

Zusammenfassung des VHL-Webinars am 21. September 2019

von Martin Herker

Titel des Webinars:

"Diagnose und Behandlung retinaler Angiome bei VHL-Patienten"

Organisiert von Rare Connect und VHL Europa.

Aufzeichnung verfügbar unter

<https://youtu.be/5tNaSfYMVG4>

Referenten:

Nikolaos E. Bechrakis, MD FEBO, Professor und Vorsitzender der Augenklinik der Universitätsklinik Essen
Dr. med. **Valérie Krivosic**, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Universität Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité (Frankreich)

Gliederung:

1. Diagnose und Vorsorgeuntersuchungen (Prof. Bechrakis)
2. Behandlung (Dr. Krivosic)
3. Beantwortung der Fragen (beide Referenten)

1. Diagnose und Vorsorgeuntersuchungen

Die VHL-Erkrankung gehört zur Gruppe der Phakomatosen.

Geschichte: VHL wurde durch folgende Ärzte entdeckt:

1911 Eugen von Hippel / deutscher Augenarzt
1926 Arvid Vilhelm Lindau / schwedischer Pathologe
1929 Hans Ulrik Møller / Dänemark erkannte VHL als autosomal dominante Erkrankung.

Manifestationen:

- Retinale Angiome bei 56 ± 7 % im Alter von 25 ± 12
- Kleinhirn-Hämangioblastome bei 39 ± 21 % im Alter von 29 ± 11
- Rückenmark-Hämangioblastome bei 26 ± 18 % im Alter von 33 ± 13
- Phäochromozytome bei 29 ± 29 % im Alter von 28 ± 13
- Pankreaszysten bei 21 ± 16 %
- Nierenzysten bei 32 ± 14 %
- Nierenzellkarzinome bei 27 ± 19 % im Alter von 39 ± 11

Diese Läsionen können in frühem Stadium erkannt und behandelt werden.

Die VHL-Erkrankung wurde 1988 und 1993 der Mutation des VHL-Gens auf Chromosom 3 p25/p26 zugeordnet. Dieses Gen unterdrückt die Tumorbildung, nach dem Zweittreffer-Modell müssen zwei Allele mit Mutation dieses Chromosoms zusammentreffen, damit die Erkrankung ausbricht.

Das Produkt des VHL-Gens ist das Protein pVHL, welches den Zellstoffwechsel reguliert. Die Funktion ist die Unterdrückung von HIF (Hypoxia inducible factor) und begrenzt somit u.a. Gefäßneubildungen und Zellwucherungen. Es besteht Interaktion mit verschiedenen Zytokinen, welche im Gewebe Sauerstoffmangel anzeigen und vaskuläre Tumoren, Zysten und Nierenzellkarzinome erzeugen.

VHL ist eine seltene Erkrankung und betrifft durchschnittlich ca. 1:50.000 Menschen, die Rate der Neuerkrankungen liegt bei ca. 1:40.000 Geburten. In Deutschland sind ca. 1.500 Menschen von der VHL-Erkrankung betroffen.

Internationale Kriterien für eine VHL-Erkrankung ohne familiäre Vorgeschichte:

Zwei Hämangioblastome (Netzhaut oder zentrales Nervensystem) oder ein Hämangioblastom (Netzhaut oder zentrales Nervensystem) und eine Läsion an den Bauchorganen.

Dänische Definition ohne familiäre Vorgeschichte:

Zwei VHL-typische Hämangioblastome

Dänische und internationale Kriterien bei Vorliegen familiärer Vorgeschichte:

Eine VHL-typische Manifestation

Patienten mit mehr als einem retinalen Angiom sind per Definition von VHL betroffen, bei einzelnen Angiomen sind dies lediglich ca. 38%. Aufgrund dieser Wahrscheinlichkeit ist es sehr wichtig, in diesen Fällen das Vorliegen von VHL nachzuprüfen.

Das VHL-Gen befindet sich auf Chromosom 3, hier gibt es mehrere Möglichkeiten, Mutationen zu erkennen. Die Trefferquote beträgt ca. 95-100% bei Patienten mit typischen Symptomen, ansonsten lediglich 24%. Ca. 5% der VHL-Patienten zeigen ein Gen-Mosaik, weshalb die bereits sehr guten Testergebnisse noch nicht perfekt ausfallen.

