

# S1 Leitlinie: Kaposi-Sarkom

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> -----	<b>3</b>
<b>1. Allgemeines</b> -----	<b>4</b>
<b>1.1 Definition und Einteilung</b> -----	<b>4</b>
<b>1.2. Epidemiologie</b> -----	<b>6</b>
1.2.1. Klassisches (sporadisches) Kaposi-Sarkom -----	6
1.2.3. Kaposi-Sarkom bei iatrogener Immunsuppression -----	7
1.2.4. HIV-assoziiertes, epidemisches Kaposi-Sarkom -----	8
1.2.5. Kaposi-Sarkom bei MSM ohne HIV-Infektion -----	9
1.2.6. Ausblick-----	9
<b>1.3. Pathogenese</b> -----	<b>10</b>
<b>1.4. Virologie</b> -----	<b>11</b>
<b>1.5. Klinik und Differenzialdiagnose</b> -----	<b>11</b>
<b>1.6 Histologie</b> -----	<b>13</b>
<b>1.7 Prognose</b> -----	<b>14</b>
1.7.1. Prognose des klassischen Kaposi-Sarkoms -----	14
1.7.2. Prognose des iatrogenen Kaposi-Sarkoms -----	15
1.7.3. Prognose des afrikanischen, endemischen Kaposi-Sarkoms -----	15
1.7.4. Prognose des HIV-assoziierten, epidemischen Kaposi-Sarkoms und des mit dem Immunrekonstitutions-Inflamations-Syndrom (IRIS) assoziierten Kaposi-Sarkoms -----	15
<b>1.8. Stadieneinteilung</b> -----	<b>17</b>
1.8.1. Stadieneinteilung nach Mitsuyasu und Groopman -----	17
1.8.2. ACTG TIS-Stadieneinteilung des epidemischen, HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms -----	17
1.8.3. KS-Einteilung in Management-relevante Situationen nach der europäischen KS-Leitlinie -----	19
<b>2. Diagnostik, Ausbreitungsdiagnostik und Staging</b> -----	<b>19</b>
<b>2.1. Inspektion, Palpation, Gewebebiopsie und HIV-Test</b> -----	<b>19</b>
<b>2.2. Erweiterte Ausbreitungsdiagnostik und spezielle Untersuchungen</b> -----	<b>20</b>
2.2.1 Blutuntersuchungen: Zelluläres Immunogramm, HHV-8 PCR, HHV-8 AK-----	20
2.2.2 Apparative und invasive Ausbreitungsdiagnostik: Sonographie, Röntgen-Thorax, Computertomographie, Endoskopie -----	21
<b>3. Therapie</b> -----	<b>23</b>
<b>3.1. Allgemeine Therapieempfehlungen</b> -----	<b>23</b>
<b>3.1.1. Therapieziel</b> -----	<b>23</b>
<b>3.1.2. Therapieindikation und Kriterien für die Auswahl der geeigneten Behandlung</b> -----	<b>24</b>
<b>3.1.3. Allgemeine Behandlungsempfehlungen für die unterschiedlichen KS Typen</b> -----	<b>26</b>

<b>3.2 Lokale Therapie des Kaposi-Sarkoms</b>	<b>28</b>
3.2.1 Operative Therapie	29
3.2.2 Lokale Chemotherapie und Elektrochemotherapie	29
3.2.3 Lokale Immuntherapie	32
3.2.4 Kryotherapie	32
3.2.5 Andere lokale Therapien	32
3.2.6 Besonderheiten der Lokalthherapie des Kaposi-Sarkoms bei immunsupprimierten Patienten (iatrogenes KS)	34
3.2.7 Besonderheiten der Lokalthherapie des Kaposi-Sarkoms bei Besonderheiten der Lokalthherapie des Kaposi-Sarkoms bei afrikanischen Patienten (Afrikanisches KS)	35
3.2.8 Besonderheiten der Lokalthherapie des Kaposi-Sarkoms bei HIV-negativen MSM	35
<b>3.3 Strahlentherapie</b>	<b>35</b>
<b>3.4. Systemische Therapie</b>	<b>37</b>
3.4.1 Chemotherapie	37
3.4.2 Immunmodulierende Therapien: Interferone, PD-1-Inhibitoren	41
<u>3.4.2.1 Interferontherapie</u>	41
<u>3.4.2.2 Neue Immuntherapeutische, noch nicht ausreichend evaluierbare Ansätze</u>	42
3.4.3 KS-Behandlung und antiretrovirale Therapie bei Patienten mit HIV-Infektion	43
3.4.4 Umstellung der immunsuppressiven Therapie bei Transplantierten	44
<b>3.5 Response-Kriterien für das Therapieansprechen und Beendigung der KS Therapie</b>	<b>45</b>
<b>4. Nachsorge</b>	<b>47</b>
<b>5. Rehabilitation und supportive Therapie</b>	<b>49</b>
<b>Literatur</b>	

## Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AK	Antikörper
ART	Antiretrovirale Therapie
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
DAA	Direct-acting Antivirals
ECT	Elektrochemotherapie
HHV-8	Humanes Herpes Virus 8
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IFN	Interferon
IRIS	Immunrekonstitutions-Inflammations-Syndrom
i.v.	intravenös
KS	Kaposi Sarkom
KSHV	Kaposi's sarcoma-associated Herpesvirus
MCD	Multizentrischer Morbus Castleman
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD	Progressive Disease
PI	Protease Inhibitor
PR	Partielle Remission
RNA	Ribonukleinsäure
s.c.	subkutan
SD	Stable Disease
V. a.	Verdacht auf

## Empfehlung 1.1: Empfehlungen zur Einteilung des Kaposi Sarkoms

- Das Kaposi Sarkom (KS) ist eine durch humanes Herpesvirus-8 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. 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, potentiell 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 schwerer verlaufende, rasch progrediente Variante des KS bei jungen HIV-infizierten homosexuellen Männern mit disseminiertem Haut- und Schleimhautbefall sowie Lymphknoten- und Organbefall beschrieben. Diese Variante wird als epidemische, HIV assoziiertes KS bezeichnet [2]. 95% aller KS werden durch das humane Herpes Virus 8 verursacht [3].

Trotz ähnlicher Pathogenese werden fünf epidemiologische Subtypen des KS mit variablem klinischem Verlauf und unterschiedlicher Prognose, unterschieden, die in spezifischen Populationen vermehrt auftreten:

- Klassisches KS
- Iatrogenes KS bei Immunsuppression
- Endemisches, (afrikanisches), lymphadenopathisches KS
- Epidemische, HIV-assoziiertes KS und mit einem Immunrekonstitutions-Inflamations-Syndrom (IRIS) assoziiertes KS
- KS bei Männern, die Sex mit Männern haben, (MSM) ohne HIV-Infektion

**Tabelle 1. Epidemiologische Typen des Kaposi-Sarkoms** (Modifiziert nach Cesarman E 2019 [3])

Form des KS	Klinische Charakteristika	Risikofaktoren	Verlauf
Klassisches Kaposi Sarkom	Wenige Läsionen an den unteren Extremitäten. Schleimhautbefall und Befall innerer Organe ist selten. Bei viszeralem Befall überwiegend gastrointestinal	Überwiegend bei älteren Menschen, Männer deutlich häufiger als Frauen betroffen, ethnische Gruppen aus Regionen mit hoher HHV-8-Prävalenz (mittlerer Osten, Osteuropa und Mittelmeerraum)	Überwiegend indolenter Verlauf
Kaposi-Sarkom bei iatrogener Immunsuppression	Meist nur Hautbefall, Schleimhautbefall und Befall innerer Organe ist selten.	Nach (solider) Organtransplantation: Risiko korreliert mit Intensität der Immunsuppression: Auftreten erhöht bei Multiorgantransplantation	Überwiegend geringer Hautbefall, klinische Regression nach Reduktion der Immunsuppression bzw. Umstellung der Immunsuppressiva
Afrikanisches endemisches Kaposi-Sarkom	<u>Bei Kindern</u> aggressiver Verlauf: Lymphknotenbefall, Lymphödemen und Organbefall. <u>Bei Erwachsenen</u> wie klassisches KS der unteren Extremitäten	Vorkommen in Subsahara-Region, überwiegend bei HIV-negativen Menschen	Aggressiver Verlauf mit schlechter Prognose bei Kindern. Bei Erwachsenen indolenter Verlauf
HIV-assoziiertes (epidemisches) Kaposi-Sarkom und Immunrekonstitutions-Inflamations-Syndrom (IRIS)-assoziiertes KS	Meist multiple Läsionen: Gesicht, Körperstamm und Extremitäten, Befall der Schleimhäute in ca. 20%; Organbefall in ca. 15%. Neigung zu Tumor-assoziierten Ödemen	Steigendes Risiko mit fallender CD4-Zellzahl, unter alleiniger antiretroviraler Therapie (ART) oftmals Abheilung	In der prä-ART Ära aggressiver Verlauf mit häufig viszeralem Befall. Seit ART eher indolente Verläufe
KS bei MSM ohne HIV-Infektion	Überwiegend wenige Läsionen an der Haut, kann alle Körperregionen betreffen, viszeraler und mukosaler Befall ist selten	Jüngere MSM ohne HIV-Infektion und ohne Immunsuppression, Oralverkehr postulierter Infektionsweg von HHV-8	Indolenter Verlauf, sehr selten disseminierter Befall

## 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-Entzündungssyndroms (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 Krankheitschwere korreliert mit CD4-Zellzahl und CD4/CD8-Ratio.

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

### 1.2. Epidemiologie

Alle fünf Subtypen des KS stehen in direktem Zusammenhang mit einer Humanen Herpes Virus (HHV-8) Infektion. Die KS Prävalenz spiegelt daher die Verbreitung von HHV-8 wieder [4]. Die HHV-8 Seropositivität schwankt weltweit erheblich zwischen mehr als 40% in Subsahara-Afrika, 10%-30% in mediterranen Ländern (z.B. Sizilien oder Sardinien) und unter 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. Die Inzidenz ist in mediterranen Regionen weitaus höher als in Nordeuropa (vergleichsweise 0.014 pro 100.000 Einwohner und Jahr in Grossbritannien, versus 1.58 pro 100.000 Einwohner und Jahr auf Sardinien) [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 Alter, aber auch der Kontakt zu siliziumhaltiger Vulkanerde wird diskutiert [9].

Das klassische KS ist bevorzugt an der Haut der Extremitäten lokalisiert mit oftmals von Beginn an multizentrischem Befallsmuster. Es verläuft im Vergleich zu anderen KS Subtypen deutlich weniger aggressiv. Die Tumorkläsionen beschränken sich bei der Mehrzahl der Patienten über lange Zeit ausschliesslich auf die Haut. Ein Befall der Lymphknoten und der viszeralen Organe ist ebenso wie eine Schleimhautbeteiligung selten. Die Mortalität ist bei Patienten mit klassischem KS im Vergleich zur Normalbevölkerung nach bisherigem Kenntnisstand nicht wesentlich gesteigert [10, 11, 12].

### **1.2.2. Afrikanisches, endemisches Kaposi-Sarkom**

Das endemische, nicht mit HIV-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 auftretend.

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

### **1.2.3. Kaposi-Sarkom bei iatrogener Immunsuppression**

Unter längerfristiger Immunsuppression, z.B. nach Organtransplantation oder unter Therapie rheumatischer Erkrankungen entwickeln sich mit erhöhter Häufigkeit iatrogene KS, 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]. Als Risikofaktoren sind ein erhöhtes Alter bei Organtransplantation, die Stärke der iatrogenen Immunsuppression, sowie eine fehlende Übereinstimmung im HLA-B Locus bei Spender und Empfänger beschrieben.

Der Verlauf des KS bei iatrogener Immunsuppression ist in der Regel wenig aggressiv. In Abhängigkeit von der Stärke der Immunsuppression werden bei den betroffenen Patienten aber auch ausgedehnte Befallsmuster an Haut, Schleimhaut, Lymphknoten sowie viszeralen Organen beobachtet.

#### 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 am häufigsten diagnostizierte klinische Subtyp des KS. Der Verlauf ist äußerst variabel und reicht von einzelnen über Jahre stationären Läsionen bis hin zu foudroyanten tödlichen Verläufen [18]. Haut, Schleimhäute (in ca. 20%), Lymphknoten und viszerale Organe (in ca. 15%) können beteiligt sein. Besonders nicht oder nicht ausreichend antiretroviral behandelte HIV-Infizierte in fortgeschrittenen klinischen Stadien der HIV-Infektion mit schwerer Immundefizienz erkranken am HIV-assoziierten KS. Nach Einleitung einer antiretroviralen Therapie (ART) bilden sich HIV-assoziierte KS häufig ohne zusätzliche Behandlung zurück.

