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 Esser1,2, Helmut Schöfer3, Christian Hoffmann4,5, Johannes Claßen6, Alexander Kreuter7, Ulrike Leiter8, Mark Oette9, Jürgen C. Becker10,11,12, 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 Krebsforschungs-institut (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

publiziert bei: AWMF online
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
AWMF-Register-Nr. 032-025
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, Immun-suppression, 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, Ausbreitungsdagnostik und Staging .................................................................................. 12

2.1. Erweiterte Blutuntersuchungen: Zelluläres Immunogramm, HHV-8-PCR, HHV-8-Serologie .......... 13

2.2. Weitere apparative und invasive Ausbreitungsdagnostik: Sonographie, Röntgen-Thorax,

Computertomographie, Endoskopi........................................................................................................... 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. Allgemeines

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 iatrogener 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 iatrogener 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 Adoleszenten befällt.

[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

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

1.2.2. Afrikanisches, endemisches Kaposi-Sarkom
Das endemiche, 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 viszeralen Organe, selten Hautbeteiligung; fulminant aggressiver Krankheitsverlauf; vorrangig bei Kleinkindern.


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-assoziertes, epidemisches Kaposi-Sarkom
1.2.5. Kaposi-Sarkom bei MSM ohne HIV-Infektion

Erstling 1.3: Pathogenese des Kaposi Sarkoms

- Das KS wird infolge einer Mehrschrittonkogenese durch abnorme 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.

- Die Prognose des KS hängt neben dem Alter und dem Immunstatus von verschiedenen Faktoren ab:

  - **KS-Subtyp:**
    - Klassisch, endemisch, iatrogen (immunsupprimiert), epidemic HIV-assoziert und IRIS-assoziert, 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
    - Vereinzelte 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].

1.7.2. Prognose des iatrogenen Kaposi-Sarkoms

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 Immunrekonstitution-Inflammations-Syndrom (IRIS) assoziierten Kaposi-Sarkoms


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-Subtyp 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.

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

### 1.8. Stadieneinteilung

- 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.
- 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.

[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 Ausbreitungsdagnostik 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


2.2. Weitere apparative und invasive Ausbreitungsdagnostik: 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 Ausbreitungsdagnostik haben sich für viele Malignome CT-Untersuchungen gegenüber Sonographien und Röntgen-Thorax als aussagekräftiger erwiesen, während letztere einfacher verfügbar und weniger invasiv sind.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Erstuntersuchung</th>
<th>Klassisches KS</th>
<th>Endemisches KS</th>
<th>Iatrogenes KS</th>
<th>HIV-assoziiertes KS</th>
<th>KS bei HIV-negativen MSM</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Inspektion/Palpation</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
</tr>
<tr>
<td>Probebiopsie/Histologie</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
</tr>
<tr>
<td>HIV-Serologie</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
</tr>
<tr>
<td>Standardblutuntersuchung</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
<td>+++</td>
</tr>
<tr>
<td>CD4-Zellzahl</td>
<td>+</td>
<td>+</td>
<td>++</td>
<td>+++</td>
<td>++</td>
</tr>
<tr>
<td>HHV-8 Virämie</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Lokoregionale LK-Sonographie</td>
<td>±*</td>
<td>±*</td>
<td>±*</td>
<td>±*</td>
<td>±*</td>
</tr>
<tr>
<td>Abdomen-Sonographie</td>
<td>±*</td>
<td>±*</td>
<td>±*</td>
<td>±*</td>
<td>±*</td>
</tr>
<tr>
<td>Röntgen Thorax</td>
<td>±*</td>
<td>±*</td>
<td>±*</td>
<td>±*</td>
<td>±*</td>
</tr>
<tr>
<td>Schnittbildgebung (CT/MRT ggf. PET-CT)</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
</tr>
<tr>
<td>- Abdomen</td>
<td>±**</td>
<td>±**</td>
<td>±**</td>
<td>±**</td>
<td>±**</td>
</tr>
<tr>
<td>- Thorax</td>
<td>±**</td>
<td>±**</td>
<td>±**</td>
<td>±**</td>
<td>±**</td>
</tr>
<tr>
<td>- Ganzkörper (Hals, Thorax, Abdomen, Becken)</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
</tr>
<tr>
<td>ÖGD/Koloskopie</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
</tr>
<tr>
<td>Bronchoskopie</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
<td>±</td>
</tr>
</tbody>
</table>

+++ 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

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
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 sind nebenwirkungssäuber durchführbar,

1. 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.