Dänische Vorsorge Routine:

0 bis 4 Jahre:

jährliche pädiatrische Untersuchung und Augenuntersuchung mit Pupillenerweiterung

5 bis 14 Jahre:

jährliche pädiatrische Untersuchung und Hörtest, Suche nach Phäochromozytomen sowie Augenuntersuchung mit Pupillenerweiterung; nur einmal in dieser Zeit

Ab 15 Jahren:

wie von 5 bis 14 Jahre, pädiatrische Untersuchungen werden durch neurologische ersetzt, Kernspinnuntersuchung des zentralen Nervensystems alle zwei Jahre.

Erste Netzhautangiome werden ab einem Alter von 5 Jahren gefunden, Kleinhirnhämangioblastome ca. 5 bis 10 Jahre später. Nierenzellkarzinome werden ab ca. 25 Jahren entdeckt.

Es zeigt sich eine Häufung von Netzhautangiomen im Alter von 12 bis 25 Jahren, während hingegen das Risiko eines Kleinhirnhämangioblastoms ab 15 Jahren konstant ansteigt.

Durchschnittliche Häufigkeit der unterschiedlichen Tumoren bei VHL-Patienten:

- 45% Hämangioblastom im Rückenmark
- 42% Hämangioblastom im Kleinhirn
- 25% Nierenzellkarzinom
- 25% Phäochromozytom

Eine frühzeitige Entdeckung der Läsionen ist sehr wichtig, die Gesundheitsrisiken steigen mit zunehmender Tumorgroße.

Netzhautangiome zeigen in sehr frühem Stadium eine zystische Schwellung der Netzhaut, umgeben von Blutungen. Netzhautangiome können auch Zugkräfte und Wucherungen in den Glaskörper hinein verursachen.

Die Verteilung der Angiome erstreckt sich über die gesamte Netzhaut, eine Lage nahe dem Sehnerv erhöht die Anforderungen an die Behandlung.

Eine möglichst frühe Entdeckung erleichtert die Behand-

lung, jedoch sind kleine Angiome schwieriger zu erkennen, mittels Fluoreszein-Angiografie lassen sich jedoch bereits Mikroangiome der Größe 1 (kleiner als 0,3 mm) erkennen.

Es gibt international unterschiedliche Empfehlungen für den Beginn der Augenuntersuchungen im Rahmen der VHL-Vorsorge zwischen 0 und 5 Jahre, jedoch immer mit einer jährlichen Häufigkeit.

Die Analyse von VHL-Patienten in Dänemark zeigt eine Verlängerung der Lebenserwartung von mehr als 15 Jahren innerhalb der letzten 100 Jahre mit einer etwas günstigeren Prognose für Männer. Der direkte Vergleich mit den nicht an VHL erkrankten Geschwistern zeigt für VHL-Patienten eine eindeutig kürzere Lebensdauer.

Die Frage, ob Vorsorgeuntersuchungen ab einem gewissen Alter reduziert oder beendet werden sollten, wurde verneint, jährliche Untersuchungen werden empfohlen.

2. Behandlung

Die Diagnose vor dem Auftreten von Symptomen ist für die Netzhautangiome wie für sonstige VHL-Manifestationen sehr wichtig. Die Behandlung zielt auf die Zerstörung der stark durchbluteten Tumoren. Je nach Größe und Lage werden unterschiedliche Behandlungen angewendet:

Aggressive Behandlung mit Laser, Kryotherapie oder Augen Chirurgie sind in den Randbereichen der Netzhaut anwendbar, jedoch nicht direkt am Sehnerv, um dessen Fasern vor Verletzung zu schützen. Die Behandlungsart hängt auch von der Flüssigkeitsmenge und vorhandener Netzhautablösung ab.

In Frankreich gibt es das Medizinische Zentrum PREDIRE, in welchem alle VHL-Patienten registriert und von

Experten betreut werden.

Verödung mit Laser ist die bevorzugte Behandlung für Angiome, die Einwirkdauer von 0,2 bis 1 Sekunde mit hoher Intensität zerstört das Angiom durch die eingebrachte Energie. Im Fall von Schmerzen kann diese Behandlung auch unter Narkose durchgeführt werden.