Im Zusammenhang mit dem Immun-Rekonstitutions-Inflamations-Syndrom (IRIS) [19] nach ART-Einleitung wurden unerwartet schwere Verläufe und/oder neu auftretende KS beschrieben [20, 21]. IRIS-assoziierte KS treten meist innerhalb der ersten drei Monate nach Einleitung der ART neu oder als akute Exazerbation eines vorbestehenden KS (bei etwa 6-34% der HIV-infizierten KS-Patienten in Europa und USA sowie bei 18-61% der KS-Patienten aus Subsahara-Afrika) auf [19, 20, 22]. Auch wenn aggressive Verläufe des HIV-assoziierten KS in der ART-Ära selten geworden sind, zeigen sich im Rahmen des IRIS während der ersten Monate nach Beginn der ART z. T. schwere, vereinzelt tödliche Verläufe [23].

Weltweit erhobene, epidemiologische Datensammlungen seit Beginn der HIV/AIDS Pandemie [13] beschreiben im Vergleich zur niedrigen KS Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung (1,5 Fälle pro 100.000 Personenjahre bei einem 95% Konfidenzintervall (CI) von 0,3-7,1) erheblich höhere Inzidenzen für Menschen mit HIV-Infektion (481,5 Fälle pro 100.000 Personenjahre; 95% CI 342,4 - 677,3). Besonders HIV-positive Männer, die Sex mit Männern haben, (MSM) sind vermehrt betroffen (1397,1 Fälle pro 100.000 Personenjahre; 95% CI 870,55 – 2242,2), während die KS Inzidenz bei HIV-infizierten Frauen, abgesehen von Subsahara-Afrika, niedriger liegt (172,2 Fälle pro 100.000 Personenjahre; 95% CI 125,2- 236,8). Bei HIV-Infizierten, die eine effektive antiretrovirale Therapie (ART) erhalten, sinkt die KS-Inzidenz auf 180,7 Fälle pro 100.000 Personenjahre (95% CI 88,7 – 368,1). In der 2016 publizierte Analyse der breit ART-behandelten Europäischen COHERE Kohorte lag die KS Inzidenz vergleichbar bei 183 Fällen/100.000 Personenjahre. [24, 25]. In Europa ist die Inzidenz des HIV-assoziierten KS seit Einführung der ART auf ein Zehntel der Fälle im Vergleich zur Prä-ART-Ära gefallen und liegt bei 1-2% [26].

In einer Analyse des deutschen Kompetenznetzes HIV/AIDS fand sich in der Krankengeschichte bei 3,7% der dokumentierten Patienten ein KS [20, 27, 28, 29, 30, 31]. In der deutschen Kompetenznetzkohorte traten 16,7% aller KS in den ersten 6 Monaten nach ART Beginn auf. Die 5-Jahresüberlebensrate von nicht IRIS-assoziierten und IRIS-assoziierten KS unterschied sich nicht [32].

Trotz breitem Einsatz effektiver ART Regime werden immer wieder Fälle neu auftretender KS oder KS Rezidive selbst bei gutem Immunstatus der HIV Infizierten berichtet. Bei Menschen, die mit einer HIV-Infektion leben (PLH), bleibt das Risiko ein KS zu entwickeln trotz erfolgreicher ART selbst bei CD4-Zellzahlen >500/µl und einer HIV-RNA im Plasma von < 500 Kopien/ml 30-80mal höher als in der Allgemeinbevölkerung [33, 34, 35]. Die Assoziation zwischen dem Risiko für das Auftreten von KS und einer CD4/CD8 Ratio <1 bei PLH mit supprimierter HIVirulast unter ART legt einen Zusammenhang mit chronischer Inflammation und Immunaktivierung nahe.

Durch die ART sinkt die Mortalität und Morbidität der HIV-Infektion. Die zunehmende Alterung der HIV-Population infolge der verbesserten Lebenserwartung geht mit einer Immunoseneszenz einher, die die Entwicklung von KS trotz erfolgreicher ART möglicherweise begünstigt. Bei PLH mit KS konnte im Vergleich zu denen ohne KS eine Defizienz der anti-HHV-8-spezifischen T-Zell-Immunität gezeigt werden [33].

Zusammenfassend führt eine HIV-Infektion selbst in der ART-Ära [36] zu einem bis zu hundertfach höheren Risiko für die Entwicklung eines KS gegenüber der Allgemeinbevölkerung, weshalb das epidemische, HIV-assoziierte KS auch in Deutschland weiterhin die häufigste Variante darstellen dürfte. Die Mortalität des HIV-assoziierten KS ist direkt assoziiert mit der CD4 Zellzahl der betroffenen Patienten sowie mit der konsequenten Einnahme und Effektivität der ART [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, 39, 40, 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].

#### **1.2.6. Ausblick**

Aktuelle Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz von KS liegen für Deutschland nicht vor. Da immunsuppressive Therapien bei Autoimmunerkrankungen und im Rahmen von Organtransplantationen eher zunehmend eingesetzt werden, ist mit einem Rückgang der Inzidenz iatrogener KS nicht zu rechnen. Durch Zuwanderung aus osteuropäisch-mediterranen Regionen und Subsahara-Afrika (beide mit erhöhter HHV-8 Prävalenz) erhöht sich wahrscheinlich in Deutschland auch die Inzidenz und Prävalenz des klassischen und endemischen KS, während durch den breiten Einsatz der antiretroviralen Therapie HIV-assoziierte KS eher in abnehmender Häufigkeit diagnostiziert werden sollten. Das in dieser Leitlinie als 5. Subtyp beschriebene KS bei HIV-negativen MSM wird erst seit wenigen Jahren in der internationalen Literatur beschrieben, so dass eine Beurteilung bzgl. Zunahme oder Rückgang der Inzidenz schwierig ist. Vermehrte Berichte in wissenschaftlichen Datenbanken innerhalb der letzten 2 Jahre könnten jedoch für eine Zunahme dieses KS-Subtyps sprechen.

### 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 weisen eine starke Assoziation zu einer Infektion mit Humanen Herpesvirus 8 (HHV-8) auf [3, 38, 42, 43, 44]. In mehr als 95% aller KS lässt sich HHV-8 DNA mit molekularbiologischen Methoden nachweisen. Die Infektion mit dem über Blut, Speichel, und Sexualverkehr übertragbaren HHV-8 wird daher als entscheidender pathogenetischer Faktor des KS angesehen. Entsprechend korreliert die Inzidenz des KS weltweit mit der Prävalenz der HHV-8 Infektion.

Die Pathogenese des KS wird heute als eine Mehrschrittonkogenese verstanden. Hierbei führen Initiatoren zunächst zu einem irreversiblen malignen Transformationsprozess. Nachfolgend kommt es durch die Expression verschiedener Wachstumsfaktoren zur reversiblen Proliferationssteigerung mit klinischer KS Manifestation und Progression. Die onkogenen Eigenschaften des HHV-8 tragen wesentlich zur Entstehung des KS bei. HHV-8 infiziert lymphatische Endothelzellen, beeinträchtigt deren mesenchymale Differenzierung, induziert und verstärkt die Zytokinexpression und unterstützt die aberrante Neo-Angiogenese [45]. Die HHV-8 infizierten Endothelzellen persistieren, entdifferenzieren und proliferieren, insbesondere im Rahmen einer vorliegenden Immunsuppression und Inflammation. Weitere mit HHV-8 assoziierte Malignome sind der multizentrische Morbus Castleman (MCD), primäre Effusionslymphome, intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphome, Angiosarkome, und inflammatorische myofibroblastische Tumore [46].

Dennoch führt nicht jede HHV-8 Infektion zwangsläufig zur Manifestation einer HHV-8 assoziierten Erkrankung. Im Gegensatz zu MCD Patienten wurden bei Patienten mit KS häufig keine oder lediglich eine geringe HHV-8 Virämie nachgewiesen, obwohl hohe HHV-8 und/oder HIV Virämien ein Risikofaktor für das Auftreten von KS sind [47]. Immundefekte, Immunsuppression und/oder niedrige CD4 Zellzahlen begünstigen das Auftreten und die Progression von KS, dennoch werden nicht selten KS auch bei Individuen mit vergleichsweise gutem Immunstatus beobachtet [18].

Durch das gehäufte Auftreten bestimmter KS Subtypen in spezifischen Populationen wurde eine genetische Prädisposition diskutiert. Aberrationen der für Endothelrezeptoren kodierenden Gene spielen für die Suszeptibilität gegenüber HHV-8 eine Rolle [48].

#### **1.4. Virologie**

Humanes Herpes Virus 8 (HHV-8) aus der Familie der DNA-Viren wird auch als Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) bezeichnet und gehört zu den Gamma-Herpesviren [42]. HHV-8 kann neben KS, einen multizentrischen Morbus Castleman und primäre Effusionslymphome verursachen [18, 49, 50].

Die HHV-8 Prävalenz wird weltweit auf 5-20% geschätzt. HHV-8 ist in Subsahara Afrika endemisch. Männer und vor allem Männer, die Sex mit Männern haben, 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]. Selbst in Subsahara Afrika übertrifft durch die HIV-Pandemie die Inzidenz des epidemischen, HIV-assoziierten KS die des endemischen KS.

Serologisch können verschiedene Tests HHV-8-Antikörper nachweisen. 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 und Differenzialdiagnose**

*Klassische Kaposi-Sarkome* beginnen meist an den Unterschenkeln und Füßen von älteren Erwachsenen zumeist mediterraner oder südosteuropäischer Herkunft. Männer sind häufiger betroffen. Die KS Läsionen zeigen im typischen Fall eine langsame Größenzunahme und eine aufsteigende Progredienz. Eine späte Beteiligung innerer Organe ist bei einem kleineren Teil der Patienten (5-20%) möglich [11, 12, 51]. Die anderen Subtypen des KS (s. Tabelle 1) zeigen dagegen keine eindeutige Prädisposition und können früh Lymphknoten, Schleimhäute und innere Organe (besonders Gastrointestinaltrakt und Lunge) befallen [52].

Initial entwickeln sich bei allen Formen asymptomatische, lividrote Flecken oder Knoten von wenigen Millimetern bis mehreren Zentimetern Größe. Im Fall disseminierter Ausbreitung ordnen sich die Herde in Richtung der Hautspaltlinien an. Die weitaus häufigste klinische Manifestation ist die Entwicklung solitärer oder oligolokulärer Knoten. Einzelne oder wenige Tumoren können über Jahre unverändert bleiben oder sich in wenigen Wochen rasch ausbreiten und an Zahl und Größe zunehmen. Konfluierende Plaques und infiltrierend wachsende Knoten, oft von massiven Ödemen begleitet, sind die Folge. Ausgeprägte Schwellungen ganzer Extremitäten, des Skrotums oder des Gesichts aufgrund einer Lymphabflussstörung kommen vor. Typisch sind kontusiforme Einblutungen in die Tumorumgebung, die als gelb-grüne Verfärbungen auffallen. Weit fortgeschrittene Einzeltumoren können zentral nekrotisieren, exulzerieren und bluten. Aber auch ausgeprägt hyperkeratotische (verruköse) Formen, die den Gefäßcharakter der Tumoren völlig verbergen, treten betont an den unteren Extremitäten auf. Oral ist besonders die Schleimhaut des harten Gaumens betroffen. Hier entwickeln sich livide Erytheme, Plaques und Knoten mit Neigung zur Ulzeration. Weniger häufig sind auch Gingiva und Zunge befallen. Eine Beteiligung der Tonsillen zeigt sich als blaurote Größenzunahme, die unbehandelt bis zur Verlegung der Schluck- und Atemwege führen kann. Atypische Konstellationen wurden beschrieben [38, 53, 54, 55]. Selten wird auch eine Beteiligung der Konjunktiven beobachtet.

Die klinische Differenzialdiagnose typischer angiomatöser KS mit lividroten makulösen oder knotigen Effloreszenzen umfasst vor allem Gefäßtumoren aber auch die bazilläre (epitheloide) Angiomatose (siehe Tabelle 2 A). Bei überwiegend spindelzelligem Tumorinfiltrat sind die KS weniger livide und können mit diversen hautfarbenen bis bräunlichen Tumoren verwechselt werden (siehe Tabelle 2 B).