3.2.1. Operative Therapie

Da es sich beim KS um eine multitumoräue 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


3.2.3. Lokale Immuntherapie

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 komplett 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.


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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tumorgröße und Morphologie</th>
<th>Methoden</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Kleinflächig ≤ 1cm² (makulös, nodulär):</td>
<td>• Kryotherapie [100, 125]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• In Einzelfällen Exzision</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Vincristin intraläsional [100, 105]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Vinblastin intraläsional [106, 120, 129]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Interferone intraläsional [117]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Alitretinoin Gel, 0,1%-Retinsäure [112, 126, 133]</td>
</tr>
<tr>
<td>Mittelgroß 1-4 cm Durchmesser (makulös, nodulär):</td>
<td>• Vincaalkaloide intraläsional [100]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Elektrochemotherapie [109, 110, 130]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Schnelle Elektronen, Photonenbestrahlung [100, 131, 132]</td>
</tr>
<tr>
<td>Großflächig &gt; 4 cm Durchmesser (knotig, infiltrierend, oral):</td>
<td>• Schnelle Elektronen, Photonenbestrahlung [134, 135]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• am Unterschenkel: zusätzlich Kompressions-Behandlung</td>
</tr>
<tr>
<td>Alle überwiegend makulösen Kaposi-Sarkome:</td>
<td>• Camouflage [100, 136]</td>
</tr>
<tr>
<td>Intraoral</td>
<td>• Vinblastin intraläsional, 3% Natriumtetradecylsulfat intraläsional [106]</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>• Photonenbestrahlung [137]</td>
</tr>
<tr>
<td>KS an den Extremitäten (v.a. mit ausgeprägten Lymphödemen)</td>
<td>• Kompressionstherapie, Lymphdrainage [93, 94, 138]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

3.3. Strahlentherapie


**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 gastrointestinal 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 exulzerierendem 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


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].


Als Alternative für Doxorubicin gilt liposomales Daunorubicin, dass wahrscheinlich etwas weniger effektiv ist. In einer kleinen, nicht ausreichend gepowerten, aber doppellblind 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


3.4.1.3. Andere Chemotherapeutika

Als Rezidiv-Behandlung (nach Anthracyklin- 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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Therapeutikum</th>
<th>Dosierung</th>
<th>Remissionsrate</th>
<th>Nebenwirkungen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Pegyliertes liposomales</td>
<td>20 mg/m² i.v. in zweiwöchigen Intervallen</td>
<td>60-80%</td>
<td>Neutropenie, Anämie, selten: Hitzegefühl, Atemnot, Rückenschmerzen, palmoplantare Erythrodyseaesthesia</td>
</tr>
<tr>
<td>Doxorubicin</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Liposomales Daunorubicin</td>
<td>40 mg/m² i.v. in zweiwöchigen Intervallen</td>
<td>≈60 %</td>
<td>Neutropenie, Anämie, selten: Hitzegefühl, Atemnot, palmoplantare Erythrodyseaesthesia</td>
</tr>
<tr>
<td>Paclitaxel</td>
<td>100 mg/m² i.v. in zweiwöchigen Intervallen oder 135 mg/m² alle 3 Wochen</td>
<td>≈50-60%</td>
<td>Neutropenie, periphere Neuropathie, allergische Hautreaktionen, Alopecie, selten: Hypotonie, EKG-Veränderungen</td>
</tr>
<tr>
<td>IFN-α (2a,b)</td>
<td>3-6 x 10⁶ I.E. s.c. 3 x/Woche (Dosiseskalation je nach Verträglichkeit möglich)</td>
<td>40-50%</td>
<td>Fieber, Myoarthralgien, Depressive Verstimmungen (bis Suizidgefahr!)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

3.4.2.1. Interferontherapie


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].


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 Lokaltherapien 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].


Bei Patienten mit viszeraler Beteiligung, ausgeprägtem Lymphknotenbefall oder fortschreitender mukokutaner Beteiligung sollte eine systemische Chemotherapie erwogen werden. Am häufigsten wird Doxorubicin (pegyiert, 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**


Schon für die Ausbreitungsdagnostik 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 Tablelle 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)


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 größtmöglichst 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