

Title (German): S1 Leitlinie: Kaposi-Sarkom

Title (English): S1 Guidelines for the Kaposi Sarcoma

Short title (German): S1 Leitlinie: Kaposi-Sarkom

Short title (English): S1 Guidelines for the Kaposi Sarcoma

Authors

Stefan Esser^{1,2}, Helmut Schöfer³, Christian Hoffmann^{4,5}, Johannes Claßen⁶, Alexander Kreuter⁷, Ulrike Leiter⁸, Mark Oette⁹, Jürgen C. Becker^{10,11,12}, Mirjana Ziemer¹³, Franz Mosthaf¹⁴, Judith Sirokay¹⁵, Selma Ugurel¹⁶, Anja Potthoff¹⁷, Doris Helbig¹⁸, Erhard Bierhoff¹⁹, Thomas F. Schulz²⁰, Norbert H. Brockmeyer¹⁷, Stephan Grabbe²¹

Affiliations

¹ HPSTD Ambulanz, Universitäts-Hautklinik Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

² Institut für translationale HIV Forschung, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

³ Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden, Deutschland

⁴ ICH Studien Zentrum Hamburg, Hamburg, Deutschland

⁵ Medizinische Klinik II, Universität Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

⁶ Klinik für Strahlentherapie, Radiologische Onkologie und Palliativmedizin, ViDia Christliche Kliniken Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland

⁷ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, HELIOS St.-Elisabeth-Krankenhaus Oberhausen, Universität Witten-Herdecke, Deutschland

⁸ Zentrum für Dermatoonkologie, Universitäts-Hautklinik Tübingen, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

⁹ Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Infektiologie, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln, Deutschland

¹⁰ Translationale Hautkrebsforschung, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKZK), Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland

¹¹ Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

¹² Deutsches Krebsforschungsinstitut (DKFZ), Heidelberg, Deutschland

¹³ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

¹⁴ Gemeinschaftspraxis für Hämatologie, Onkologie und Infektiologie Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland

¹⁵ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

¹⁶ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

¹⁷ WIR- Walk In Ruhr, Zentrum für Sexuelle Gesundheit und Medizin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Ruhr- Universität Bochum, Deutschland

¹⁸ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

¹⁹ Heinz-Werner-Seifert-Institut für Dermatopathologie Bonn, Bonn, Deutschland

²⁰ Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

²¹ Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

- Leitlinienkoordinator:** PD Dr. med. Stefan Esser
Universität Duisburg-Essen. Universitätsklinikum Essen
Klinik für Dermatologie, HPSTD-Ambulanz
Hufelandstraße 55
45147 Essen
Telefonnummer: 0049 201 7233696
Faxnummer: 0049 201 7233845
E-Mail-Adresse: stefan.esser@uk-essen.de
- AWMF-Registernummer:** 032-025
- Gültigkeit der Leitlinie:** Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum XX.XX.20XX.
- Beteiligte Fachgesellschaften:** Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) für die Deutsche Krebs Gesellschaft (DKG), Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche STI Gesellschaft (DSTIG), *Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)*, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)*, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Gesellschaft für Virologie (GfV)
- Schlagwörter:** Kaposi-Sarkom, humanes Herpesvirus-8, HHV-8, Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus, KSHV, Tumorerkrankung, Immunsuppression, lymphadenopathisch, Kaposi Sarcoma, Sex, HIV-Infektion

Leitlinie unter Federführung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG)

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeines	5
1.1. Definition und Einteilung	5
1.2. Epidemiologie	6
1.2.1. Klassisches (sporadisches) Kaposi-Sarkom	6
1.2.2. Afrikanisches, endemisches Kaposi-Sarkom.....	7
1.2.3. Kaposi-Sarkom bei iatrogener Immunsuppression	7
1.2.4. HIV-assoziiertes, epidemisches Kaposi-Sarkom	7
1.2.5. Kaposi-Sarkom bei MSM ohne HIV-Infektion	8
1.3. Pathogenese	8
1.4. Virologie	8
1.5. Klinik, Differenzialdiagnose und Histologie des KS	8
1.7 Prognose	9
1.7.1. Prognose des klassischen Kaposi-Sarkoms	9
1.7.2. Prognose des iatrogenen Kaposi-Sarkoms	10
1.7.3. Prognose des afrikanischen, endemischen Kaposi-Sarkoms	10
1.7.4. Prognose des HIV-assoziierten, epidemischen Kaposi-Sarkoms und des mit dem Immunrekonstitutions-Inflammations-Syndrom (IRIS) assoziierten Kaposi-Sarkoms.....	10
1.7.5. Prognose des Kaposi-Sarkoms bei HIV-negativen MSM.....	10
1.8. Stadieneinteilung	11
2. Diagnostik, Ausbreitungsdiagnostik und Staging	12
2.1. Erweiterte Blutuntersuchungen: Zelluläres Immunogramm, HHV-8-PCR, HHV-8-Serologie	13
2.2. Weitere apparative und invasive Ausbreitungsdiagnostik: Sonographie, Röntgen-Thorax, Computertomographie, Endoskopie	13
3. Therapie	15
3.1. Allgemeine Therapieempfehlungen	15
3.1.1. Therapieziel	15
3.2. Lokale Therapie des Kaposi-Sarkoms	17
3.2.1. Operative Therapie.....	17
3.2.2. Lokale Chemotherapie und Elektrochemotherapie	17
3.2.3. Lokale Immuntherapie	17
3.2.4. Kryotherapie	18
3.2.5. Andere lokale Therapien	18
3.3. Strahlentherapie	19
3.4. Systemische Therapie	21
3.4.1. Chemotherapie.....	21

3.4.1.1. Liposomale Anthrazykline	21
3.4.1.2. Taxane: Paclitaxel	22
3.4.1.3. Andere Chemotherapeutika	22
3.4.2. Immunmodulierende Therapien: Interferone, PD-1-Inhibitoren	22
3.4.2.1. Interferontherapie.....	23
Neue Immuntherapeutische, noch nicht ausreichend evaluierbare Ansätze werden in der Langfassung der Leitlinie aufgelistet [179-183].	24
3.4.3. KS-Behandlung und antiretrovirale Therapie bei Patienten mit HIV-Infektion	24
3.4.4. Umstellung der immunsuppressiven Therapie bei Transplantierten	24
3.5. Response-Kriterien für das Ansprechen und die Beendigung der KS-Therapie	25
4. Nachsorge	26
5. Rehabilitation und supportive Therapie.....	26
6. LITERATUR.....	26

1. Allgemeines¹

1.1. Definition und Einteilung

Das Kaposi-Sarkom (KS) ist eine seltene, maligne, von lymphatischen Endothelzellen ausgehende, multilokuläre Gefäßerkrankung, die vor allem Haut und Schleimhäute, aber auch das lymphatische System und innere Organe wie den Gastrointestinaltrakt, die Lunge oder die Leber befallen kann. Die Erstbeschreibung des KS erfolgte im Jahr 1872 durch den österreichisch-ungarischen Hautarzt Moritz Kaposi [1]. 1981 wurde erstmals eine neue aggressiv verlaufende Variante bei jungen HIV-infizierten Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) beschrieben [2]. 95% aller KS werden durch das humane Herpes Virus 8 (HHV-8), auch als Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus (KSHV) bezeichnet, verursacht [3].

Empfehlung 1.1: Empfehlungen zur Einteilung des Kaposi Sarkoms

- **Das Kaposi-Sarkom (KS) ist eine durch humanes Herpesvirus-8 (HHV-8)/Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus (KSHV) induzierte Tumorerkrankung lymphatischer Endothelzellen, die neben Haut- und Schleimhäuten auch innere Organe befallen kann.**
- **Fünf Subtypen des KS mit variablem Verlauf und unterschiedlicher Prognose, die in spezifischen Populationen vermehrt auftreten, werden unterschieden:**
 - **Sporadisches, klassisches KS**
 - **KS bei iatrogenen Immunsuppression**
 - **Endemisches, afrikanisches KS**
 - **Epidemisches, HIV-assoziiertes KS**
 - **KS bei Männern, die Sex mit Männern haben, (MSM) ohne HIV-Infektion**

[Konsensusstärke: Zustimmung 12/12; Ablehnung 0; Enthaltung 0]

¹ Für ausführlichere Informationen und weitere Literaturangaben wird auf die Langfassung der Leitlinie verwiesen

Empfehlung 1.2: Epidemiologie des Kaposi-Sarkoms (KS)