**Tabelle 2: Differenzialdiagnose des Kaposi-Sarkoms**

A) Klinisch

<b>Kutan</b>	
Solitär kutan, angiomatös (gefäßreich, rot-livide, kavernös)	Angiome, Granuloma teleangiectaticum, Hämatome, Angiokeratome, Angiosarkome
Solitär kutan, spindelzellig (hautfarben bis bräunlich)	Histiozytome, dermale melanozytäre Naevi, Lymphome, seltener: Melanome, pigmentierte Basalzellkarzinome, Acroangiodermatitis Mali
Disseminiert kutan (hautfarben, bräunlich, rot-livide)	B- und T-Zell-Lymphome, Syphilide bei Sekundärsyphilis, EBV-Infektion bazilläre Angiomatose
<b>Schleimhaut</b>	
Oral	Angiome, Einblutungen, Amalgamtätowierungen
Gastrointestinal	Hämatome, Melanome, entzündliche Erkrankungen der Mukosa, Pigmentstörungen
Pulmonal	Solide Tumoren, Pigmentstörungen, Anthrakose bei bronchialem Befall

B) Histologisch

Angiomatöse und spindelzellige Formen	Diverse benigne und maligne Gefäßtumoren: Angiome, Angiokeratome, Angiosarkome, Granuloma teleangiectaticum, entzündliches Granulationsgewebe, Acroangiodermatitis Mali, Stewart-Bluefarb-Syndrom, bazilläre Angiomatose
---------------------------------------	--

## 1.6 Histologie

Histologisch werden Patch-Stadium, Plaque-Stadium und noduläres Stadium (Tumorstadium) unterschieden. Das Patch-Stadium zeigt irregulär bizarr konfigurierte Hohlräume zwischen kollagenen Fasern in der mittleren und tiefen Dermis, angeordnet um vorbestehende Strukturen mit noch weitgehend monomorphen, teilweise beginnend spindelförmigen Endothelien, begleitet von Erythrozytenextravasaten, Siderophagen und Plasmazellen. Teilweise finden sich Projektionen kleinerer Gefäße in größere Gefäße (sog. Promontoriumszeichen). Das Plaque-Stadium zeigt prominentere vaskuläre Spalträume mit spindeligen Tumorzellen (PAS-positive Globuli in den Tumorzellen), Erythrozytenextravasaten, Siderophagen und Hämosiderinpigmentablagerungen in allen Dermisabschnitten und im subkutanen Fettgewebe. Das noduläre Stadium (Tumorstadium) zeigt vorwiegend knotige Prolifereate aus überwiegend „fischzugartig“ angeordneten, monomorphen spindeligen Tumorzellen mit pleomorphen Zellkernen (PAS-positive Globuli in den Tumorzellen) und schlitzförmige vaskuläre Spalträume zwischen den Tumorzellen mit Erythrozyten angefüllt, Erythrozytenextravasate und einen erhöhten Proliferationsindex [56]. Als seltene Sonderformen des KS werden „Lymphangioma-like“ [57], „Pyogenic granuloma-like“ [58], intravaskuläre [59] und anaplastische Formen [53] beschrieben.

Die Routine-histologische Aufarbeitung umfasst die H.E.-, PAS-, van Gieson- und Eisen-Färbung. Zusatzuntersuchungen sind der immunhistochemische Nachweis von CD31, CD34 und Podoplanin (D2-40) (Tumorendothelien) und Proliferationsindex (MiB 1/Ki-67). Wichtig ist der immunhistochemische und/oder molekularpathologische Nachweis von HHV-8 Antigen oder DNA. Die Expression von HHV-8 unterscheidet das Kaposi-Sarkom von anderen vaskulären Tumoren [60].

In den Subtypen des KS (siehe Klassifikation Tabelle 1.) sind die histomorphologischen Veränderungen an sich vergleichbar. Unterschiedlich sind jedoch z.B. die Ausprägungsgrade der Stadien, Organmanifestationen und klinischen Verläufe [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-assoziiertem KS, bei einigen afrikanischen, endemischen Kaposi-Sarkom 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. In einer retrospektiven Analyse von 248 Patienten zeigte sich bei lediglich 4% eine viszerale Beteiligung [62].

Das 5-Jahres-Überleben liegt Untersuchungen an großen Kohorten zufolge zwischen 75-92% [63, 64]. In einer retrospektiven Analyse des nationalen italienischen Sterberegisters von 946 Patienten mit klassischem KS wurde lediglich bei 12% als mutmaßliche Sterbeursache das KS angenommen, die große Mehrheit der Patienten verstarb an nicht-neoplastischen Erkrankungen (65,9%) und Zweitneoplasien (21,9%) [65]. In zahlreichen kleineren Studien wurde im Follow-up kein einziger Todesfall beobachtet [66, 67].

Aufgrund des hohen Erkrankungsalters verstarben Patienten mit *klassischem KS* meist an anderen Erkrankungen, bevor das KS ein bedrohliches Ausmaß erreicht hatte [68]. Eine Assoziation mit Zweittumoren oder malignen Systemerkrankungen ist umstritten [69, 70]. In aktuelleren Studien mit einigen hundert Patienten wurde diese jedoch wiederholt nachgewiesen. So haben Patienten mit klassischem KS zwischen 19-42% Zweitneoplasien und ein nicht unerheblicher Teil (20-25%) verstirbt daran [62, 65, 71].

Eine allgemein anerkannte Stadieneinteilung wurde wegen der sehr individuellen und durch viele andere, altersbedingte Faktoren beeinflussten Prognose bisher nicht etabliert. Ein Vorschlag hierzu, wurde von einer italienischen Arbeitsgruppe veröffentlicht, der bisher allerdings keine breite Anwendung gefunden hat [72].

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

#### **1.7.2. Prognose des iatrogenen Kaposi-Sarkoms**

Aggressive Verläufe sind bei *Kaposi-Sarkomen unter iatrogener Immunsuppression* selten, prinzipiell aber möglich. Eine spontane Tumorrückbildung kann nach Aufhebung der Immunsuppression vor allem in frühen, noch nicht aggressiven Stadien eintreten [74]. Dagegen sind progressive Tumoren (z.B. mit Tiefenwachstum) nach Absetzen der Immunsuppressiva ohne zusätzliche Behandlung des KS meistens nicht mehr spontan rückbildungsfähig. Eine allgemein anerkannte Stadieneinteilung für das iatrogene KS hat sich bisher nicht durchgesetzt, da für den klinischen Verlauf eher die Notwendigkeit und 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 eine außerordentlich variable Klinik. Neben einzelnen Knoten und Flecken, die über mehrere Jahre chronisch stationär bleiben können, finden sich rasch progrediente Verläufe mit Dissemination unter Beteiligung von Lymphknoten und inneren Organen. Der viszerale Befall betrifft in erster Linie den gesamten Gastrointestinaltrakt einschließlich Mundhöhle sowie die Lunge. Bei unbehandelten HIV-positiven Patienten kann aggressives und infiltratives Tumorwachstum binnen weniger Wochen zum Tode führen. Ein aggressives klonales Tumorwachstum konnte nachgewiesen werden [77]. Mit der Einführung der hochaktiven

antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) ging die Inzidenz und Prävalenz des epidemischen, HIV-assoziierten KS erheblich zurück und die Prognose verbesserte sich [78, 79, 80]. Neumanifestationen von KS unter einer effektiven ART sind selten, können aber selbst bei guten CD4-Helferzellzahlen 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 die Entwicklung eines KS unter einem IRIS sind vor Start der ART eine HIV-Viruslast (HIV-RNA)  $>5 \log_{10}$  Kopien/ml, der Nachweis von HHV-8 im Plasma und die ART-Einleitung ohne begleitende systemische Chemotherapie [23]. Als besondere Risiken für einen aggressiven Verlauf gelten initial niedrige CD4-Zellzahlen und begleitende Ödeme. Es kommt zu einer raschen Tumorprogression, meist mit massiver pulmonaler Beteiligung. Eine frühzeitig eingeleitete Chemotherapie kann diesen u.U. letalen Verlauf stoppen [20, 21].

Als prognostisch bedeutende Faktoren speziell für das HIV-assoziierte KS werden in den aktuellen europäischen KS Leitlinien ein Lebensalter  $\geq 50$  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 eingeschätzt [73]. Vor dem Hintergrund der Wirksamkeit einer effektiven ART und der Compliance der HIV-infizierten KS Patienten ist auch die dauerhafte Absenkung der HIV-Viruslast unter die Nachweisgrenze 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-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 Subtypen des KS gibt es eine allgemein akzeptierte Stadieneinteilung.**
- **Untersuchungen, das Staging und das Management der verschiedenen KS Subtypen sollte individualisiert auf der Basis von Symptomen, Verlauf und Befall durchgeführt werden.**

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

## 1.8. Stadieneinteilung

Aktuell gibt es keine allgemein akzeptierte KS Stadieneinteilung weder für das klassische, endemische und das iatrogene KS noch für das epidemische, HIV-assoziierte KS und das KS bei MSM ohne HIV-Infektion. Dennoch wurden bereits verschiedene Vorschläge publiziert.

### 1.8.1. Stadieneinteilung nach Mitsuyasu und Groopman

Die KS Stadieneinteilung nach Mitsuyasu und Groopman berücksichtigt die Ausbreitung und Allgemeinsymptome, jedoch nicht den Verlauf, die Aggressivität des Wachstums, Symptome wie Ödeme sowie den Immunstatus.

**Stadieneinteilung nach Mitsuyasu und Groopman** (Stadium und Klinischer Befund) [81]:

Stadium I: Umschrieben kutan (< 10 Herde oder eine anatomische Region)

Stadium II: Disseminiert kutan (> 10 Herde oder > 1 anatomische Region)

Stadium III: Ausschließlich viszeral

Stadium IV: Kutan und viszeral

Stadium IV A: Ohne Allgemeinsymptomatik

Stadium IV B: Mit Fieber u./o. Gewichtsverlust.

### 1.8.2. ACTG TIS-Stadieneinteilung des epidemischen, HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms

Die seit 1992 bestehende ACTG TIS-Stadieneinteilung (AIDS Clinical Trial Group – Tumor (T), Immunstatus (I), Symptome (S)) des epidemischen, HIV-assoziierten KS) (Tabelle 3.) sollte die traditionelle Einteilung nach reinen Ausbreitungskriterien (kutan – mukokutan generalisiert und/oder LK-Befall – viszeral – mit/ohne systemischen Symptomen) ablösen, findet aber heute selber kaum mehr Anwendung. Auch die TIS-Stadieneinteilung bedarf einer weiteren Überarbeitung, da sie die Verbesserung der Prognose unter ART und die Gefahr eines IRIS nicht berücksichtigt. Dennoch wurde gezeigt, dass die Zugehörigkeit zur Gruppe mit fortgeschrittenem T-Status mit einer höheren Mortalität assoziiert ist [82]. Der Anstieg der CD4-Zellzahl alleine hat unter ART keinen Einfluss auf die Prognose des KS [83, 84]. In der aktuellen, europäischen, 2019 publizierten, Konsensus-basierten interdisziplinären KS-Leitlinie [73] hielten die Experten in der ART-Ära die Einteilung des epidemischen KS nach T und S, aber nicht nach I, für nützlich.

**Tabelle 3. Stadieneinteilung des HIV-assoziierten epidemischen Kaposi-Sarkoms (nach ACTG \*) [83, 84, 85]**

Frühstadium	Spätstadium
wenn alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:	wenn eine einzige der folgenden Bedingungen zutrifft:
1. Tumor (T): 0	1. Tumor (T): 1
KS auf Haut und/oder Lymphknoten beschränkt; allenfalls minimale orale Beteiligung (nicht erhabene Läsionen am harten Gaumen)	Pulmonales oder gastrointestinales KS; ausgedehnter oraler Befall; Tumorbedingte Ödeme oder Ulzerationen
2. Immunstatus** (I): 0	2. Immunstatus** (I): 1
CD4-Zellen > 200/μl	CD4-Zellen < 200/μl
3. Symptome (S): 0	3. Symptome (S): 1
Keine opportunistischen Infektionen, kein Mundsoor, keine B-Symptomatik der HIV-Infektion	In der Anamnese opportunistische Infektionen, Mundsoor, malignes Lymphom oder HIV-assoziierte neurologische Erkrankungen, B-Symptomatik der HIV-Infektion (= unklares Fieber, Nachtschweiß oder Diarrhoen, die länger als zwei Wochen anhalten, Gewichtsverlust von > 10 %)
Gute Prognose*: T0S0, T1S0, T0S1	Schlechte Prognose*: T1S1

\* ACTG = AIDS Clinical Trial Group

\*\* Nach Nasti 2003 hat die CD4-Zellzahl keine prognostische Relevanz für den KS-Verlauf)

In einer antiretroviral behandelten Population von 326 Patienten mit KS wurden die folgenden Parameter identifiziert, die für die Prognose relevant sind: Das KS als einzige AIDS-definierende Diagnose sowie eine Verbesserung der CD4-Zellzahl gingen mit einer günstigen Prognose einher, während sich ein Alter über 50 und jede weitere AIDS-definierende Erkrankung ungünstig auswirkten [86]. Diese Merkmale können zusätzlich für die Therapieentscheidung bei HIV-infizierten KS Patienten herangezogen werden (z.B. ART bei günstiger und ART zusammen mit Chemotherapie bei ungünstiger Konstellation).

