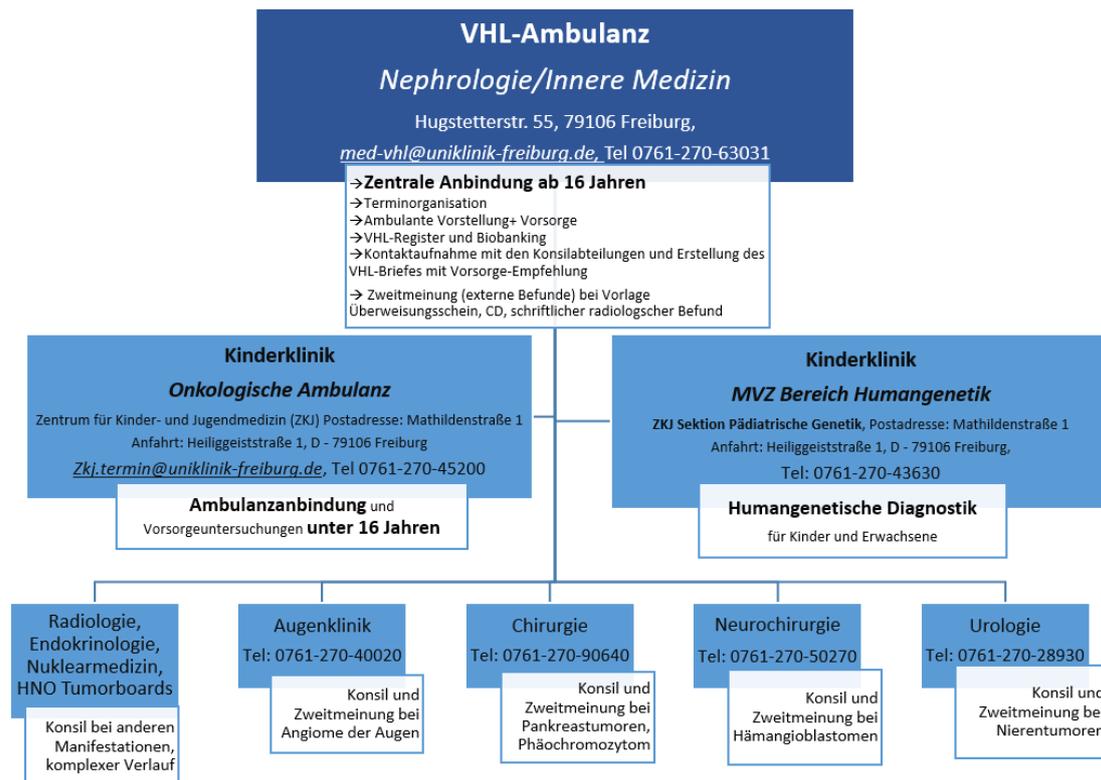
Universitätsklinik Freiburg Abteilung Innere Medizin IV Schwerpunkt Nephrologie und Allgemeinmedizin	<b>Von Hippel-Lindau Erkrankung          Vorsorge &amp; Management</b>
Therapieempfehlungen ohne Gewähr, Verantwortung liegt bei behandelnder Ärztin / Arzt!	

Nützliche Telefonnummer/Kontakte:

- Befundung MRT 38370, Anmeldung 39090, direkt Untersuchung (Schnittbildzentrum) 38010
- Notaufnahme 33273
- Neuroradiologie Anmeldung (51710) und Zuteilung der Ärzte: 51710
- VHL-Sprechstunde Neurochirurgie 50270
- Kardiologie Rhythmusambulanz: 35480 (MR fähiges Schrittmacher)
- Anmeldung Tumorboards TOS: <https://cccf-kkr-p.uniklinik-freiburg.de/tos3/#!/login/>

**Literatur:**

- 1 <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-belzutifan-cancers-associated-von-hippel-lindau-disease>.
- 2 M Ivan, W G Kaelin Jr et al, HIFalpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing. Science (2001)
- 3 V Couch et al, von Hippel-Lindau disease. Mayo Clin Proc (2000)
- 4 Volker H Haase et al, The VHL tumor suppressor: master regulator of HIF. Curr Pharm Des (2009)
- 5 Toni K Choueiri et al, Kaelin WG Jr. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. Nat Med (2020)



Bearbeiter/in Dr. F. Kotsis Prof. Dr. E. Neumann-Haefelin	Version/Datum (letzte Änderung)		Seite
	1.1	20.12.2024	5/5