- Die Prävalenz des KS korreliert mit der Verbreitung von HHV-8 Infektionen.
- Das klassische KS tritt überwiegend bei Männern osteuropäischer und mediterraner Herkunft im Lebensalter von über 50 Jahren auf.
- KS treten mit erhöhter Häufigkeit bei Patienten unter langfristiger iatrogenen Immunsuppression auf, insbesondere bei Organtransplantierten.
- Das endemische KS ist vorwiegend in Äquatorialafrika verbreitet und wird klinisch in den nodulären, floriden, infiltrativen und lymphopathischen Typ unterteilt, wobei letzterer vor allem Kinder und Adoleszente befällt.
- Seit Beginn der HIV-Pandemie ist das epidemische, HIV-assoziierte KS der am häufigsten diagnostizierte KS-Subtyp. Nach Einführung der antiretroviralen Therapie (ART) ist die Inzidenz und Prävalenz HIV-assoziiertes KS drastisch gesunken. Dennoch ist das HIV-assoziierte KS weiterhin die häufigste AIDS-definierende Neoplasie. Im Rahmen des Immun-Rekonstitutions-Inflamations-Syndroms (IRIS) nach Einleitung einer ART können neue KS auftreten oder vorhandene KS sich verschlechtern.
- Seit einigen Jahren wird zunehmend über einen weiteren (fünften) Typ des KS bei HIV-negativen Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), berichtet. Dieser Typ des KS hat einen indolenten Verlauf und die Krankheitsschwere korreliert mit CD4-Zellzahl und CD4/CD8-Ratio.

[Konsensusstärke: Zustimmung 12/12 ; Ablehnung 0; Enthaltung 0]

1.2. Epidemiologie

Alle fünf Subtypen des KS sind mit einer Humanen Herpes Virus 8 (HHV-8) Infektion assoziiert. Die KS Prävalenz spiegelt daher die Verbreitung von HHV-8 wider [4]. Die HHV-8 Seroprävalenz schwankt weltweit erheblich. Sie erreicht mehr als 40% in Subsahara-Afrika, 10%-30% in mediterranen Ländern (z.B. Sizilien oder Sardinien) und weniger als 5% in Nordeuropa [3, 5, 6].

1.2.1. Klassisches (sporadisches) Kaposi-Sarkom

Das klassische KS tritt überwiegend bei Männern (Mann:Frau Ratio 2:1 bis 17:1) osteuropäischer und mediterraner Herkunft auf [7, 8]. Die Erstmanifestation erfolgt zumeist im Lebensalter von über 60 Jahren. Die Risikofaktoren für die Entstehung eines KS vom klassischen Subtyp umfassen vorrangig eine vorangegangene HHV-8 Infektion sowie erhöhtes Lebensalter [9]. Die Mortalität ist bei

Patienten mit klassischem KS im Vergleich zur Normalbevölkerung nach bisherigem Kenntnisstand nicht wesentlich gesteigert [10-12].

1.2.2. Afrikanisches, endemisches Kaposi-Sarkom

Das endemische, nicht mit einer HIV-Infektion assoziierte KS ist in Äquatorialafrika vor allem auch unter Kindern und adoleszenten Männern verbreitet. Anhand von Ausbreitungsmuster und Aggressivität werden vier klinische Verlaufsformen unterschieden:

- Benigne Verlaufsform: Langsam und wenig aggressiv fortschreitende noduläre KS Läsionen der Haut, ähnlich denen beim klassischen KS; vorwiegend bei Männern mittleren Alters.
- Lokal aggressive Verlaufsform: Kutane KS-Läsionen mit aggressiver Infiltration in Weichgewebe und Knochen; meist fataler Ausgang innerhalb von fünf bis sieben Jahren.
- Diffus aggressive Verlaufsform: Diffuser mukokutaner und viszeraler Befall; ungünstige Prognose.
- Fulminante Verlaufsform: Vorrangig Lymphadenopathie und Befall der viszerale Organe, selten Hautbeteiligung; fulminant aggressiver Krankheitsverlauf; vorrangig bei Kleinkindern.

Das endemische KS lag in Zentralafrika bei 9% aller landesweiten Krebserkrankungen [13, 14] bis mit dem Ausbruch der HIV-Pandemie die Inzidenz des HIV assoziierten KS vor allem in Subsahara-Afrika drastisch anstieg [13, 15].

1.2.3. Kaposi-Sarkom bei iatrogener Immunsuppression

Unter langfristiger Immunsuppression können sich iatrogene KS entwickeln, die sich nach Absetzen, Reduktion oder Umsetzen der immunsuppressiven Therapie wieder zurückbilden können. Bei mehr als 5% der organtransplantierten Patienten, die nachfolgend ein Malignom entwickelten, trat ein KS auf [16]. Das Risiko ein KS zu entwickeln ist bei Organtransplantierten im Vergleich zur Normalbevölkerung um das 50 bis 500fache erhöht [17].

1.2.4. HIV-assoziiertes, epidemisches Kaposi-Sarkom

Das epidemische, HIV-assoziierte KS ist die häufigste AIDS-definierende Neoplasie und seit Beginn der HIV-Pandemie auch der häufigste klinische Subtyp des KS. Der Verlauf ist äußerst variabel und reicht von einzelnen über Jahre stationären Läsionen bis hin zu foudroyanten tödlichen Verläufen [18]. Besonders nicht oder nicht ausreichend antiretroviral behandelte HIV-Infizierte in fortgeschrittenen Stadien mit schwerer Immundefizienz erkranken am HIV-assoziierten KS. Nach Einleitung einer antiretroviralen Therapie (ART) bilden sich HIV-assoziierte KS häufig ohne zusätzliche Behandlung zurück, während im Zusammenhang mit dem Immun-Rekonstitutions-Inflamations-Syndrom (IRIS) [19] unerwartet schwere Verläufe und/oder neu auftretende KS beschrieben wurden [20-32]. Trotz breitem Einsatz effektiver ART-Regime treten auch neue KS oder KS Rezidive bei gutem Immunstatus auf, so dass das Risiko ein KS zu entwickeln für PLH 30-80mal höher als in der Allgemeinbevölkerung ist [33-35]. Die zunehmende Alterung der HIV-Population infolge der verbesserten Lebenserwartung durch die ART geht mit einer Immunoseneszenz einher, die die Entwicklung von KS möglicherweise begünstigt [33]. Die Mortalität des HIV-assoziierten KS ist assoziiert mit der CD4-Zellzahl sowie mit der konsequenten Einnahme der ART [36, 37].

1.2.5. Kaposi-Sarkom bei MSM ohne HIV-Infektion

Seit einigen Jahren wird zunehmend über KS bei jüngeren HIV-negativen MSM aus geographischen Regionen mit einer niedrigen HHV-8-Seroprävalenz (z.B. Frankreich, England oder Deutschland) berichtet [38-41]. Der Verlauf ist ähnlich wie beim klassischen KS eher indolent, die Hautläsionen kommen am gesamten Integument vor, und ein viszeraler Befall oder Organbefall ist sehr selten. Scheinbar korrelieren CD4-Zellzahl und CD4/CD8-Ratio mit der Krankheitsschwere. Aufgrund dieser Besonderheiten und Unterschieden zu den bisher 4 anerkannten Subtypen des KS wird diese Form neu als zusätzlicher (fünfter) epidemiologischer Subtyp klassifiziert [3, 38].

Empfehlung 1.3: Pathogenese des Kaposi Sarkoms

- **Das KS wird infolge einer Mehrschrittonkogenese durch abnormale Neoangiogenese, Inflammation und Proliferation von lymphoendothelialen Tumorzellen charakterisiert.**
- **Mehr als 95% aller KS werden durch HHV-8-Infektionen verursacht.**
- **Immunsuppression und Immundefizienz begünstigen die Entwicklung von KS.**

[Konsensusstärke: Zustimmung 12/12 ; Ablehnung 0; Enthaltung 0]

1.3. Pathogenese

Alle fünf Subtypen des KS sind mit einer Humanen Herpesvirus 8 (HHV-8) Infektion assoziiert [3, 38, 42-48].

1.4. Virologie

HHV-8 aus der Familie der DNA-Viren gehört zu den Gamma-Herpesviren [42]. HHV-8 kann neben KS auch andere Erkrankungen und Malignome verursachen [18, 46, 49, 50].

Die HHV-8-Prävalenz wird weltweit, regional unterschiedlich auf 5-50% geschätzt. HHV-8 ist in Subsahara Afrika endemisch. Männer und vor allem MSM sind insgesamt häufiger infiziert als Frauen. HHV-8 wird hauptsächlich über Speichel, aber auch sexuell, vertikal (von der Mutter auf das Kind) und über Blutprodukte übertragen [50].