### 1.8.3. KS-Einteilung in Management-relevante Situationen nach der europäischen KS-Leitlinie

Die europäischen, 2019 publizierten, Konsensus-basierten interdisziplinären KS-Leitlinie [73] empfehlen 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 KS und beim iatrogenen KS sollte ein zelluläres Immunogramm zur Bestimmung des Immunstatus erfolgen.**
- **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.]**

### 2.1. Inspektion, Palpation, Gewebebiopsie und HIV-Test

Das KS besitzt eine Reihe auffälliger klinischer Merkmale wie lividrote Färbung, Anordnung in den Hautspaltlinien, gelbgrüne periläsionale Verfärbungen (Einblutungen), Ödeme, disseminierte Auftreten (häufig mit Schleimhautbeteiligung), die oft bereits eine klinische Diagnose ermöglichen. Dies gilt besonders für Patienten, bei denen eine HIV-Infektion oder sonstige Form der Immundefizienz bereits bekannt oder durch klinische Zeichen auffällig sind (z.B. Mundsoor, ulzerierender Herpes genitoanal usw.). Neben der Anamnese gehört eine gründliche, vollständige Inspektion einschließlich Mundhöhle und der Bindehäute sowie die Palpation der Lymphknoten mit Erfassung sämtlicher Läsionen, Auffälligkeiten und Symptome wie z.B. von Ödemen sowohl zur Erstuntersuchung als auch zu den Follow-ups bei allen KS-Subtypen. Stets sollte mindestens eine tiefe Spindelbiopsie zur histologischen Sicherung der (Erst-)Diagnose durchgeführt werden, spätestens vor der Einleitung einer

Therapie [87]. Bei der Erstdiagnose eines KS muss immer ein HIV-Test angeboten werden, wenn nicht bereits eine HIV-Infektion diagnostiziert wurde. Auch eine Routine-Blutuntersuchung mit Differentialblutbild und klinischer Chemie mit renalen und hepatischen Parametern wird empfohlen.

### **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 Erstuntersuchung 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.]**

## **2.2. Erweiterte Ausbreitungsdiagnostik und spezielle Untersuchungen**

Außer den genannten Untersuchungen, die in allen Leitlinien und von allen Experten befürwortet werden, erfolgen zusätzliche Untersuchungen und die weitere Ausbreitungsdiagnostik bisher individualisiert nach dem Ermessen des jeweils betreuenden Arztes. Entscheidungsgrundlagen sind der KS-Subtyp, Lokalisation und Art des Befalls, die Ausdehnung der Läsionen, Symptome und Komplikationen, der Verlauf, der Immunstatus, Komorbiditäten, Koinfektionen und das Alter (siehe Empfehlung 1.4: Prognostische Faktoren).

### **2.2.1 Blutuntersuchungen: Zelluläres Immunogramm, HHV-8 PCR, HHV-8 AK**

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, während die Untersuchung der HHV-8 Virämie nur optional durchgeführt wird. Ein serologischer KS-Tumormarker steht nicht zur Verfügung, jedoch geht der PCR-Nachweis der DNA des Herpes-Virus-Typ 8 (HHV-8) sowie der Nachweis von HHV-8 Antikörpern im Blut der Tumorentwicklung voraus [88]. Bei weitem nicht alle Patienten bei denen HHV-8 nachgewiesen wurde, entwickelten ein KS oder eine andere HHV-8 assoziierte Erkrankung. Selbst beim HIV-assoziierten KS wird in Deutschland im Gegensatz zu den europäischen Empfehlungen keine HHV-8 Virämie bestimmt, da das Ergebnis weder eine therapeutische Konsequenz hat, noch prognostisch bedeutend ist [47]. Untersuchungen von Cannon et al. [89] zeigten, dass hohe HHV-8 Antikörpertiter eventuell einen Schutz gegen die Manifestation neuer Tumore bieten. Mit dem unter ART zu beobachtenden Verschwinden der HHV-8 Viren aus dem Blut der Patienten, bilden sich auch die

Tumoren zurück [90]. HHV-8 DNA kann auch im Tumorgewebe nachgewiesen werden (z.B. immunhistochemisch). Da auch das Primary Effusion Lymphoma und das multizentrische Castleman-Syndrom HHV-8 positive Tumoren sind, ist ein Nachweis von HHV-8 DNA nicht beweisend für die Diagnose KS.

### **2.2.2 Apparative und invasive Ausbreitungsdiagnostik: Sonographie, Röntgen-Thorax, Computertomographie, Endoskopie**

Die Expertengruppe für die deutschen KS Leitlinien berichtet in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu einer bestimmten (Fach-) Arztgruppe und zur Tätigkeit im niedergelassenen Bereich oder einer Klinik über unterschiedliche Vorgehensweisen in der klinischen Praxis. Dermatologen untersuchen häufig initial bei KS Patienten sonographisch den lokoregionären Lymphknotenbefall, Internisten das Abdomen. Niedergelassene veranlassen eher einen Röntgen Thorax zum Ausschluss eines pulmonalen Befalls, während in Kliniken CTs bevorzugt werden.

Die europäischen Leitlinien empfehlen weder bei der Erstuntersuchung noch beim Follow-up sonographische Untersuchungen (Lymphknoten, Abdomen,) allerdings standardmäßig zumindestens bei der Erstuntersuchung 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. Die sonographische Erhebung des Lymphknotenstatus, die Sonographie des Abdomens und die Röntgen-Thorax-Untersuchung als wenig invasive Staging-Untersuchungen stehen dem aussagefähigeren Ganzkörper-Computertomographie, die in den europäischen KS Leitlinien für das iatrogene und das HIV-assoziierte KS bei Erstuntersuchung und im Verlauf Symptom-bezogen empfohlen wird, gegenüber.

Fallweise nützlich sind eine Endoskopie des oberen und unteren Gastrointestinaltraktes sowie eine Bronchoskopie. Die Konsensus-Guidelines der englischen 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 nicht zu einer Verschlechterung der Prognose führt [87]. Diese Einschätzung wird durch eine Studie bei jungen KS-Patienten in Frage gestellt, die bei viszeralem Befall eine deutliche Prognoseverschlechterung zeigte [91]. KS des oberen Gastrointestinaltrakt können lange Zeit asymptomatisch bleiben [92]. Aus diesem Grund sollte die Indikation zur Ösophagogastroduodenoskopie 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 auf alle Fälle dann durchgeführt werden, wenn differentialdiagnostisch andere relevante Erkrankungen wie Lungenkarzinome oder sich pulmonal manifestierende opportunistische Infektionen wie eine Pneumocystis jirovecii Pneumonie, Kryptokokkose oder Mykobakteriosen ausgeschlossen werden müssen.

Während die Indikation zur Ösophagogastroduodenoskopie und Koloskopie häufiger auch unabhängig von anderen Untersuchungen bei KS Patienten gestellt wird, erfolgt eine Bronchoskopie in der Regel erst bei pathologischen Auffälligkeiten im Röntgen/CT-Thorax.

**Tabelle 4. 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

### **Empfehlung 3.1: Therapieziel 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**

Ziel der KS Behandlung ist in der Regel nicht die Heilung, sondern das Erreichen der 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 Lokalthérapien über die Möglichkeit des Auftretens neuer Läsionen ausserhalb des Behandlungsfeldes auch während der Therapie aufgeklärt werden. Auch das zu erwartende sichtbare Ergebnis (Hyperpigmentierungen, Narben, Ödeme) sollte mit dem Patienten vor Beginn der Therapie besprochen werden.

### **Empfehlung 3.2: Therapieindikation für eine KS Behandlung**

- **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.]**

#### **3.1.2. Therapieindikation und Kriterien für die Auswahl der geeigneten Behandlung**

Gegen KS werden je nach Klinik sowohl lokale als auch systemische Therapien und experimentelle Behandlungen eingesetzt. Nicht immer ist eine sofortige spezifische KS Behandlung nach gesicherter Diagnose erforderlich. Bei ausschließlichem Befall der Haut mit einzelnen, im Verlauf stabilen, ästhetisch und funktionell nicht störenden, asymptomatischen KS vor allem ohne Zeichen von Ödemen unter regelmäßigen Verlaufskontrollen kann in Absprache mit dem Patienten auf eine Therapie verzichtet werden. Ästhetisch auffällige Läsionen können vorübergehend bis zur Therapieentscheidung mit einer individuell angepassten Camouflage abgedeckt werden. Für einzelne kutane KS stehen zahlreiche lokale Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, die von der Exzision über die Radiotherapie oder intraläsionale Injektionen von Chemotherapeutika bis hin zu topischen Therapien mit verschiedenen Externa reichen (s. Kap. 3.2 Kap. 3.3).

Die Immunsuppression bei iatrogen Immunsupprimierten mit KS sollte möglichst modifiziert oder abgesetzt werden. Bei bisher ART-naiven oder unbehandelten HIV-Infizierten mit epidemischen, HIV-assoziierten KS sollte umgehend eine ART eingeleitet werden. In der Regel beobachten die meisten Experten bei HIV-infizierten Patienten mit asymptomatischen KS deren Verlauf nach ART-Einleitung, bevor über die zusätzliche Gabe einer systemischen Therapie entschieden wird. Einige Experten starten bei hohem IRIS-Risiko (s. Kap. 1.7.4) gleichzeitig mit der ART eine systemische Chemotherapie, wenn keine zusätzlichen Kontraindikationen bestehen.

Bei Schleimhautläsionen, Lymphknotenbeteiligung und viszeralem Befall sollte unabhängig vom KS Typ eine systemische Behandlung durchgeführt werden (s. Kap. 3.4). Ebenso stellen rasch progrediente

Verläufe, disseminierter oder ausgedehnter Befall, infiltratives, exulzierendes Wachstum und Komplikationen wie ausgeprägte Lymphödeme eine Indikation für eine systemische Behandlung dar. Bei geringer Ausprägung des Schleimhautbefalls kann bei Menschen mit HIV-Infektion auch das Ansprechen auf die ART abgewartet werden. Bei einzelnen asymptomatischen Schleimhautläsionen oder gastrointestinalen Herden kann mit dem Einsatz einer systemischen Therapie unter begleitenden Verlaufskontrollen abgewartet werden.

Bei KS-assoziierten Lymphödemem ist die frühzeitige Kompressionstherapie, begleitende Lymphdrainage und Physiotherapie zur Vermeidung weiterer Komplikationen dringend erforderlich [93, 94]. Aufgrund der Pathophysiologie des KS ist von keinem Metastasierungsrisiko durch diese physikalischen Maßnahmen auszugehen.

Lokale und systemische Behandlungen können auch kombiniert eingesetzt werden. Z. B bei ästhetisch und funktionell beeinträchtigenden KS Läsionen, die nur langsam auf eine systemische Therapie ansprechen, können zusätzliche lokale Behandlungen die Rückbildung beschleunigen oder eine Exzision durchgeführt werden.

Nach fast allen KS-Behandlungen bleiben postinflammatorische Hyperpigmentierungen und Hämosiderinablagerungen zurück, die auf eine Fortführung oder weitere Intensivierung der KS-Therapie nicht ansprechen, da das verursachende KS in den Läsionen nach einer effektiven Behandlung in diesen Fällen bereits abgeheilt ist. Hierüber sollten die Patienten schon vor der Therapieeinleitung aufgeklärt werden. Bevor unnötig therapiert wird, kann durch eine Probebiopsie und Verlaufskontrollen, ggf. abhängig vom Befall einschließlich Restaging, ausgeschlossen werden, ob noch aktive, progrediente KS vorhanden sind.

Ein allgemein anerkanntes „Standardtherapieschema“ zur Behandlung des KS steht bisher nicht zur Verfügung.