Ein Beispiel einer erfolgreichen Verödung wird aufgezeigt: zwei Läsionen zeigten nach einer einzigen Laserbehandlung sechs Monate später weißes Narbengewebe, die ursprünglich stark erweiterten Blutgefäße hatten sich zu normaler Stärke zurückgebildet.

Neun Veröffentlichungen über Laserkoagulation von Netzhautangiomen von 1977 – 2016 zeigen einen Erfolg bei 91-100% der Läsionen von maximal 1,5 mm Größe. Größere Angiome von ca. 3 - 4,5 mm können ebenso mit Laser behandelt werden, müssen jedoch innerhalb der folgenden beiden Tage überwacht werden. Im Falle von Netzhautablösung durch Flüssigkeitsbildung muss die Laserbehandlung evtl. wiederholt werden, um die Situation zu stabilisieren.

Läsionen ab 4,5 mm erfordern eine Kryotherapie, um einen dauerhaften Verschluss des Angioms zu erreichen. Die Behandlung mit Laser allein hat nur eine begrenzte Tiefenwirkung, so dass hier u.U. nach einigen Wochen die kurzzeitig unterbundene Durchblutung wieder stattfindet. Kryotherapie wird bei ca. 25 % der Angiome größer 1,5 mm nach mehreren vorausgegangenen Laserbehandlungen angewendet.

Im Fall von durchbluteten Wucherungen von Narbengewebe nach Laserbehandlung kann ein chirurgischer Eingriff erforderlich sein:

Der Glaskörper wird aufgeschnitten, um an der Netzhaut Membranen und Wucherungen von deren Oberfläche zu

entfernen. Falls das Angiom nicht vollständig verschlossen ist, können Blutungen während des Eingriffs auftreten, welche durch Verödung während der Operation gestoppt werden müssen. Die zu entfernende Membran kann für eine eindeutige Identifikation blau eingefärbt werden. Zum Abschluss wird das Auge mit Silikonöl gefüllt, um die Lage der Netzhaut zu stützen.

Kleine Angiome nahe dem Sehnerv verursachen, falls kein Wachstum auftritt, unter günstigen Umständen keine Beeinträchtigung des Sehvermögens. Große Angiome, welche zystische Schwellungen verursachen, sind aufgrund der Gefahr von visuellen Defiziten nur schwierig zu behandeln. Bei erheblich reduziertem Sehvermögen kann die Kombination von anti-VEGF-Injektion und fotodynamischer Therapie hilfreich sein. Falls die Schwellung nach der ersten kombinierten Behandlung nicht zurückgeht, kann eine zusätzliche Laserbehandlung dies unterstützen. Falls eine Membran entfernt werden muss, kann eine nachfolgende Operation angebracht sein, nach vollständigem Verschluss des Angioms zur Vorbeugung von Blutungen.

Eine Behandlung mit Sunitinib hat nur einen begrenzten Nutzen bei geringer Sicherheit und Verträglichkeit.

Schlussfolgerungen:

Die Zerstörung der Angiome ist das Behandlungsziel, die Prognose ist bei kleinen Läsionen gut.

Da Laserkoagulation die bevorzugte Therapie bei kleinen Angiomen in der Peripherie darstellt, ist eine Diagnose vor dem Eintreten erster Symptome sehr wichtig. Die Behandlung größerer Angiome ist komplexer und muss aufwändig nachverfolgt werden.

3. Antworten auf Fragen zum Ende des Webinars:

Die Injektion von anti-VEGF zur Vorbereitung von chirurgischen Eingriffen reduziert die Gefahr von Blutungen, kann auch zusätzlich nach der Operation injiziert werden.

Die Erfahrung mit Propranolol ist in Paris auf einen einzigen Patienten begrenzt, bei welchem damit jedoch keine Verbesserung erzielt werden konnte. In Spanien wurden mehrere Patienten damit behandelt, wobei zwar die Größe der Angiome nicht reduziert, jedoch das Entstehen zusätzlicher Läsionen vermutlich unterdrückt werden konnte. Hier besteht noch weiterer Forschungsbedarf.

Erblindete Augen sollten nur bei Auftreten von Schmerzen oder aus ästhetischen Gründen entfernt werden, wenn der Patient darunter leidet.

Bei Kryoablation tritt starker Flüssigkeitsaustritt auf, bei Vorbehandlung mit kleinen Ruthenium-Applikatoren mit geringer Strahlendosis kann dies reduziert werden.