Serologisch können verschiedene Tests HHV-8-Antikörper nachgewiesen werden. Mittels PCR-basierter Methoden können hochsensitiv und spezifisch virale HHV-8-Sequenzen in KS-Läsionen und Blutplasma detektiert und quantifiziert werden. Immunhistochemisch werden in der Routine monoklonale Antikörper gegen LANA (Latenz-assoziiertes-nukleäres-Antigen) zum spezifischen HHV-8 Nachweis eingesetzt.

1.5. Klinik, Differenzialdiagnose und Histologie des KS

Für Angaben zur Klinik, Differenzialdiagnose und Histologie wird auf die Langfassung der Leitlinie verwiesen [51-61].

Empfehlung 1.4: Prognose des Kaposi-Sarkoms

- **Das KS zeigt eine außerordentlich variable Klinik von akut foudroyanten bis hin zu jahrelang wenig aggressiven, stabilen Verläufen.**
 - Bei klassischen KS besteht in der Regel ein oligolokulärer Extremitätenbefall mit jahrelang wenig aggressiven, stabilen oder langsam progredienten Verläufen.
 - Akut foudroyante Verläufe sind vor allem beim HIV-assoziierten KS, bei einigen afrikanischen, endemischen KS-Subtypen und beim KS unter schwerer iatrogener Immunsuppression zu beobachten.
- **Die Prognose des KS hängt neben dem Alter und dem Immunstatus von verschiedenen Faktoren ab:**
 - **KS-Subtyp:**
 - Klassisch, endemisch, iatrogen (immunsupprimiert), epidemisch HIV-assoziiert und IRIS-assoziiert, KS bei HIV-negativen MSM
 - **Ausbreitung:**
 - Hautläsionen, Schleimhautbeteiligung, Lymphknotenbefall, viszeraler Befall
 - Lokal, disseminiert; vereinzelt, zahlreich (solitär, oligolokulär, multipel)
 - **Wachstum:**
 - Ausgedehnt, nodulär, hyperkeratotisch, infiltrierend, ulzeriert
 - **Symptome:**
 - Ödeme, Blutung, funktionelle Beeinträchtigungen
 - **Verlauf:**
 - Stabil, langsam wachsend oder rasch progredient
 - Vereinzelt oder zahlreiche neue Läsionen

[Konsensusstärke: Zustimmung 12/12 ; Ablehnung 0; Enthaltung 0]

1.7 Prognose

Die Prognose unterscheidet sich zwischen den fünf KS-Subtypen:

1.7.1. Prognose des klassischen Kaposi-Sarkoms

Das *klassische Kaposi-Sarkom* gilt als wenig maligner, langsam progredienter zumeist auf die Haut beschränkter Tumor [62-72].

In der aktuellen, europäischen, 2019 publizierten, Konsensus-basierten interdisziplinären KS-Leitlinie [73] werden Immunsuppression und höheres Lebensalter als Prognosefaktoren mit hoher Evidenz bewertet.

1.7.2. Prognose des iatrogenen Kaposi-Sarkoms

Aggressive Verläufe sind bei *Kaposi-Sarkomen unter iatrogenen Immunsuppression* selten, aber möglich. Eine spontane Tumorrückbildung kann nach Aufhebung der Immunsuppression vor allem in frühen, nicht aggressiven Stadien eintreten [74]. Dagegen sind progressive Tumoren nach Absetzen der Immunsuppressiva ohne zusätzliche Behandlung des KS meistens nicht mehr spontan rückbildungsfähig. Bisher gibt es keine Stadieneinteilung für das iatrogene KS, da für den Verlauf eher die Intensität der immunsuppressiven Therapie gegen die Vorerkrankung entscheidend ist.

1.7.3. Prognose des afrikanischen, endemischen Kaposi-Sarkoms

Das *afrikanische, endemische Kaposi-Sarkom* zeigt sowohl wenig maligne, dem klassischen KS vergleichbare, als auch aggressive (besonders als lymphadenopathische Form bei Kindern) rasch zum Tode führende Verläufe [75, 76] (siehe 1.2.2.).

1.7.4. Prognose des HIV-assoziierten, epidemischen Kaposi-Sarkoms und des mit dem Immunrekonstitutions-Inflamations-Syndrom (IRIS) assoziierten Kaposi-Sarkoms

Das *HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom* zeigt variable Verläufe. Neben Läsionen, die über mehrere Jahre chronisch stationär bleiben können, finden sich rasch progrediente Verläufe mit Dissemination unter Beteiligung von Lymphknoten und inneren Organen. Bei unbehandelten PLH kann aggressives und infiltratives Tumorwachstum binnen weniger Wochen zum Tode führen [77]. Mit der Einführung der ART ging die Inzidenz und Prävalenz des HIV-assoziierten KS zurück und die Prognose verbesserte sich [78-80]. Neumanifestationen von KS unter einer effektiven ART sind selten, können aber selbst bei guten CD4-Zellzahlen auftreten.

Die akute Exazerbation eines vorbestehenden oder das Auftreten neuer KS innerhalb der ersten Behandlungsmonate nach Initiierung der ART im Rahmen eines IRIS zeigt zum Teil foudroyante Verläufe. Risikofaktoren für IRIS-assoziierte KS sind vor Start der ART eine HIV-RNA $>5 \log_{10}$ Kopien/ml, der Nachweis von HHV-8 im Plasma und die ART-Einleitung ohne begleitende systemische Chemotherapie [23]. Aggressive Verläufe mit rascher Tumorprogression, meist mit massiver pulmonaler Beteiligung, treten besonders bei initial niedriger CD4-Zellzahl und begleitenden Ödemen auf. Eine frühzeitig eingeleitete Chemotherapie kann diesen u.U. letalen Verlauf stoppen [20, 21].

Als prognostisch bedeutende Faktoren für das HIV-assoziierte KS gelten den aktuellen europäischen KS-Leitlinien zufolge ein Lebensalter ≥ 50 Jahre, ein geschwächter Immunstatus, eine nachweisbare HHV-8 Virämie, das Auftreten systemischer Symptome, weitere AIDS-Erkrankungen im Verlauf und die KS Manifestation gleichzeitig mit anderen AIDS-Erkrankungen [73]. Die dauerhafte Absenkung der HIViruslast unter die Nachweisgrenze durch die zuverlässige Einnahme einer effektiven ART ist prognostisch entscheidend.

1.7.5. Prognose des Kaposi-Sarkoms bei HIV-negativen MSM

Obwohl bisher wenig valide Daten zur Prognose dieses KS-Subtyps vorliegen, scheint der Verlauf in der Mehrzahl der Fälle dem des klassischen KS zu ähneln. In der bisher größten Kohorte zu diesem

KS-Subtypen zeigten sich in lediglich 5% der Fälle ein Befall der Lymphknoten und kein viszeraler Befall, jedoch signifikant häufiger ein genitaler Befall (20%). Zudem waren die betroffenen Patienten jünger als bei anderen KS-Formen und zeigten deutlich weniger begleitende Lymphödeme [38].

Empfehlung 1.5: Stadieneinteilung des Kaposi-Sarkoms

- Für keinen der 5 KS-Subtypen gibt es eine allgemein akzeptierte Stadieneinteilung.
- Untersuchungen, Staging und Management der verschiedenen KS-Subtypen sollten individualisiert auf der Basis von Symptomen, Verlauf und Befall durchgeführt werden.

[Konsensusstärke: Zustimmung 12/12 ; Ablehnung 0; Enthaltung 0]

1.8. Stadieneinteilung

Aktuell existiert keine allgemein akzeptierte KS-Stadieneinteilung, auch nicht für einzelne Subtypen. (siehe Langfassung). Neben der Stadieneinteilung nach Mitsuyasu und Groopman [81] und der ACTG TIS-Stadieneinteilung des epidemischen, HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms

[82- 86] findet sich in den europäischen KS Leitlinien eine KS-Einteilung in Management-relevante Situationen

[73]. Hier wird empfohlen, die Untersuchungen und das Staging der verschiedenen KS-Subtypen individualisiert auf der Basis von Symptomen, Verlauf und Befall durchzuführen, wobei für das Management von KS-Patienten drei Situationen unterschieden werden:

- Lokal nicht aggressive KS
- Lokal aggressive KS
- Disseminierte KS.