Für die Therapieindikation und Auswahl der Behandlung von KS sollten folgende Prognosefaktoren berücksichtigt werden:

- KS-Subtyp:
  - klassisch, endemisch, iatrogen, HIV-assoziiert, IRIS-assoziiert, KS bei MSM ohne HIV-Infektion
- Ausbreitung:
  - Hautläsionen, Schleimhautbeteiligung, Lymphknotenbefall, viszeraler Befall
  - Lokal, disseminiert
- Wachstum:
  - Infiltrierend, exulzierend, ausgedehnt, nodulär, hyperkeratotisch
  - Umschrieben, ausgedehnt; lokal, disseminiert
- Symptome:
  - Ödeme, Blutung, ästhetische und funktionelle Beeinträchtigungen
- Verlauf:
  - stabil, langsam wachsend oder rasch progredient
  - vereinzelte oder zahlreiche neue Läsionen

Aufgrund einer bisher noch ausstehenden allgemein anerkannten KS Klassifikation vereinfachen die europäischen Leitlinien das KS-Management auf drei klinische Situationen: Lokal nicht aggressive KS, lokal aggressive KS oder disseminierte KS. Während bei lokal nicht aggressiven KS Abwarten und Beobachten sowie therapeutische Zurückhaltung in Absprache mit dem Patienten vertretbar sind, sollte bei lokal aggressiven KS zeitnah eine lokale und/oder systemische Behandlung erfolgen. Bei disseminierten KS sollte eher eine systemische Therapie durchgeführt werden.

### **3.1.3. Allgemeine Behandlungsempfehlungen für die unterschiedlichen KS Typen**

Für das *klassische KS* mit einzelnen Tumoren an den Beinen sind meist lokale Maßnahmen wie Bestrahlungstherapien ausreichend. Die gilt auch für das *KS bei HIV-negativen MSM*, bei dem fast immer nur ein Befall der Haut und nur selten eine LK-Befall besteht. Ausgedehnte Fälle mit massiven Ödemen oder viszeraler Beteiligung erfordern eine systemische Therapie mit liposomalen Anthrazyklinen, Interferonen oder Paclitaxel (s.u. Kap. 3.4).

Das *mit iatrogener Immunsuppression assoziierte KS*, kann sich in den Fällen, in denen die Immunsuppression deutlich vermindert oder abgesetzt werden kann, vollständig zurückbilden. Bei Organtransplantatempfängern, bei denen sich die Absetzung der Immunsuppression in der Regel verbietet, können die Tumoren ebenfalls bestrahlt werden. In einigen Fällen reicht eine vorsichtige Dosisreduktion der Immunsuppressiva zur Induktion einer Tumorregression aus [95, 96]. Auch ein Umsetzen der immunsuppressiven Therapie auf das antiproliferativ wirksame Sirolimus (Rapamycin) führte in einigen Fällen zur Rückbildung des KS bei organtransplantierten Patienten [97]. Für den Einsatz von Chemotherapeutika gibt es bei dieser Patientengruppe keine kontrollierten Studien. Auch der erfolgreiche Einsatz niedrigdosierter Interferone wird nur in Kasuistiken berichtet.

Bei HIV-infizierten Patienten, die bei der Diagnose eines KS noch nicht unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie stehen, sollte diese umgehend entsprechend der aktuellen Leitlinien eingeleitet werden [98]. Tritt das KS unter einer antiretroviralen Therapie (ART) auf, ist diese auf ihre Effektivität zu überprüfen. Zeigt sich eine nachlassende Wirksamkeit (Nachweis oder Anstieg der HIV-Viruslast, Resistenzentwicklung, Abnahme der CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten) muss die Therapie umgestellt oder intensiviert werden. Zuvor sollten auch die Compliance des Patienten bezüglich der Einnahmевorschriften der einzelnen Präparate und Arzneimittelinteraktionen überprüft werden.

Eine effektive antiretrovirale Kombinationstherapie (Verminderung der HIViruslast im Serum unter die Nachweisgrenze, Wiederanstieg der absoluten CD4-Zellzahl/ $\mu$ l) ist bei etwa einem Drittel der Patienten in der Lage, das Kaposi-Sarkom zu stabilisieren und bei einem weiteren Drittel ganz zur Abheilung zu bringen. Auch die HHV-8 Viruslast im Blut geht unter ART stark zurück [90, 99] und trägt zur Tumorregression bei. Das Behandlungskonzept des *HIV-assoziierten KS* besteht daher aus folgenden Komponenten:

1. Immer: Einstellung des Patienten auf eine effektive ART
2. *Im Frühstadium* (nach ACTG, s. Tabelle 3):
  - ART und Beobachtung des Tumorverlaufs: Bei Stabilisierung/einsetzender Remission: Keine weitere Therapie. Gegebenenfalls lokalthérapeutische Maßnahmen.
  - Bei einsetzender Progredienz (\*Kriterien s.u.) und guter Immunitätslage (CD4<sup>+</sup>-Zellen  $\geq$ 200/ $\mu$ l) systemische Interferontherapie oder Chemotherapie mit liposomalen

Anthrazyklinen; bei CD4+-Zellen <200 / $\mu$ l: Chemotherapie mit liposomalen Anthrazyklinen.

3. Im Spätstadium (nach ACTG, Tabelle 3): ART in Kombination mit liposomalen Anthrazyklinen bei Therapieversagen Paclitaxel.

\*Kriterien für KS Progredienz: Kommt es trotz effektiver ART zu einer Progredienz des KS, gelten im Detail folgende Indikationen für eine zusätzliche systemische Therapie:

- Rasches Wachstum multipler Tumoren
- Infiltratives oder exulzierendes Wachstum
- Starke Beeinträchtigung durch den Tumor (Gesichtsbefall, Entstellung, massive Ödeme usw.) und Schleimhautbeteiligung
- Systemische Beteiligung mit klinischer Relevanz
- Therapiewunsch des Patienten

Da die weitaus meisten HIV-positiven KS-Patienten von der ART deutlich profitieren, sind die eher seltenen Fälle der IRIS-assoziierten Exazerbation des KS kein Argument gegen eine ART bei bereits bestehendem KS. Es ist jedoch sinnvoll, die Patienten besonders in den ersten Therapiemonaten sorgfältig zu beobachten, um vor allem exazerbierende pulmonale KS rechtzeitig behandeln zu können. Bei einer kleinen Gruppe von HIV-Infizierten mit KS zeigen sich die Tumoren – unbeeinflusst von einer mehr oder weniger lang bestehenden antiretroviralen Therapie – progredient.

### **Empfehlung 3.3: Therapieindikation für eine lokale KS Behandlung (siehe Abbildung 1.)**

- 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 mit sich meist sehr langsam an den Beinen entwickelnden Tumoren und das HIV-assoziierte KS in klinischen Studien untersucht. Sie können gegenüber Systemtherapien Vorteile haben, denn sie

1. sind nebewirkungsärmer durchführbar,
2. haben weniger unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (z.B. antiretrovirale Medikamente, Immunsuppressiva).

Prinzipieller Nachteil der Lokalthherapie ist der fehlende Einfluss der Behandlung auf Tumoren außerhalb des behandelten Areals. Diese können ungehindert neu entstehen oder weiterwachsen. Patienten mit lokal therapiertem KS bedürfen daher einer regelmäßigen klinischen und apparativen Nachsorge.

In dieser Leitlinie werden überwiegend die Lokalthérapien für die häufigsten Formen, das *HIV-assoziierte* und das *klassische KS*, besprochen. Besonderheiten, soweit Therapie-relevant, beim afrikanischen, beim KS immunsupprimierter Patienten, und beim KS HIV-negativer MSM werden in den anschließenden Kapiteln diskutiert.

Das HIV-assoziierte KS beginnt zwar wie das klassische KS in vielen Fällen mit ersten Läsionen an den Füßen oder Beinen, es können sich aber grundsätzlich an jeder anderen Körperstelle inklusive der hautnahen Schleimhäute (oral, anogenital) die ersten lividen Flecken oder Knoten zeigen. 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 aus Sicht der Patienten meistens möglichst rasch beseitigt werden. Dies gilt auch, wenn eine zugrundeliegende HIV-Infektion gerade erst entdeckt und eine ART erst vor kurzem eingeleitet oder optimiert wurde. Auch in solchen Fällen kann durch eine sofortige Lokalthherapie der für Andere sichtbaren Läsionen [100] der Leidensdruck der Patienten verringert werden. Die Auswahl der Therapiemethoden richtet sich nach Größe, Morphologie und Lokalisation der Tumoren (s. Tabelle 6.).

In einer systematischen Review-Arbeit beschreiben Régnier-Rosencher et al. 2013 [101] die Publikationen zur Lokalthherapie des *klassischen KS*. Sie attestieren sämtlichen Untersuchungen eine schlechte Studienqualität und strukturelle Mängel. Wichtige Ergebnisse zum klassischen KS sind die festgestellten Ansprechraten auf die verschiedenen Therapiearten. Folgende Ansprechraten wurden in der aufgearbeiteten Literatur gefunden:

- Partielle Remissionen (50% oder mehr):
  - Intraläsionales Vincristin: 62%
  - Intraläsionales Interferon alpha 2: 50-90%
  - Imiquimod Creme: 56%
  - Nikotin Pflaster: 25%
- Komplette Remissionen:
  - Strahlentherapie: 60-93%

### **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. Da die Tumoren entlang der Gefäßlogen oft weiter in die Umgebung reichen als es klinisch sichtbar ist und lokale Traumatisierungen zu neuen Tumoren führen können, ist postoperativ mit Rezidiven in loco zu rechnen [102, 103, 104].

### **3.2.2 Lokale Chemotherapie und Elektrochemotherapie**

Die lokale Chemo- und Immuntherapie hat gegenüber systemischen Anwendungen den Vorteil geringerer bis fehlender systemischer Nebenwirkungen [105]. Im Tumor können hohe, direkt antiproliferativ wirksame Wirkstoffkonzentrationen von Interferonen und Chemotherapeutika (z.B. Vincaalkaloide, Bleomycin) erzielt werden. In Tumoren der Mundschleimhaut wird neben intrafokalem Vinblastin auch 3% Nodiumtetradecylsulfat (mit vergleichbaren Erfolgsraten) injiziert [106]. Mit der Einführung der Elektrochemotherapie (ECT) konnte die lokale Effektivität von Chemotherapie deutlich erhöht werden. Die Konzentrationen der Chemotherapeutika (bei der Elektrochemotherapie des KS vor allem Bleomycin) werden intratumoral um ein Vielfaches erhöht [107], während die applizierten Dosen insgesamt sehr niedrig gehalten werden können [108]. Die ECT-Behandlung von 23 Patienten mit KS mittels 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 eine andere italienische Arbeitsgruppe konnte diese Ergebnisse bei der Behandlung von KS mittels Elektrochemotherapie bestätigen. So zeigte sich bei Di Monta et al. [110] bei 14 von 19 (73%) behandelten Patienten eine komplette Remission, die über das gesamte Follow-up (16 Monate) anhielt. Die Elektrochemotherapie scheint speziell auf die Kinetik des bei KS frei zirkulierenden HHV-8 einen deutlich reduzierenden Einfluss zu haben, der dann mit Remissionen der Läsionen einhergeht [111].

**Tabelle 5. Lokale Chemo- und Immuntherapie**

(wegen z.T. kleiner Fallzahlen und anderer Schwächen der Studien keine Effizienz-Bewertung!)

Substanz	Pat. (n)	Dosis	Lokalisation, KS-Typ	Erfolgsrate	Literatur
<b>Alitretinoin 0,1% Gel</b>	115	2xtägl. für 2 Wo. dann 4x tägl. über 12 W	Haut, HIV+ KS & Klass. KS	CR*:3% PR**:24%	[112, 113]
<b>Bevacizu- mab</b>	14	5mg/cm <sup>2</sup> , alle 2 Wochen intralesional insgesamt 3x	Intraoral, pharyngeal, laryngeal; HIV+KS	CR: 28,5% PR: 14,25% SD#: 42,75% PD##: 14,25%	[114]
<b>Bleomycin (Elektro- chemo- therapie)</b>	23	1-3 ECT Behand- lungen/Pat. Bleomycin i.v. (15 mg/m <sup>2</sup> ), Elektropulse 8-28 Min. nach Infusion	Haut (meist Beine); 19x klass. KS 2013), 3x KS bei Immundef. 1x HIV+KS	CR: 65% PR: 87%	[109]
<b>Bleomycin (Elektro- chemo- therapie)</b>	19	1-3 ECT Behand- lungen/Pat. Bleomycin i.v. (15000 IU/m <sup>2</sup> ), Elektropulse 8-28 Min. nach Infusion	19x klass. KS	CR: 73,6% PR: 100%	[110]
<b>Imiquimod 5%Creme</b>	17	3x/Woche, 24 St. unter Okklusion	Haut, nur Unterschenkel, Klass. KS	CR: 12% PR:35%	[101, 115]
<b>Imiquimod 5% Creme vs. Kryotherapie</b>	26 vs 24 KS bei 8Pat	Imiq. 3x /Woche Kryo. alle 3 Wochen	Haut, klass. KS	Nach 12 Wochen keine Unterschiede bzgl. der Re- missionsraten	[116]
<b>INF -2 alfa</b>	10	3 Mio. I.E; 5/7 Tage je Woche	Haut, klass. KS	CR: 20% PR: 70%	[117]

<b>Nikotin-pflaster</b>	27	Jeden 2 Tag ein Patch über 15 Wochen	Haut, Klass. KS	CR: 4-8% PR: 8-21%	[118]
<b>Silbernitrat-Stifte (Kauterisation)</b>	11	Im Mittel 2,1 (1-4) Behandlungen	Haut, noduläre klassische KS der Unterschenkel	CR/PR: 91%:	[119]
<b>Sodiumtetracyclidsulfat 3%</b>	8	0.2 mg/cm <sup>2</sup>	Orale Schleimhaut, HIV+KS	Tumorverkleinerung 0,61	[106]
<b>Vinblastin</b>	10	0,2mg/mL	Orale Schleimhaut, HIV+KS	25-50% Remission: 4 50-75% Rem.: 2 75-100% Rem: 4	[120]
<b>Vinblastin</b>	18	0.1 mg/mL 1-3 Injektionen	Haut HIV+KS	Ansprechrate 100%: 40% bei 1x, 31% bei 2x 29% bei 3xGabe	[121]
<b>Vinblastin</b>	8	0,2 mg/cm <sup>2</sup>	Orale Schleimhaut , HIV+KS	Tumorverkleinerung 0,68	[106]
<b>Vincristin</b>	151	0,03-0,08 µg/pro KS-Knoten von 0,3 bis 0,8 cm Durchmesser	Haut, Klass. KS	CR: 76% PR 18.5%	[122]

Abkürzungsverzeichnis:

CR\*: Complete Remission; PR\*\*: Partial Remission; SD#: Stable Disease; PD##: Progressive Disease

### **3.2.3. Lokale Immuntherapie**

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

### **3.2.4 Kryotherapie**

Da sich KS der Haut im Initialstadium vor allem in der oberen Dermis ausbilden (meist makulöse bis flachknotige KS), sind sie der Kryotherapie (Spray- und Kontaktverfahren) gut zugänglich. Besonders für kleine, flache KS im Fleck- und frühen Tumorstadium ( $\leq 0,5$ cm Durchmesser) ist die Kryotherapie eine einfache und wiederholt durchführbare Behandlung, die den Patienten nicht belastet [100, 125]. Im Kontaktverfahren (mit Watteträgern) kann sie auch an schwierigen Lokalisationen wie Augenlidern und Nasenspitze eingesetzt werden. Beim offenen Sprühverfahren wird das sichtbare KS inklusive einem 2-3 mm breiten Rand unverändert aussehender Haut jeweils für 2x 10-15 Sekunden (je nach Dicke des Befundes) schockgefroren. Zwischen den beiden Applikationen ist auf eine ausreichende Wiederauftauzeit des Gewebes zu achten. Die Kryotherapie wird limitiert durch die Größe und v.a. durch die Tiefenausdehnung der Tumoren. Werden flächige Läsionen  $>1$ cm Durchmesser oder ausgeprägt knotige KS behandelt sind längere Applikationszeiten erforderlich. Es entstehen leicht schmerzhaft Ulzerationen, die erst nach 3-4 Wochen narbig abheilen. Ultraschallkontrollierte Tumordickenmessungen und die Kontrolle der Gefrierzonentemperaturen mittels Thermosonden, wie sie bei der Kryotherapie solider Hauttumoren eingesetzt werden, sind bei der Behandlung kutaner KS meist nicht erforderlich, können aber bei dickeren Tumoren sinnvoll sein. 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. Bestehen bei blande behandelten Läsionen nach 14 Tagen noch livide Restläsionen können diese erneut kryotherapiert 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 Hautirritationen mit kräftigen

erythematösen, teils erosiven bis ulzerierenden 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 antiretrovirale Systemtherapie ansprachen, zeigten kein Ansprechen auf diese zusätzlichen Injektionen.

Neu ist die Anwendung hochfrequenten Ultraschalls zur Therapie kutaner Tumoren, auch des KS [127]. Dieses Verfahren befindet sich jedoch 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 (abdeckende/dekorative Kosmetik) kann in jeder Phase des kutanen KS angewandt werden. Auffallende lividrote KS des Gesichts werden mit einer im Handel befindlichen, wasserfesten Schminke (Covermark) nach den Vorschriften des Herstellers überschminkt. Dabei werden kräftig livide Tumoren (v.a. im Fleckstadium) zunächst mit einer weißen, neutralisierenden Schminke abgedeckt und dann mit einer an den Hautfarbton des Patienten angepassten Schminke überschminkt. In einem dritten Arbeitsgang wird die Schminke mit einem speziellen Puder fixiert und wasserfest gemacht. Sie hält so mehrere Tage [100].

Mit Ödemen einhergehende KS besonders der unteren Extremität profitieren oft erheblich von einer Kompressionstherapie. Die Beine schwellen durch das Tragen von Kompressionsverbänden oder angepassten Kompressionsstrümpfen (Kompressionsklasse II) deutlich ab. Das Schweregefühl der Beine und Gehbeschwerden werden verbessert. Die Läsionen flachen ab und werden deutlich weniger sichtbar. Als Begleitbehandlung kann die Kompression erheblich zur Linderung der Beschwerden der Patienten beitragen. Zusätzlich sind regelmäßige Lymphdrainagen und Physiotherapie empfehlenswert.

Kleinflächig $\leq 1\text{cm}^2$ (makulös, nodulär):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kryotherapie [100, 125]</li> <li>• In Einzelfällen Exzision</li> <li>• Vincristin intraläsional [100, 105]</li> <li>• Vinblastin intraläsional [106, 120, 129]</li> <li>• Interferone intraläsional [117]</li> <li>• Alitretinoin Gel, 0,1%-Retinsäure [112, 126, 133]</li> </ul>
Mittelgroß 1-4 cm Durchmesser (makulös, nodulär):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vincaalkaloide intraläsional [100, Newman 1988]</li> <li>• Elektrochemotherapie [109, 110, 130]</li> <li>• Schnelle Elektronen, Photonenbestrahlung [100, 131, 132]</li> </ul>
Großflächig $> 4$ cm Durchmesser (knotig, infiltrierend, oral):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schnelle Elektronen, Photonenbestrahlung [134, 135]</li> <li>• am Unterschenkel: zusätzlich Kompressions-Behandlung</li> </ul>
Alle überwiegend makulösen Kaposi-Sarkome:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Camouflage [100, 136]</li> </ul>
Intraoral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vinblastin intraläsional, 3% Natriumtetradecylsulfat intraläsional [106]</li> <li>• Photonenbestrahlung [137]</li> </ul>
KS an den Extremitäten (v.a. mit ausgeprägten Lymphödemem)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kompressionstherapie, Lymphdrainage [93, 94]</li> </ul>

Tabelle 6.: Lokale Therapiemöglichkeiten des Kaposi-Sarkoms: Methoden in Abhängigkeit von der Tumorgröße und der Morphologie (makulös/ödematös/infiltrierend bis knotig/ulzerierend)

### 3.2.6 Besonderheiten der Lokalthherapie des Kaposi-Sarkoms bei immunsupprimierten Patienten (iatrogenes KS)

Iatrogen immunsupprimierte oder organtransplantierte Patienten entwickeln kutane und systemische KS im Mittel 2 Jahre nach Beginn der Immunsuppression [138]. Bei häufiger und großflächiger Haut- und Schleimhautbeteiligung sowie Mitbeteiligung des lymphatischen Systems und viszeraler Organe spielt die Lokalthherapie in diese KS-Gruppe nur eine untergeordnete Rolle. Das Absetzen der Immuntherapie, unter Umständen unter Inkaufnahme des Verlustes des Spenderorgans steht hier ganz im Vordergrund (s.a. Kap. 3.4.4).

### **3.2.7 Besonderheiten der Lokalthherapie des Kaposi-Sarkoms bei Besonderheiten der Lokalthherapie des Kaposi-Sarkoms bei afrikanischen Patienten (Afrikanisches KS)**

Beim afrikanischen KS sind im Vergleich zum KS bei HIV-Infizierten, zum klassischen KS und zum KS bei iatrogen Immunsupprimierten eher Kinder und Jugendliche betroffen. Es werden teils langsam progrediente (wie das klassische KS), aber auch rasch progressive Formen mit invasiv wachsenden exophytischen Tumoren sowie überwiegend lymphatische Verlaufsformen beschrieben. Für die oben besprochenen Lokalthapien kommen lediglich die langsam progredienten Verlaufsformen in Frage.

### **3.2.8 Besonderheiten der Lokalthherapie des Kaposi-Sarkoms bei HIV-negativen MSM**

Die Lokalthherapie des KS bei HIV-negativen MSM orientiert sich an der des klassischen KS, da auch hier überwiegend nur ein reiner Hautbefall besteht. Der häufige Befall der Genitalregion sollte bei der Auswahl der Lokalthherapie berücksichtigt werden.

## **3.3 Strahlentherapie**

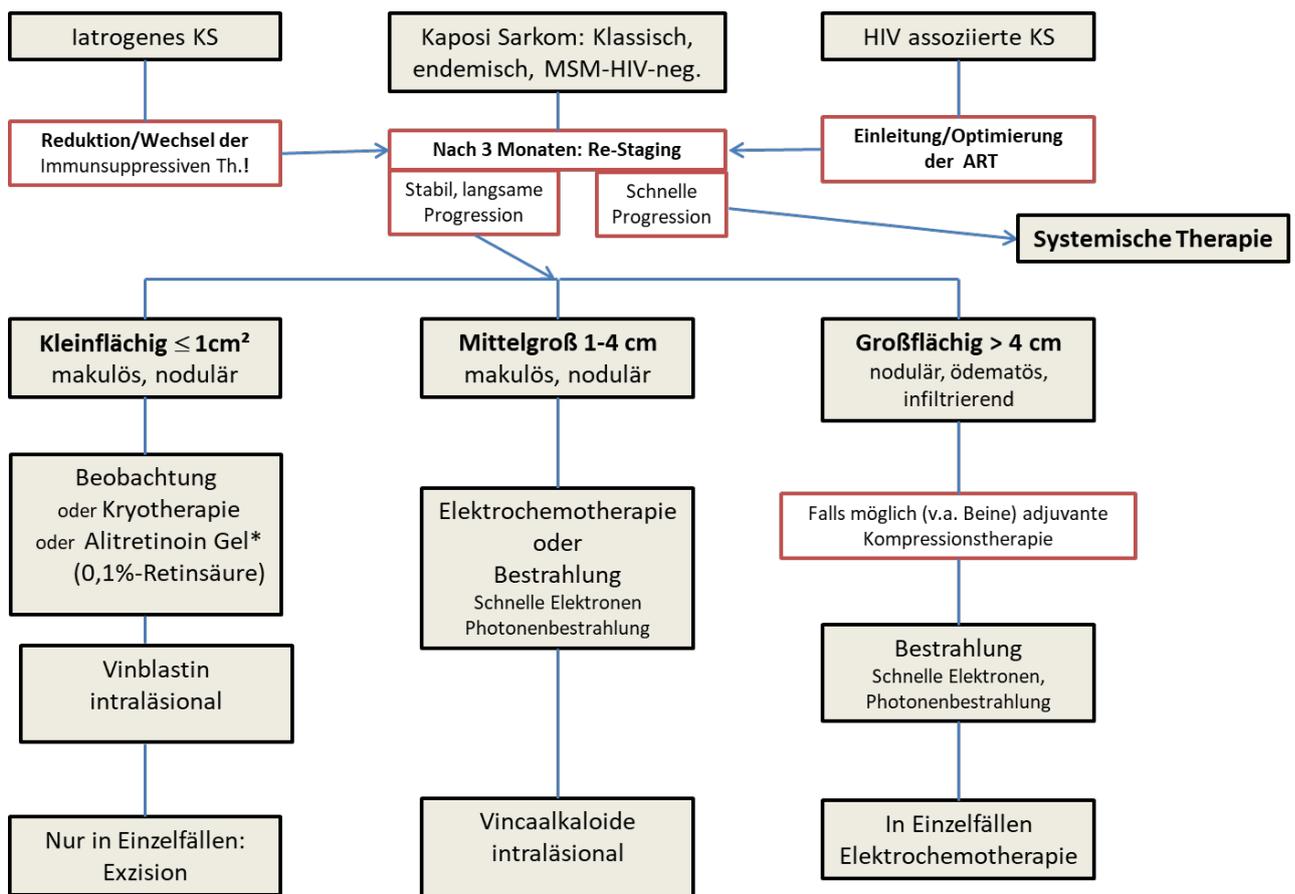
Aufgrund der hohen Strahlenempfindlichkeit des KS gehört die Strahlentherapie zu den lokal effektivsten Behandlungen bei allen KS-Subtypen. Es werden lokale Kontrollraten von 80-90% erreicht [75, 132]. Die Regressionsrate liegt beim klassischen und beim KS mit iatrogener Immunsuppression bei 80-90% [139]. 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.