2. Diagnostik, Ausbreitungsdiagnostik und Staging

Empfehlung 2.1: Sicherung der Diagnose des Kaposi-Sarkoms (siehe Tabelle 4)

- Stets sollte mindestens eine tiefe Biopsie zur histologischen Sicherung der klinischen KS (Erst-)Diagnose durchgeführt werden, spätestens vor der Einleitung einer spezifischen Therapie.
- Allen KS-Patienten ohne bekannte HIV-Infektion sollte bei KS-Erstdiagnose ein HIV-Test angeboten werden.
- Beim HIV-assoziierten und beim iatrogenen KS sollte der zelluläre Immunstatus bestimmt werden.
- Qualitative oder quantitative Bestimmungen der HHV-8-PCR und Untersuchungen auf HHV-8-Antikörper sind speziellen Fragestellungen vorbehalten und in der klinischen Routine nicht erforderlich.

[Konsensusstärke: Zustimmung 12/12 ; Ablehnung 0; Enthaltung 0]

Empfehlung 2.2: Ausbreitungsdiagnostik des Kaposi-Sarkoms (siehe Tabelle 4)

- Neben der Anamnese gehören eine vollständige Inspektion einschließlich der einsehbaren Schleimhäute sowie die Palpation der Lymphknoten und des Abdomens mit Erfassung sämtlicher Läsionen und Symptome zur (Erst-)Untersuchung bei allen KS-Typen.
- Weitere Untersuchungen sollten individualisiert auf der Basis von Befall, Symptomen, Verlauf und KS Subtyp erfolgen.
- Bei (V. a.) viszeralem KS-Befall sollte eine Ganzkörper-Computer-Tomographie (CT: Thorax, Abdomen/Becken) durchgeführt werden. Ggf. können zusätzlich eine Ösophagogastro-duodenoskopie, eine Koloskopie und eine Bronchoskopie veranlasst werden.

[Konsensusstärke: Zustimmung 11/14 ; Ablehnung 0; Enthaltung 3/14]

Außer den in den Empfehlungen 2.1 und 2.2 genannten Untersuchungen, die in allen Leitlinien und von Experten befürwortet werden [87], erfolgen zusätzliche Untersuchungen und die weitere Ausbreitungsdiagnostik bisher individualisiert nach dem Ermessen des jeweils betreuenden Arztes. Entscheidungsgrundlagen sind die in Empfehlung 1.4 genannten prognostischen Faktoren.

2.1. Erweiterte Blutuntersuchungen: Zelluläres Immunogramm, HHV-8-PCR, HHV-8-Serologie

Beim iatrogenen KS, beim KS bei HIV-negativen MSM und vor allem beim HIV-assoziierten KS gehört ein zelluläres Immunogramm mit Bestimmung der CD4-Zellzahl und der CD4/CD8-Ratio zur Diagnostik. Ein serologischer KS-Tumormarker steht nicht zur Verfügung, jedoch geht der PCR-Nachweis der HHV-8-DNA sowie der Nachweis von HHV-8-Antikörpern im Blut der Tumorentwicklung voraus [88, 89]. Bei weitem nicht alle Patienten bei denen HHV-8 nachgewiesen wurde, entwickeln ein KS oder eine andere HHV-8 assoziierte Erkrankung. Die Bestimmung der HHV-8-Virämie wird nicht als Routineuntersuchung empfohlen, da das Ergebnis keine weitere Konsequenz hat [47, 90]. HHV-8-DNA oder Antigen kann auch im Tumorgewebe nachgewiesen werden (z.B. PCR, immunhistochemisch). Da z. B. auch der multizentrische Morbus Castleman eine HHV-8-positive Erkrankung ist, ist ein Nachweis von HHV-8-DNA nicht beweisend für die KS-Diagnose.

2.2. Weitere apparative und invasive Ausbreitungsdiagnostik: Sonographie, Röntgen-Thorax, Computertomographie, Endoskopie

Die europäischen Leitlinien empfehlen weder bei der Erstuntersuchung noch beim Follow-up sonographische Untersuchungen (Lymphknoten, Abdomen), allerdings standardmäßig bei der Erstuntersuchung und im Verlauf Symptom-bezogen für das HIV-assoziierte und das iatrogene KS eine Ganzkörper-Computertomographie (CT). Für die Ausbreitungsdiagnostik haben sich für viele Malignome CT-Untersuchungen gegenüber Sonographien und Röntgen-Thorax als aussagekräftiger erwiesen, während letztere einfacher verfügbar und weniger invasiv sind.

Tabelle 1. Empfohlene Diagnostik und Ausbreitungsdiagnostik für die verschiedenen KS-Typen

Erstuntersuchung	Klassisches KS	Endemisches KS	Iatrogenes KS	HIV-assoziertes KS	KS bei HIV-negativen MSM
Inspektion/Palpation	+++	+++	+++	+++	+++
Probebiopsie/Histologie	+++	+++	+++	+++	+++
HIV-Serologie	+++	+++	+++	+++	+++
Standardblutuntersuchung	+++	+++	+++	+++	+++
CD4-Zellzahl	+	+	++	+++	++
HHV-8 Virämie	-	-	-	-	-
Lokoregionäre LK-Sonographie	±*	±*	±*	±*	±*
Abdomen-Sonographie	±*	±*	±*	±*	±*
Röntgen Thorax	±*	±*	±*	±*	±*
Schnittbildgebung (CT/MRT ggf. PET-CT)	±	±	±	±	±
- Abdomen	±**	±**	±**	±**	±**
- Thorax	±**	±**	±**	±**	±**
- Ganzkörper (Hals, Thorax, Abdomen, Becken)	±	±	±	±	±
ÖGD/Koloskopie	±	±	±	±	±
Bronchoskopie	±	±	±	±	±

+++ zwingend erforderlich; ++ erforderlich; + optional; ± Symptom- und Befund- abhängige individuelle Indikation, - in der Routine nicht empfohlen; *weniger aussagekräftige Alternative zu CT-Untersuchungen, **nur wenn kein Ganzkörper-CT indiziert ist

Fallweise sind eine Endoskopie des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes sowie eine Bronchoskopie erforderlich. Die Konsensus-Leitlinien der britischen HIV-Fachgesellschaft empfehlen die letztgenannten Untersuchungen nur bei symptomatischen Patienten, da der viszerale Befall z. B. nur bei ca. 14% der HIV-infizierten KS-Patienten anzutreffen ist und zu keiner Verschlechterung der Prognose führt [87]. Diese Einschätzung wird durch eine Studie an jungen KS-Patienten in Frage gestellt, bei der viszeraler Befall die Prognose deutlich verschlechterte [91]. KS des oberen Gastrointestinaltrakts können lange Zeit asymptomatisch bleiben [92]. Deshalb sollte die Indikation zur Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) und Koloskopie großzügig gestellt werden. In einigen Zentren wird wegen des erhöhten Risikos einer viszeralen Beteiligung bei Schleimhautbefall die Diagnostik stets durch ÖGD/Koloskopie und Bronchoskopie erweitert. Letztere sollte vor allem dann durchgeführt werden, wenn differentialdiagnostisch andere relevante Erkrankungen wie Lungenkarzinome oder sich pulmonal manifestierende opportunistische Infektionen ausgeschlossen werden müssen. Die Indikation zur Bronchoskopie erfolgt in der Regel erst bei pathologischen Auffälligkeiten im Röntgen/CT-Thorax.

Empfehlung 3.1: Ziel der KS-Behandlung

- Ziel der KS Behandlung ist in der Regel die Rückbildung der Läsionen, das Erreichen der Kontrolle über den Krankheitsverlauf und die Reduktion der Symptome mit Erhalt der Lebensqualität und der Lebenserwartung.
- Bisher gibt es kein allgemein anerkanntes „Standardtherapieschema“ zur Behandlung des KS.
- Sowohl lokale als auch systemische Behandlungsmethoden mit unterschiedlichen Wirkmechanismen stehen für die Therapie von KS zur Verfügung.
- Die Indikation zu und die Auswahl von einer geeigneten Behandlung sollte sowohl auf der Basis der prognostischen Faktoren als auch unter Berücksichtigung des Leidensdrucks und der Wünsche der KS-Patienten erfolgen und die Verhältnismäßigkeit im Rahmen einer meistens nicht heilbaren Erkrankung berücksichtigen.