Oberflächliche makulöse und plaqueförmige KS können mit Orthovolttechnik (Röntgenweichstrahlen) in Einzeldosen von 4-5 Gy, Gesamtdosis 20-30 Gy fraktioniert 3x/Woche [100, 131, 134, 140, 141] bestrahlt werden. Die früher üblichen Techniken der Röntgentherapie („Dermopantherapie“) sind durch heute breit verfügbare moderne Bestrahlungstechniken mit schnellen Elektronen, Photonen oder durch oberflächliche Brachytherapietechniken weitgehend abgelöst worden [142, 143, 144, 145].

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].

Bei der Definition des Zielvolumens 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 beachtet wird (etwa 5mm). 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 Baszellkarzinomen (Bestrahlungsspätfolgen nach 2-3 Jahrzehnten) stellt ein seltenes Risiko dar, das jedoch bei jungen Patienten bedacht werden sollte.

Abbildung 1. Algorithmus zur Lokalthherapie des histologisch gesicherten kutanen Kaposi-Sarkoms: Methoden in Abhängigkeit von der Tumorgröße und der Morphologie



### Empfehlung 3.4: Therapieindikation für eine systemische KS Behandlung

- 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 Neuaufreten 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]. Lokale Maßnahmen und Bestrahlung stehen im Vordergrund. Die bei ausgedehnten Befunden eingesetzten Therapieschemata mit Interferonen, liposomalen Anthrazyklinen, Taxanen oder auch Gemcitabine [148] entsprechen der Behandlung des epidemischen, HIV-assoziierten KS (s.u.). Randomisierte, kontrollierte, prospektive Therapiestudien liegen wegen der Seltenheit des Tumors nicht vor [149].

Beim *HIV-assoziierten KS* ist zu beachten, dass vor allem bei ausgeprägtem Immundefekt eine Chemotherapie-bedingte Knochenmarksuppression problematisch sein kann. Die Indikation zur Einleitung von Prophylaxen gegen opportunistische Infektionen, wie die Gabe von Cotrimoxazol, sollte

großzügig gestellt werden. Allerdings scheinen zumindest die Therapiekonzepte mit liposomalen Anthrazyklinen (im Gegensatz zum aggressiven ABV-Schema) das Risiko opportunistischer Infektionen nicht wesentlich zu erhöhen. Alle Therapien sind im Falle eines HIV-assoziierten KS immer mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie 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 antiretroviralen Kombinationstherapie als Erstlinientherapie des fortgeschrittenen KS bei HIV-Infizierten eingestuft. Vor allem pegyliertes Doxorubicin ist in der Regel besser verträglich, insbesondere weniger myelotoxisch als das früher verwendete ABV-Schema (Adriamycin, Bleomycin und Vincristin), das deshalb heute für die KS-Ersttherapie nicht mehr zum Einsatz kommen sollte [150].

Durch pegyliertes liposomales Doxorubicin in einer Dosis von 20 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KO) i.v. alle 2-3 Wochen kann eine partielle Remission bei bis zu 60-80 % der behandelten Patienten erzielt werden [151, 152, 153]. Nach 50 Monaten Nachbeobachtung lag die Rückfallquote bei 13% [154]. Die Infusionen alle 2-3 Wochen sind ambulant durchführbar und in der Regel gut verträglich. Eine antiemetische Therapie ist nicht erforderlich. 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 Erythrodysesthesie“ (Hand-Fuß-Syndrom), die sich an Händen und Füßen als schmerzhaft 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 (Tumoren ins Hautniveau abgeflacht, Farbwechsel von livide nach bräunlich und heller). 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 allerdings 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, 157, 158]. Liposomales Daunorubicin (DaunoXome<sup>®</sup>) wird in einer Dosis von 40 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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. Die Wirkung besteht in einer Störung der strukturellen Reorganisation der intrazellulären Mikrotubuli. Dies führt zu Mitose-Störungen und zur Apoptose der Zelle. Von der Paclitaxel-Therapie profitieren auch Patienten, die unter einer vorausgegangenen Chemotherapie progredient waren [160] und Patienten mit einem disseminierten klassischen KS [162].

Paclitaxel sollte deshalb als Zweitlinientherapie eingesetzt werden, wenn das KS unter Anthrazyklintherapie progredient ist. Allerdings sind Interaktionen zu beachten, die Plasmakonzentrationen 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 7: Therapieempfehlung zur systemischen Behandlung des Kaposi-Sarkoms

Therapeutikum	Dosierung	Voraussetzung	Remissionsrate	Nebenwirkungen	Evidenz-Level
(Pegyliertes) liposomales Doxorubicin [152, 154, 161, 171, 172]	20 mg/m <sup>2</sup> i.v. in zweiwöchigen Intervallen	T1, I1, S0-1*	60-80%	Neutropenie, Anämie, selten: Hitzegefühl, Atemnot, Rückenschmerzen, palmoplantare Erythrodysesthesie	A I
Liposomales Daunorubicin [157]	40 mg/m <sup>2</sup> i.v. in zweiwöchigen Intervallen	T1, I1, S0-1*	≈60 %	Neutropenie, Anämie, selten: Hitzegefühl, Atemnot, Rückenschmerzen, palmoplantare Erythrodysesthesie	A I
Paclitaxel (Taxol®) [160, 161]	100 mg/m <sup>2</sup> i.a. in zweiwöchigen Intervallen oder 135 mg/m <sup>2</sup> i.a. alle 3 Wochen	T1, I1, S0-1*	≈50-60%	Neutropenie, periphere Neuropathie, allergische Hautreaktionen; Onycholyse, selten: Hypotonie, EKG-Veränderungen, Alopezie	B II
IFN-α (2a,b)	3-6x 10 <sup>6</sup> I.E. s.c. oder i.m. 3x/Woche (Dosisescalation je nach Verträglichkeit möglich)	>200 CD4-T-Lymphozyten, T1, I0, S0-1*	40-50%	Fieber Selten: Muskelschmerzen Arthralgien, Depressive Verstimmungen	B III

(\* Erläuterung siehe Tabelle 3)

Tabelle 7 (Fortsetzung): 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 <sup>2</sup> i.v. in zweiwöchigen Intervallen	60-80%	Neutropenie, Anämie, selten: Hitzegefühl, Atemnot, Rückenschmerzen, palmoplantare Erythrodsaesthesie
Liposomales Daunorubicin	40 mg/m <sup>2</sup> i.v. in zweiwöchigen Intervallen	≈60 %	Neutropenie, Anämie, selten: Hitzegefühl, Atemnot, palmoplantare Erythrodsaesthesie
Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> i.v. in zweiwöchigen Intervallen oder 135 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen	≈50-60%	Neutropenie, periphere Neuropathie, allergische Hautreaktionen, Alopezie, selten: Hypotonie, EKG-Veränderungen
IFN-α (2a,b)	3-6 x 10 <sup>6</sup> 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. Zum Beispiel induziert eine HHV-8-Infektion eine erhöhte PD-L1-Expression in Monozyten und trägt so zur Immunevasion bei [3]. Die Relevanz von adaptiven Immunantworten für die Kontrolle latenter HHV-8-Infektionen spiegelt sich z.B. in der höheren Inzidenz von HHV-8-Infektionen und HHV-8-assoziierten Malignomen bei Patienten mit Immundefekten wider. Auf dieser Vorstellung basiert der therapeutische Ansatz zur Behandlung von KS-Patienten mit einer reversiblen Immunsuppression diese Suppression zu mildern, z. B. durch die Behandlung von HIV-Patienten mit ART, die Verringerung des Ausmaßes einer iatrogenen Immunsuppression oder der Gabe von immunmodulierenden Therapien.

#### 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  $\beta$ -FGF-Expression weitere antiproliferative Eigenschaften. Das klassische sporadische KS zeigt auf Klasse I Interferone (IFN- $\alpha$  2a, 2b; IFN- $\beta$ ) in einer Dosierung von 3-9 Mio. I.E. 3x/Woche s.c. Remissionsraten von 60-70%. Ein standardisiertes Behandlungsschema existiert derzeit nicht. Beim unter iatrogenen Immunsuppression auftretenden Kaposi-Sarkom 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- $\alpha$  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. Nach Expertenmeinung ist diese Kombination beim HIV-assoziierten KS effektiver als die alleinige Gabe von Interferonen.

Tritt trotz einer effizienten ART ein KS neu auf oder zeigt ein bestehendes KS keine Rückbildung unter ART, reichen meist niedrige IFN- $\alpha$ -Dosen zur Behandlung des KS aus. Initial werden in Kombination mit ART 3-9 Mio. IE IFN- $\alpha$  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 klare Assoziation zwischen der Wirksamkeit und Immunstatus. Bei >400 CD4-T-Lymphozyten/ $\mu$ l wurden Remissionsraten von rund 45 % beobachtet, die bei Patienten mit weniger als 200 CD4-T-Lymphozyten/ $\mu$ l im peripheren Blut auf 7% zurückgingen. Prognostisch bedeutsam sind auch die endogenen IFN- $\alpha$ -Spiegel, die im fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion erhöht sind und mit einer geringeren Ansprechrate von exogen applizierten IFN- $\alpha$  korrelieren. Interferon sollte daher nur bei KS-Patienten mit mehr als 200 CD4-Zellen/ $\mu$ l erwogen werden.

Zu berücksichtigen ist jedoch, dass nicht-pegylierte Interferone für die selbständige Anwendung durch die Patienten nicht mehr zur Verfügung stehen, da deren Herstellung seitens der Firmen eingestellt wurde.

Pegylierte Interferone (wöchentliche Gabe möglich, verträglicher als klassische Interferone) sind für das KS nicht zugelassen, die optimale Dosis ist nicht bekannt. Zur Gabe von pegyliertem IFN- $\alpha$  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.

Das IFN- $\gamma$  führt beim KS zur Tumorprogression und gilt als kontraindiziert [178].

#### 3.4.2.2 Neue Immuntherapeutische, noch nicht ausreichend evaluierbare Ansätze

Neben Interferonen wurden diverse immunmodulierende Therapien in kleinen Fallserien mit wechselndem Erfolg untersucht, darunter Lenalidomid [179] oder Bortezomib [180]. Neu sind Ansätze mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, bei denen über die Blockade bestimmter inhibitorischer Signalwege die körpereigene Immunantwort aktiviert wird. So genannte PD-1-Antikörper wie Pembrolizumab werden deshalb mittlerweile auch in prospektiven Studien an KS-Patienten evaluiert. Sie scheinen zumindest in einem Teil der Fälle Remissionen induzieren zu können, bei offensichtlich akzeptabler Toxizität [181, 182]. Immunmodulierende Therapien zur KS Behandlung sollten möglichst innerhalb von klinischen Studien eingesetzt werden.

Eine retrospektive Studie zeigte, dass PD-1 blockierende Antikörper signifikante Antitumoreffekte in einer Gruppe von Patienten mit HIV-assoziiertem KS besitzen [183]. Daraufhin wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Anti-PD-1-Antikörpern bei Patienten fortgeschrittenem HIV-assoziierten KS in einer prospektiven Studie getestet [181]. Diese Studie zeigte, dass die Anti-PD-1-Therapie zwar eine

vielversprechende Aktivität bei HHV-8-assoziierten Krebserkrankungen besitzt, jedoch eine bisher unbeschriebene HHV-8-assoziierte B-Zell-Lymphoproliferation auftrat. Die Aktivität einer Immun-Checkpoint-Blockade bei klassischem und endemischem KS wurde auf dem ESMO-Kongress 2020 berichtet [182]. Acht Patienten mit klassischem und neun mit endemischem KS erhielten alle drei Wochen über 6 Monate Pembrolizumab. Unter dieser Behandlung wurden zwei komplette und 10 partielle Remissionen beobachtet; dies entspricht einer objektiven Ansprechrate von 71 %. Die Toxizität war tolerabel und es wurde keine HHV-8-assoziierte B-Zell-Lymphoproliferationen wie zuvor bei HIV-Patienten beobachtet.