[Konsensusstärke: Zustimmung 14/14 ; Ablehnung 0; Enthaltung 0]

3. Therapie

3.1. Allgemeine Therapieempfehlungen

3.1.1. Therapieziel

Da eine Heilung in der Regel nicht möglich ist, ist das Ziel der KS Behandlung die Kontrolle über den Krankheitsverlauf und die Reduktion der Symptome mit Erhalt der Lebensqualität und der Lebenserwartung. Patienten sollten unabhängig von der gewählten KS-Therapie über die Wahrscheinlichkeit von Rezidiven und bei Lokaltherapien über die Möglichkeit des Auftretens neuer Läsionen ausserhalb des Behandlungsfeldes auch während der Therapie aufgeklärt werden. Auch das zu erwartende sichtbare Ergebnis (Hyperpigmentierungen, Ödeme) sollte mit dem Patienten vor Beginn der Therapie besprochen werden. Therapieindikationen und allgemeine Behandlungsempfehlungen für die unterschiedlichen KS Typen [93-99] sind in der Langfassung der Leitlinie näher beschrieben und in Empfehlung 3.2 zusammengefasst:

Empfehlung 3.2: Indikation für eine KS-Therapie

- Nicht immer ist eine sofortige spezifische KS Behandlung nach gesicherter Diagnose bei guter Prognose und fehlendem Leidensdruck des Patienten bei entsprechender Nachbeobachtung erforderlich.
- Für die Behandlung von einzelnen, funktionell oder ästhetisch störenden KS Läsionen stehen verschiedene lokale Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.
- Bei Schleimhautläsionen, Lymphknotenbeteiligung und viszeralem Befall soll unabhängig vom KS-Typ zeitnah eine systemische Behandlung erwogen werden.
- Bei rasch progredientem oder aggressivem Verlauf, dem Auftreten von Symptomen und/oder funktionellen Beeinträchtigungen soll unabhängig vom KS-Typ sofort eine gezielte Behandlung eingeleitet werden.
- Bei bisher noch nicht oder nicht effektiv antiretroviral behandelter HIV-Infektion soll umgehend eine ART eingeleitet oder optimiert werden.

[Konsensusstärke: Zustimmung 12/12; Ablehnung 0; Enthaltung 0]

Empfehlung 3.3: Indikation für eine lokale KS Behandlung

- Die Indikation zur lokalen KS-Behandlung gilt vor allem für einzelne kutane Läsionen, besonders, wenn diese ästhetisch oder funktionell störend sind, sowie für Patientinnen und Patienten, denen eine systemische Therapie wegen Neben- und/oder Wechselwirkungen nicht zugemutet werden kann.
- Für die Behandlung einzelner kutaner KS-Läsionen stehen zahlreiche lokale Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, die von der Camouflage über die Exzision, Kryotherapie, Radiotherapie oder intraläsionale Injektionen von Chemotherapeutika bis hin zu topischen Therapien mit verschiedenen Externa reichen und auch kombiniert eingesetzt werden können.
- Bei KS-assoziierten Lymphödemen sind neben der Einleitung einer spezifischen KS-Behandlung lokal begleitend die frühzeitige Kompressionstherapie, Lymphdrainage und Physiotherapie zur Vermeidung weiterer Komplikationen dringend erforderlich.

[Konsensusstärke: Zustimmung 13/13 ; Ablehnung 0; Enthaltung 0]

3.2. Lokale Therapie des Kaposi-Sarkoms

Lokale Therapiemaßnahmen wurden v.a. für das klassische KS und das HIV-assoziierte KS in klinischen Studien untersucht. Sie können gegenüber Systemtherapien Vorteile haben, denn sie

1. sind nebenwirkungsärmer durchführbar,
2. haben weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (z.B. antiretrovirale Medikamente, Immunsuppressiva).

Prinzipieller Nachteil der Lokaltherapie ist die fehlende Wirkung auf Tumoren außerhalb des behandelten Areals.

KS-Läsionen im Gesicht, an den Händen und den Unterarmen sind für die Betroffenen oft besonders belastend, zumal sie auch für medizinische Laien einen hohen Wiedererkennungswert haben. Solche Markerläsionen der HIV-Infektion sollten möglichst rasch beseitigt werden [100], um den Leidensdruck der Patienten zu verringern.

Die Auswahl der Therapiemethoden richtet sich nach Größe, Morphologie und Lokalisation der Tumoren (s. Tabelle 2.). In einer systematischen Review-Arbeit zu Lokaltherapien des *klassischen KS* attestieren Régnier-Rosencher et al. 2013 [101] sämtlichen Untersuchungen eine schlechte Studienqualität und strukturelle Mängel.

3.2.1. Operative Therapie

Da es sich beim KS um eine multilokuläre Systemerkrankung handelt, beschränkt sich die operative Therapie auf initiale Exzisionsbiopsien zur Diagnosesicherung und die palliative Beseitigung kleiner Tumoren in kosmetisch auffälliger oder funktionell störender Lokalisation, wobei postoperativ mit Rezidiven in loco zu rechnen ist [102-104].

3.2.2. Lokale Chemotherapie und Elektrochemotherapie

Die lokale Chemo- und Immuntherapie hat gegenüber systemischen Anwendungen den Vorteil geringerer systemischer Nebenwirkungen [105]. Im Tumor können hohe, direkt antiproliferativ wirksame Wirkstoffkonzentrationen erzielt werden. In Tumoren der Mundschleimhaut wird neben intrafokalem Vinblastin auch 3% Natriumtetradecylsulfat (mit vergleichbaren Erfolgsraten) injiziert [106]. Mit der Einführung der Elektrochemotherapie (ECT) konnte die lokale Effektivität von Chemotherapien deutlich erhöht werden. Die Konzentrationen der Chemotherapeutika werden intratumoral um ein Vielfaches erhöht [107], während die applizierten Dosen insgesamt niedriger gehalten werden können [108]. Die ECT-Behandlung von 23 KS-Patienten mit Bleomycin zeigte bei 65% der behandelten Läsionen eine komplette Remission. Im 18-monatigen Follow-up blieben 70% der Läsionen rezidivfrei, weitere 17% durch mehrfache ECT stabil [109]. Auch andere Arbeitsgruppen konnten diese Ergebnisse für die Elektrochemotherapie bestätigen [110, 111].

3.2.3. Lokale Immuntherapie

Die ersten lokalen Immuntherapien des KS benutzten intrafokal applizierte Interferone [117], die jedoch nur eine geringe Ansprechrate zeigten. In Kasuistiken [123] und kleinen Studien [115, 124] wurde ein Ansprechen der Läsionen bei 3x wöchentlicher topischer Anwendung von Imiquimod-Creme unter Okklusion gesehen. Komplette Remissionen traten nur bei 12% der behandelten klassischen KS auf und weitere 35% der Patienten hatten partielle Remissionen [115].

3.2.4. Kryotherapie

Besonders für kleine, flache KS im Fleck- und frühen Tumorstadium (<0,5cm Durchmesser) ist die Kryotherapie eine einfache und wiederholt durchführbare Behandlung, die den Patienten wenig belastet [100, 125]. Im Kontaktverfahren (mit Watteträgern) kann sie auch an schwierigen Lokalisationen wie Augenlidern und Nasenspitze eingesetzt werden. Kutlubay et al 2013 [125] konnten mit jeweils mehreren Kryotherapiebehandlungen bei 19/30 (63%) KS-Patienten komplette Abheilungen erreichen. Der Patient sollte bezüglich einer möglichen Blasen- und späteren Narbenbildung aufgeklärt werden.

3.2.5. Andere lokale Therapien

Alitretinoin (9-cis-Retinsäure) steht als Derivat der Vitamin A Säure in Form eines Gels (Panretin® Gel) zur topischen Therapie des KS zur Verfügung. Nach initial 2x täglicher Anwendung kann bei Verträglichkeit die Applikationsfrequenz bis auf 4x/täglich erhöht werden. Die Anwendungsdauer beträgt bis 12 Wochen. Partielle, auch komplette Remissionen des KS werden nach 8-12 Wochen beschrieben [112, 113]. Unerwünschte Lokalreaktionen sind besonders erythematöse, teils erosive bis ulzerierende Reaktionen und postinflammatorische Hypo- bis Depigmentierungen [112, 126]. Wiederholt wurde berichtet, dass Panretin® Gel nicht lieferbar war.

Intraläsionale Injektionen mit Bevacizumab [114] bei HIV-positiven KS-Patienten, deren intraorale, pharyngeale und laryngeale KS nicht auf eine ART ansprachen, zeigten auch kein Ansprechen auf diese zusätzlichen Injektionen.

Neu ist die Anwendung hochfrequenten Ultraschalls zur Therapie kutaner Tumoren, auch des KS [127]. Dieses Verfahren befindet sich noch in einer experimentellen Phase und muss durch weitere Studien überprüft werden. Dies gilt auch für die Anwendung des langepulsten Nd:YAG Lasers beim klassischen KS [128].

Die Camouflage kann in jeder Phase des kutanen KS angewandt werden [100].

Mit Ödemen einhergehende KS der Extremitäten profitieren von einer Kompressionstherapie. Die Beine schwellen durch das Tragen von Kompressionsverbänden oder angepassten Kompressionsstrümpfen (Kompressionsklasse II) deutlich ab. Die Läsionen flachen ab und werden deutlich weniger sichtbar. Zusätzlich sind regelmäßige Lymphdrainagen und Physiotherapie empfehlenswert.

Tabelle 2: Lokale Therapiemöglichkeiten des Kaposi-Sarkoms: Methoden in Abhängigkeit von der Tumorgröße und der Morphologie (makulös/ödematös/infiltrierend bis knotig/ulzerierend)

Kleinflächig $\leq 1\text{cm}^2$ (makulös, nodulär):	<ul style="list-style-type: none"> • Kryotherapie [100, 125] • In Einzelfällen Exzision • Vincristin intraläsional [100, 105] • Vinblastin intraläsional [106, 120, 129] • Interferone intraläsional [117] • Alitretinoin Gel, 0,1%-Retinsäure [112, 126, 133]
Mittelgroß 1-4 cm Durchmesser (makulös, nodulär):	<ul style="list-style-type: none"> • Vincaalkaloide intraläsional [100] • Elektrochemotherapie [109, 110, 130] • Schnelle Elektronen, Photonenbestrahlung [100, 131, 132]
Großflächig $> 4\text{ cm}$ Durchmesser (knotig, infiltrierend, oral):	<ul style="list-style-type: none"> • Schnelle Elektronen, Photonenbestrahlung [134, 135] • am Unterschenkel: zusätzlich Kompressions-Behandlung
Alle überwiegend makulösen Kaposi-Sarkome:	<ul style="list-style-type: none"> • Camouflage [100, 136]
Intraoral	<ul style="list-style-type: none"> • Vinblastin intraläsional, 3% Natriumtetradecylsulfat intraläsional [106] • Photonenbestrahlung [137]
KS an den Extremitäten (v.a. mit ausgeprägten Lymphödemen)	<ul style="list-style-type: none"> • Kompressionstherapie, Lymphdrainage [93, 94, 138]

3.3. Strahlentherapie

Aufgrund der hohen Strahlenempfindlichkeit des KS gehört die Strahlentherapie zu den lokal effektivsten Behandlungen bei allen KS-Subtypen. Es werden lokale Kontrollraten von 80-90% erreicht [75, 132]. Die Regressionsrate liegt beim klassischen und beim KS mit iatrogenen Immunsuppression bei 80-90% [139]. Neben den typischen dermalen Befunden ist die Strahlentherapie auch für die Behandlung von tiefer liegenden Prozessen oder für Schleimhautbefunde geeignet [137]. Für eine wirksame Behandlung sind relativ geringe Strahlendosen notwendig, so dass eine Bestrahlung aufgrund des günstigen therapeutischen Verhältnisses auch an Akren oder im Gesicht mit geringen Nebenwirkungen und gutem kosmetischem Ergebnis durchgeführt werden kann. Je nach Indikation, Allgemeinzustand des Patienten, Größe und Ausdehnung des Befundes stehen mit 1x8Gy, 5x4Gy oder 12-20x2Gy unterschiedliche Fraktionierungsschemata zur Verfügung. In der Regel können kleine Befunde mit höherer Einzeldosis behandelt werden, während großflächigere Bestrahlungen mit geringerer Fraktionsdosis durchgeführt werden sollten.

Die früher üblichen Techniken der Röntgentherapie („Dermopantherapie“) sind durch heute breit verfügbare moderne Bestrahlungstechniken mit schnellen Elektronen, Photonen oder durch oberflächliche Brachytherapietechniken abgelöst worden [100, 131, 134, 140, 141, 142, 143, 144, 145]. Üblicherweise erfolgt die Strahlentherapie 3D-geplant auf der Grundlage einer Planungs-Computertomographie, die zusammen mit dem klinischen Befund die Festlegung des Zielvolumens der Behandlung erlaubt. Hierbei ist darauf zu achten, dass ein ausreichender Sicherheitsabstand zu den sichtbaren Tumorrändern eingehalten und bei Elektronenbestrahlungen die Penumbra, d.h. der Dosisabfall am sichtbaren Feldrand berücksichtigt wird (etwa 5mm). Großflächige KS mit ödematöser Schwellung und/oder Lymphknotenbeteiligung sollten nach Möglichkeit mit einer konventionellen Fraktionierung (5x2 Gy pro Woche) bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 40 Gy behandelt werden [135]. Zu den möglichen akuten Nebenwirkungen gehören Erythem und Hyperpigmentierungen, die ebenso wie Teleangiektasien, Fibrosierungen und Atrophien der Haut selten auch chronisch zu beobachten sind. Die Induktion von Sekundärtumoren wie Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen (Bestrahlungsspätfolgen nach 2-3 Jahrzehnten) stellt ein seltenes Risiko dar, das jedoch bei jungen Patienten bedacht werden sollte.

Empfehlung 3.4: Indikation für eine systemische KS-Therapie

- **Bei bisher noch nicht oder nicht effektiv antiretroviral behandelter HIV-Infektion soll umgehend eine ART eingeleitet oder optimiert werden.**
- **Beim Auftreten eines iatrogenen KS sollte geprüft werden, ob das Absetzen, Reduzieren oder Umsetzen der immunsuppressiven Therapie möglich ist.**
- **Beim Neuauftreten oder bei Exazerbation eines KS unter der Einführung einer effektiven ART (IRIS-assoziiertes KS) sollte eine sorgfältige Verlaufskontrolle (pulmonale oder gastrointestinale Beteiligung/Exazerbation?) und bei Progression eine frühzeitige Chemotherapie eingeleitet werden.**
- **Die Indikation für eine systemische KS-Behandlung besteht bei**
 - **Raschem Wachstum multipler Tumoren**
 - **Infiltrativem oder exulzierendem Wachstum**
 - **Begleitsymptomen wie Ödeme, Blutung, schwere ästhetische und funktionelle Beeinträchtigungen**
 - **Ausgedehnten Schleimhautläsionen**
 - **Systemischer Beteiligung mit klinischer Relevanz**
- **Für die systemische Therapie des KS ist eine Chemotherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin die erste Wahl.**
- **Lokale und systemische KS Therapien können kombiniert werden.**

[Konsensusstärke: Zustimmung 13/13 ; Ablehnung 0; Enthaltung 0]

3.4. Systemische Therapie

3.4.1. Chemotherapie

Für das *klassische KS* kommt eine systemische Chemotherapie nur in Einzelfällen mit ausgedehnten Tumoren, starken Schmerzen und/oder viszeraler Beteiligung in Frage [146, 147]. Die eingesetzten Therapieschemata [148] entsprechen der Behandlung des HIV-assoziierten KS (s.u.). Randomisierte, kontrollierte, prospektive Therapiestudien liegen wegen der Seltenheit des Tumors nicht vor [149].

Beim *HIV-assoziierten KS* ist vor allem bei fortgeschrittenem Immundefekt eine Chemotherapiebedingte Knochenmarksuppression zu beachten. Die Indikation zur Einleitung von Prophylaxen gegen opportunistische Infektionen, wie die Gabe von Cotrimoxazol, sollte großzügig gestellt werden. Allerdings scheint die Therapie mit liposomalen Anthrazyklinen das Risiko opportunistischer Infektionen nicht wesentlich zu erhöhen. Alle Therapien sind im Falle eines HIV-assoziierten KS mit einer ART nach den aktuell gültigen Leitlinien [98] zu kombinieren.

3.4.1.1. Liposomale Anthrazykline

Liposomale Anthrazykline zeigen die höchsten Remissionsraten beim KS und werden von der FDA zusammen mit einer ART als Erstlinientherapie des fortgeschrittenen KS bei HIV-Infizierten eingestuft. Vor allem pegyliertes Doxorubicin ist in der Regel besser verträglich und weniger myelotoxisch als das früher verwendete ABV-Schema (Adriamycin, Bleomycin und Vincristin) [150].

Durch pegyliertes liposomales Doxorubicin in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche (KO) i.v. alle 2-3 Wochen kann eine partielle Remission bei bis zu 60-80 % der behandelten Patienten erzielt werden [151-153]. Nach 50 Monaten Nachbeobachtung lag die Rückfallquote bei 13% [154]. Die Infusionen sind ambulant durchführbar und in der Regel gut verträglich. Zu beachten sind die Myelotoxizität und die Kardiotoxizität von Doxorubicin. Obgleich letztere selten ist und erst oberhalb kumulativer Dosen von 450 mg vorkommt, sind transthorakale Echokardiographien vor Therapiebeginn und Kontrollen nach jeweils 6 Infusionen zu empfehlen. Bei schwerwiegenden kardialen Erkrankungen, Herzinsuffizienz oder deutlich reduzierter Ejektionsfraktion ist eine Therapie mit Doxorubicin kritisch abzuwägen. Eine weitere mögliche Nebenwirkung ist die „palmoplantare Erythrodyästhesie“ (Hand-Fuß-Syndrom), die sich an Händen und Füßen als schmerzhafte makulöse Erytheme bemerkbar macht [155].

Die Dauer der Therapie ist abhängig vom Ausgangsbefund und vom Ansprechen. Meist wird nach etwa 3-6 Infusionen eine deutliche partielle Remission erreicht. Bei einem Teil der Patienten sind mehr Infusionen notwendig. Oft wirkt die Therapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin noch einige Zeit nach Abschluss der letzten Infusion nach, so daß es noch zu einer weiteren klinischen Besserung kommen kann. Wenn es längere Zeit nach dem Ende der Behandlung zum Rezidiv kommt, ist der erneute Einsatz von Doxorubicin meistens wieder erfolgreich.

Als Alternative für Doxorubicin gilt liposomales Daunorubicin, das wahrscheinlich etwas weniger effektiv ist. In einer kleinen, nicht ausreichend gepowerten, aber doppelblind randomisierten Studie lagen die Ansprechraten bei 63 %, im Vergleich zu 80 % unter Doxorubicin [156-158]. Liposomales Daunorubicin (DaunoXome®) wird in einer Dosis von 40 mg/m² KO i.v. alle 2 Wochen gegeben.

3.4.1.2. Taxane: Paclitaxel

Paclitaxel ist beim KS effektiv und erzielt in ca. 60 % Remissionen [159, 160]. Empfohlene Dosis ist 100 mg/m² KO i.v. über 3-4 Stunden alle 2 Wochen. In einer kleinen randomisierten Studie waren die Ansprechraten nicht niedriger als unter liposomalem Doxorubicin [161]. Paclitaxel ist allerdings stärker myelotoxisch und führt oft zur Alopezie, gelegentlich schon nach der ersten Gabe. Die Toxizität des Medikamentes betrifft neben Knochenmark (Neutropenie), auch Nervensystem (periphere Neuropathie) und die Haut (allergische Reaktionen; Onycholyse). Seltener treten Arthralgien, Myalgien und ein chronisches Müdigkeitssyndrom auf. Von der Paclitaxel-Therapie profitieren auch Patienten, die unter einer vorausgegangenen Chemotherapie progredient waren [160, 162]. Paclitaxel sollte deshalb als Zweitlinientherapie eingesetzt werden, wenn das KS unter Anthrazyklintherapie progredient ist. Allerdings sind Interaktionen zu beachten, die Plasma-Konzentrationen können bei gleichzeitiger Proteasehemmer-Gabe deutlich ansteigen [163, 164]. Neben Paclitaxel scheint auch Docetaxel, unkontrollierten Studien zufolge, wirksam zu sein [165, 166].

3.4.1.3. Andere Chemotherapeutika

Als Rezidiv-Behandlung (nach Anthrazyklin- oder Paclitaxeltherapie) eignen sich auch orales Etoposid [167], Irinotecan [168] und das früher verwendete ABV-Schema (Adriamycin oder Doxorubicin mit Bleomycin und Vincristin) [169]. Auch Gemcitabine scheint eine Wirkung zu haben [170].

Tabelle 3: Therapieempfehlung zur systemischen Behandlung des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms, immer in Kombination mit antiretroviraler Therapie

Therapeutikum	Dosierung	Remissionsrate	Nebenwirkungen
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	20 mg/m ² i.v. in zweiwöchigen Intervallen	60-80%	Neutropenie, Anämie, selten: Hitzegefühl, Atemnot, Rückenschmerzen, palmoplantare Erythrodsaesthesie
Liposomales Daunorubicin	40 mg/m ² i.v. in zweiwöchigen Intervallen	≈60 %	Neutropenie, Anämie, selten: Hitzegefühl, Atemnot, palmoplantare Erythrodsaesthesie
Paclitaxel	100 mg/m ² i.v. in zweiwöchigen Intervallen oder 135 mg/m ² alle 3 Wochen	≈50-60%	Neutropenie, periphere Neuropathie, allergische Hautreaktionen, Alopezie, selten: Hypotonie, EKG-Veränderungen
IFN-α (2a,b)	3-6 x 10 ⁶ I.E. s.c. 3 x/ Woche (Dosisescalation je nach Verträglichkeit möglich)	40-50%	Fieber, Myoarthralgien, Depressive Verstimmungen (bis Suizidgefahr!)

3.4.2. Immunmodulierende Therapien: Interferone, PD-1-Inhibitoren

Die Pathogenese des KS beinhaltet ein Gleichgewicht zwischen immunaktivierenden und unterdrückenden Mechanismen, die eine latente HHV-8-Infektion ermöglichen und das gesamte

Leben des infizierten Wirts andauern. Eine HHV-8-Infektion induziert z. B. eine erhöhte PD-L1-Expression in Monozyten und trägt so zur Immunevasion bei [3]. Auf dieser Vorstellung basiert der therapeutische Ansatz zur Behandlung von KS-Patienten mit einer Immundefizienz diese durch die Behandlung von HIV-Patienten mit ART, die Verringerung des Ausmaßes einer iatrogenen Immunsuppression oder der Gabe von immunmodulierenden Therapien zu mildern.

3.4.2.1. Interferontherapie

Interferone besitzen neben der bekannten immunmodulierenden Wirkung auch die Fähigkeit in Tumorzellen eine Apoptose zu induzieren und haben über eine Hemmung der Angiogenese durch Hemmung der β -FGF-Expression weitere antiproliferative Eigenschaften. Das klassische KS zeigt auf Klasse I Interferone (IFN- α 2a, 2b; IFN- β) in einer Dosierung von 3-9 Mio. I.E. 3x/Woche s.c. Remissionsraten von 60-70%. Ein standardisiertes Behandlungsschema existiert nicht. Beim unter iatrogenen Immunsuppression auftretenden KS organtransplantierte Patienten kann unter Kontrolle der Nierenfunktion eine niedrigdosierte Interferonbehandlung (z.B. 3 Mio. IE/Woche s.c.) durchgeführt werden. Hohe Interferondosen sind zu meiden, da eine Transplantatabstoßungsreaktion ausgelöst werden könnte [173].

Klinische Erfahrungen bei der Therapie des HIV-assoziierten KS sind vor allem mit der systemischen Applikation des IFN- α gewonnen worden. Allerdings wurden die meisten Studien mit relevanten Patientenzahlen vor der Einführung von ART durchgeführt. Studien zur gemeinsamen Applikation von Interferonen und ART liegen bisher nicht vor. Tritt trotz einer effizienten ART ein KS neu auf oder zeigt ein bestehendes KS keine Rückbildung, reichen meist niedrige IFN- α -Dosen zur Behandlung des KS aus. Initial werden in Kombination mit ART 3-9 Mio. IE IFN- α täglich, später 3-5x/Woche subkutan appliziert. Nach mindestens 6-8 Behandlungswochen (oft deutlich später) können komplette Remissionen erreicht werden. Mit Interferon werden auch beim HIV-assoziierten KS gute Remissionsraten erreicht, die allerdings niedriger sind als unter liposomalem Doxorubicin [174]. Es besteht eine Assoziation zwischen der Wirksamkeit von Interferon und Immunstatus. So lagen die Remissionsraten bei mehr als 400 CD4-T-Lymphozyten/ μ l bei rund 45 %, unterhalb von 200 CD4-T-Lymphozyten/ μ l nur bei 7%. Interferon sollte daher nur bei KS-Patienten mit mehr als 200 CD4-Zellen/ μ l erwogen werden.

Die Herstellung nicht-pegylierter Interferone für die selbständige Anwendung durch die Patienten wurde eingestellt. Pegylierte Interferone (wöchentliche Gabe möglich) sind für das KS nicht zugelassen und die optimale Dosis ist nicht bekannt. Zur Gabe von pegyliertem IFN- α existieren bisher nur Fallberichte bei HIV-assoziierten [175, 176] und klassischen KS [172, 177], die wie bei anderen Indikationen z. B. der Behandlung der chronischen Hepatitis C in der Prä-DAA (Direct-acting Antivirals) Ära eine bessere Verträglichkeit und Effektivität der pegylierten gegenüber den nicht pegylierten Interferonen vermuten lassen. Kontraindikationen wie z. B. Autoimmunerkrankungen sind vor Therapieeinleitung auszuschließen.

IFN- γ führt beim KS zur Tumorprogression und gilt als kontraindiziert [178].

Neue Immuntherapeutische, noch nicht ausreichend evaluierbare Ansätze werden in der Langfassung der Leitlinie aufgelistet [179-183].

3.4.3. KS-Behandlung und antiretrovirale Therapie bei Patienten mit HIV-Infektion

Bei allen ART-naiven HIV-Patienten steht die umgehende Einleitung einer ART an erster Stelle, bei Vorbehandlung und Virämie die Optimierung der ART durch Umstellung oder Intensivierung nach Resistenztestung entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien der deutschen [98] und der europäischen AIDS Gesellschaft [184]. Vor allem bei nur gering ausgeprägtem KS-Befall wird neben der ART nur selten eine zusätzliche spezifische KS-Therapie benötigt. Mit Abfall der HI-Viruslast und einsetzender Immunrekonstitution stabilisieren sich die meisten Läsionen oder heilen sogar ganz ab. Bei 213 Patienten in frühen Stadien lag das 5-Jahres-Überleben unter alleiniger ART bei 95 % und insgesamt 77% blieben ohne weitere Progression [82, 87]. Durch die ART wird die humorale Antwort gegen HHV-8 verbessert [185] und die HHV-8-Virämie sinkt rasch [99].

ART-Pausen sollten vermieden werden, da das KS erneut exazerbieren kann [186]. Die frühzeitige ART selbst bei noch normalen CD4-Zellen wirkt protektiv gegen das Auftreten von KS [187, 188]. Unter ART ist das Risiko eines KS in den ersten Monaten am höchsten, nach 5-8 Jahren sinkt es auf weniger als ein Zehntel. Während niedrige CD4-Zellen am Anfang der wichtigste Risikofaktor sind, ist es später eine nachweisbare HI-Viruslast unabhängig von der CD4-Zellzahl [188]. Weitere unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von KS bei effektiv behandelten HIV-Infizierten sind eine niedrige CD4/CD8-Ratio und eine erhöhte CD8-Zellzahl [33, 189].

Ob bestimmte ART-Regime anderen vorzuziehen sind, ist nicht abschließend geklärt [190-196]. In einem systematischen Review blieb die Datenlage zu schwach, um unterschiedliche Effekte verschiedener antiretroviraler Therapien aufzeigen zu können [197].

Sind die ART und Lokalthérapien nicht ausreichend effektiv, ist eine zusätzliche systemische KS-Therapie indiziert.

3.4.4. Umstellung der immunsuppressiven Therapie bei Transplantierten

Art und Grad der Immunsuppression spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung eines Posttransplantations-KS. Patienten, die mit auf Calcineurin-Inhibitoren basierenden immunsuppressiven Therapien behandelt werden, haben ein besonders hohes Risiko ein aggressives KS zu entwickeln. Die Verringerung der Intensität der Immunsuppression bzw. die Umstellung der Immunsuppressiva auf mTOR (mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren, wie Sirolimus oder Everolimus, sind Eckpfeiler der Behandlung [198].

Eine Regression von KS wurde berichtet nach Umstellung von Calcineurin-Inhibitoren auf Sirolimus durch Wiederherstellung der Effektor- und Gedächtnis-T-Zell-Immunität gegen HHV-8 [199, 200]. Bei Organtransplantierten mit KS, die auf eine Änderung der Immunsuppression nicht ansprechen, wird das KS ähnlich wie das klassische KS behandelt. Einzelne Läsionen können auch lokal behandelt werden (siehe 3.2) [201].

Bei Patienten mit viszeraler Beteiligung, ausgeprägtem Lymphknotenbefall oder fortschreitender mukokutaner Beteiligung sollte eine systemische Chemotherapie erwogen werden. Am häufigsten wird Doxorubicin (pegyliert, liposomal) eingesetzt.

Der Einsatz von Interferon alfa wird nach einer Organtransplantation im Allgemeinen nicht empfohlen, da seine Anwendung mit einem höheren Abstoßungsrisiko verbunden ist [73].

Empfehlung 3.5: Reponse Kriterien und Beendigung der KS-Behandlung

- **Ziel der Behandlung ist die Krankheitskontrolle.**
- **Die Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung erfolgt durch die klinische Untersuchung der Läsionen. Neben subjektiven Parametern dienen Größe, Dicke und Farbgebung der Tumoren sowie das Vorhandensein von Ödemen als Kriterien.**
- **Bei viszeraler Beteiligung und/oder Lymphknotenbefall ist eine Verlaufskontrolle durch bildgebende Maßnahmen erforderlich und sollte ggf. durch eine Ösophagogastroduodenoskopie, eine Koloskopie und/oder eine Bronchoskopie ergänzt werden.**
- **Nach fast allen Behandlungen kutaner KS bleiben postinflammatorische Hyperpigmentierungen und Hämosiderinablagerungen zurück, die auf eine Fortführung oder weitere Intensivierung der KS-Therapie nicht ansprechen.**
- **Die Beendigung der Therapie des KS muss individuell festgelegt werden und orientiert sich an den primär festgelegten Behandlungsindikationen sowie den Wünschen des Patienten.**

[Konsensusstärke: Zustimmung 13/13 ; Ablehnung 0; Enthaltung 0]

3.5. Response-Kriterien für das Ansprechen und die Beendigung der KS-Therapie

Ziel der Behandlung ist die Krankheitskontrolle [73] oder eine „akzeptable Palliation“ [202]. Dies bedeutet, dass eine Remission oder ein Plateau des Ansprechens erreicht wird [202]. Die vollständige Rückbildung der Erkrankung stellt die Ausnahme dar, da auch bei effektiver Therapie mit Residuen zu rechnen ist.

Schon für die Ausbreitungsdiagnostik der verschiedenen KS-Subtypen wird ein individualisiertes Prozedere empfohlen, so dass bisher weder umfassende Response Kriterien noch ein einheitliches Nachsorge-Programm existieren [203-205].

Somit muss auch die Entscheidung zur Therapiebeendigung auf die zwischen Arzt und Patient vereinbarten Argumente für die Therapie-Indikation bezogen werden (s. Kap. 3.1). Bei ausreichender Rückbildung, bei ausreichender klinischer Besserung oder bei Wiederherstellung einer akzeptablen Lebensqualität sollte jeweils die Weiterführung der Behandlung kritisch überprüft werden.

Empfehlung 4: Nachsorge nach Beendigung der KS-Behandlung (siehe Tabelle 8.)

- Die Nachsorge richtet sich nach dem bisherigen KS-Befallsmuster.
- Die Nachsorge erfolgt durch klinische Beurteilung der Hautläsionen und der einsehbaren Schleimhäute bzw. durch Beurteilung des weiteren Befalls via Bildgebung und sollte ggf. symptomorientiert erweitert werden.
- Die Nachsorgeintervalle richten sich nach der jeweiligen Manifestation.

[Konsensusstärke: Zustimmung 13/13 ; Ablehnung 0; Enthaltung 0]

4. Nachsorge

(siehe Langfassung)

Studien zum Einfluss der Tumornachsorge auf Heilungsraten bzw. Tumorkontrollen liegen bislang nicht vor. Die Nachsorge sollte sich nach dem bisherigen KS-Befallsmuster richten.

Empfehlung 5: Rehabilitation und supportive Therapie

- Auch für Patientinnen und Patienten mit Kaposi-Sarkom kommen die etablierten Angebote an onkologischen Anschlussheilbehandlungen und Rehabilitation in Frage.
- Das gleiche gilt für supportive bzw. palliative Maßnahmen.

[Konsensusstärke: Zustimmung 13/13 ; Ablehnung 0; Enthaltung 0]

5. Rehabilitation und supportive Therapie

Klinische Studien und wissenschaftliche Artikel zu rehabilitativen Maßnahmen und supportiver Therapie spezifisch das Kaposi-Sarkom betreffend sind rar oder Einzelfallberichte.

Für allgemeine supportive Maßnahmen sei auf die entsprechende Leitlinie verwiesen [206]. Dies gilt ebenfalls für die palliative Medizin, für die eine Leitlinie existiert [207].

6. LITERATUR

(siehe Langfassung der Leitlinie)

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Esser

Leiter der HIV/STD-Ambulanz

Akademischer Direktor

Oberarzt

Klinik für Dermatologie und Venerologie

Universitätsklinikum Essen

Hufelandstrasse 55

45122 Essen

Tel.: +49 201 723 3878

Fax.: +49 201 723 3845

e-mail: stefan.esser@uk-essen.de

Versionsnummer: 8.1

Erstveröffentlichung: 12/1997

Überarbeitung von: 09/2021

Nächste Überprüfung geplant: 09/2026

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online