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

Bei allen antiretroviral therapienaiven HIV-Patienten mit KS steht die umgehende Einleitung einer antiretroviralen Therapie (ART) an erster Stelle, bei Vorbehandlung und Virämie die Optimierung der ART durch Umstellung oder Intensivierung nach Resistenztestung. Detaillierte Empfehlungen zur Einleitung und Umstellung der ART finden sich in den 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 mukokutanen Läsionen oder heilen sogar ganz ab. Bei 213 Patienten in frühen Stadien lag das 5-Jahres-Überleben unter alleiniger ART bei 95 % und ohne weitere Progression blieben 77 % der Patienten [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 dagegen vermieden werden: In der prospektiv, randomisierten SMART-Studie, in der die kontinuierliche ART mit CD4-Zellzahl-gesteuerten ART-Pausen verglichen wurden, war das KS während der Pausen eine der häufigsten Erkrankungen, und zwar vor allem bei Patienten mit einem KS in der Vorgeschichte [186]. Da das KS auch bei gutem Immunstatus auftreten kann, ist die frühzeitige ART auch bei noch normalen CD4-Zellen protektiv: In der ebenfalls prospektiv, randomisierten START-Studie waren KS maßgeblich für die klinischen Unterschiede zwischen sofortiger und verzögerter ART verantwortlich [187]. Der Einfluss von CD4-Zellen und ART scheint regional unterschiedlich zu sein. Im Vergleich zu Patienten mit über 700 CD4-Zellen/ $\mu$ l war das Risiko in Südafrika bei Patienten mit unter 50 CD4-Zellen/ $\mu$ l gerade einmal halbiert – in anderen Regionen sank es um mehr als 95 % [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. Obwohl im Labor und auch im Tierversuch ein direkter antiproliferativer Effekt für Protease-Inhibitoren (PI) gezeigt wurde [190, 191], blieb diese Substanzklasse in einer großen randomisierten Studie an 224 Patienten in Uganda ohne jeden klinischen Vorteil gegenüber anderen Regimen wie den nicht nukleosidalen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs)[192]. Allerdings scheint unter PI-haltigen Regimen das „orale Shedding“ von HHV-8 reduziert zu sein [193]. In einer großen Kohorte an amerikanischen Veteranen war der PI-Einsatz mit einem niedrigeren KS-Risiko assoziiert [194]. Aktuelle große Kohortenstudien zeigen keinen Vorteil von PI-haltigen ART gegenüber anderen Regimen in Bezug auf das Auftreten und den Verlauf des HIV-assoziierten KS [195, 196]. In einem

systematischen Review blieb die Datenlage zu schwach, um unterschiedliche Effekte verschiedenener antiretroviraler Therapien aufzeigen zu können [197].

Eine alleinige ART und Lokaltherapien sind nicht ausreichend bei ausgeprägtem Befall, raschem Progress oder bei Persistenz trotz ART. In folgenden Situationen ist die Indikation für eine zusätzliche systemische Therapie zu erwägen:

- Rasches Wachstum multipler Tumoren, vor allem im Rahmen eines IRIS Tumoren, die trotz suffizienter antiretroviraler Therapie auftreten oder progredient sind (zum Beispiel bei Komedikation mit Rituximab oder Immunsuppressiva)
- Infiltratives oder exulzierendes Wachstum
- Starke Beeinträchtigung durch den Tumor (Gesichtsbefall, Entstellung, massive Ödeme usw.)
- Systemische Beteiligung mit klinischer Relevanz
- Therapiewunsch des Patienten

#### **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, ist der 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). Imiquimod 5% wurde an zwei Nierentransplantationspatienten eingesetzt, wobei einer ein vollständiges Ansprechen zeigte [201].

Bei Patienten mit viszeraler Beteiligung, ausgeprägtem Lymphknotenbefall oder ausgedehnter und fortschreitender mukokutaner Beteiligung sollte eine systemische Chemotherapie erwogen werden. Zu den am häufigsten verwendeten Chemotherapeutika gehört Doxorubicin (pegyliert, liposomal).

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 Therapieansprechen und 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. Deshalb kann für das Ansprechen auf die Behandlung kein objektiver Parameter festgelegt werden, 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.

Fast immer bleibt auch nach erfolgreicher Therapie kutaner KS eine sichtbare (postinflammatorische) Hyperpigmentierung und Hämosiderinablagerung zurück, die von Patientinnen und Patienten häufig als störend empfunden werden, jedoch keine Indikation zur Fortführung oder (Wieder-) Einleitung einer spezifischen KS Behandlung darstellen, was mit den Patienten schon vor Therapieeinleitung Patienten besprochen werden sollte.

Ein Cochrane-Review bezieht sich hinsichtlich des Therapieansprechens auf die ursprüngliche Klassifizierung des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms der AIDS Clinical Trials Group, die neben der Mortalität vor allem die Parameter Zahl der kutanen Läsionen, Größe der Läsionen und das Vorhandensein von Ödemen einbezieht [169, 203]. Im Einzelnen wurden die folgenden Merkmale definiert und auch von der englischen Leitlinie übernommen [87]:

- Komplettes Ansprechen (Complete response):
  - Komplettes Verschwinden der Läsionen für mindestens 4 Wochen (Biopsie bei flachen pigmentierten Läsionen empfohlen, endoskopische Dokumentation des Ansprechens bei viszeralem Befall)
- Partial response:
  - 50% oder mehr Rückgang der Zahl der Läsionen
  - 50% oder mehr Rückgang der Größe der Läsionen bzw. Rückgang der Schichtdicke
  - Hierbei keine neuen Läsionen, mehr als 25% Größenzunahme oder Ödemzunahme
- Stable disease:
  - Jedes Ansprechen, das nicht die o.g. Dimensionen erreicht
- Progressive Disease:
  - Neue Läsionen
  - Größenzunahme, Volumen-/ Dickenzunahme vormals flacher Läsionen
  - Zunahme des assoziierten Ödems

Verschiedene weitere Klassifikations-Schemata wurden vorgeschlagen, die sich überwiegend auf das zuvor beschriebene, früh vorgeschlagene Prognose-Schema beziehen [85]. In weiteren Studien wurden subjektive Parameter zur Response-Beurteilung herangezogen (z.B. Review Committee von klinischen Experten: [204, 205]). Neben allgemein gehaltenen Lebensqualitäts-Indices wurde auch das KS-spezifische Instrument FAHI (KS functional assessment of HIV quality of life) vorgeschlagen [161].

Sekundäre Outcome-Parameter sind die Zeit bis zum Ansprechen, Nebenwirkungen, das Vorhandensein eines IRIS, die Adhärenz und die Lebensqualität.

Bei Progression und/oder neu auftretender Schleimhaut- und/oder viszeraler Beteiligung unterlaufender Behandlung sollte ein Therapiewechsel oder eine Therapieintensivierung erfolgen.

Die Therapiedauer wurde orientierend bereits in den Kap. 3.2 bis 3.4 beschrieben. Das bereits diskutierte Problem der nicht verfügbaren objektiven Parameter des Ansprechens beeinflusst daher auch die Entscheidung über die Dauer der Therapie.

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**

Nach wie vor liegen für das klassische Kaposi-Sarkom aufgrund seiner Seltenheit aber auch für das afrikanische Kaposi-Sarkom und das Kaposi-Sarkom unter iatrogener Immundefizienz keine belastbaren Daten bezüglich regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen und Auswirkung dieser auf Heilungsraten zur Verfügung. Bei langsam fortschreitender Erkrankung erscheint daher beim klassischen Kaposi-Sarkom des alten Menschen die klinische Kontrolle mittels eingehender körperlicher Untersuchung sinnvoll. Die Europäischen konsensusbasierten Leitlinien empfehlen beim klassischen KS, die normalerweise ein indolentes Verhalten aufweisen, eine Nachsorge alle 6-12 Monate, im Wesentlichen basierend auf der klinischen Untersuchung, zusätzlich einer Standard-Blutuntersuchung, incl. Vollblutbild und Eiweißelektrophorese [73].

Beim HIV-assoziierten epidemischen Kaposi-Sarkom bestimmt meist die zugrundeliegende HIV-Erkrankung mit ihren opportunistischen Infektionen und der Notwendigkeit regelmäßiger Therapiekontrollen (ART) die Nachsorgeintervalle.

Ähnlich ist dies bei Patienten mit Kaposi-Sarkom unter iatrogener Immundefizienz zu sehen, die einer regelmäßigen Kontrolle ihres immunsuppressiven Regimes bedürfen. Regelmäßige klinische Kontrollen mit eingehender Untersuchung der Haut, Schleimhaut und der peripheren Lymphknoten sowie ggf. Lymphknoten-sonographie sollten angepasst an die Dynamik der Erkrankung alle 3-6 Monate erfolgen.

Bei nicht behandlungsbedürftigem KS ohne wesentliche Krankheitsdynamik kann im ersten Jahr nach Diagnosestellung eine Nachsorge alle 3 Monate empfohlen werden. In den darauffolgenden Jahren können die Intervalle verlängert werden. Bei Verdacht auf eine disseminierte Erkrankung bzw. Organbeteiligung sollte eine Schnittbildgebung (CT, MRT) erfolgen. Liegt eine entsprechende klinische Symptomatik vor wie z. B. Hämoptysen oder nicht anders erklärbare Dyspnoe, sollten organspezifische Untersuchungen z. B. der Lunge mit CT-Thorax und ggf. Bronchoskopie erfolgen. Bei gastrointestinalen Beschwerden wird symptomorientiert weitergehende Diagnostik empfohlen (Stuhluntersuchung auf okkultes Blut, Sonographie, ggf. Endoskopie). Zudem sollten die Patienten zur regelmäßigen Selbstuntersuchung angehalten werden.

Bei schnell progredienter disseminierter Erkrankung, die einer systemischen Therapie bedarf, sollten die Untersuchungsintervalle therapiespezifisch angepasst werden.

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

Tabelle 8: Nachsorge des Kaposi-Sarkoms

Follow-up-Untersuchung	Klassisches KS	Endemisches KS	Iatrogenes KS	HIV-assoziiertes KS	KS bei MSM ohne HIV-Infektion
Inspektion/Palpation	+++	+++	+++	+++	+++
Probiopsie/Histologie	-	-	-	-	-
HIV-Serologie	-	-	-	-	+
Standardblutuntersuchung	+	++	++	+++	+
CD4-Zellzahl	-	-	+	+++	±
Quantitative HIV-RNA	-	-	-	+++	-
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

CT, Computertomographie; PET-CT, Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie; KS, Kaposi-Sarkom; US, Ultraschall; HIV, humanes Immundefizienzvirus; GI, Endoskopie; HHV-8, humanes Herpesvirus-8.

## 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. Nicht in allen Fällen beeinträchtigt das Auftreten einzelner stabiler oder langsam progredienter Kaposi- Sarkome die Lebensqualität der Betroffenen erheblich. Befinden sich jedoch die auch dem medizinischen Laien stark auffallenden blauroten Tumoren im Gesicht, am Kopf oder anderen gut sichtbaren Körperstellen, oder führen massive, von Ödemen begleitete KS der Beine zur Einschränkung der Mobilität kann ein erheblicher Leidensdruck entstehen. In solchen Fällen, aber auch wenn die Patienten befürchten, dass mit der Manifestation der Tumoren unausweichlich das Finalstadium ihrer HIV-Erkrankung eingetreten sei, ist eine psychosoziale Beratung und Betreuung erforderlich. Diese kann bereits therapiebegleitend ambulant eingeleitet werden, um die Lebensqualität der Betroffenen zu sichern. Auch durch den Kontakt mit Selbsthilfeorganisationen, die die ja meist gleichzeitig bestehende HIV-Erkrankung mit abdecken (z.B. AIDS-Hilfe) kann den Patienten zusätzlich geholfen werden. Nach der Erstbehandlung, insbesondere nach Abschluss einer Chemotherapie, ist über eine onkologische Rehabilitationsmaßnahme zu entscheiden. Hierfür sollte eine positive Prognose für den Therapieverlauf und eine ausreichende körperliche Belastbarkeit gegeben sein.

Mit den Erfolgen der antiretroviralen Kombinationstherapien kommt für viele junge HIV-Patienten, die zusätzlich an einem Kaposi-Sarkom erkrankten, eine berufliche Wiedereingliederung in Frage. Auch hierzu sind ggf. stationäre Rehabilitationsmaßnahmen in Erwägung zu ziehen. Beim Vorliegen von Lymphödemen können Patienten mit Kaposi-Sarkom von physiotherapeutischer Betreuung und Anleitungen zur Prävention von Ödemen im Alltag profitieren. Für allgemeine supportive Maßnahmen sei auf die entsprechende Leitlinie verwiesen [206]. Dies gilt ebenfalls für die palliative Medizin, für die eine Leitlinie existiert [207].

## LITERATUR

1. Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. Arch Dermatol Syph 1872; 4: 265-273.
2. Friedman-Kien AE Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. J Am Acad Dermatol 1981; 5: 468-471.
3. Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J et al. Kaposi sarcoma. Nat Rev Dis Primers 2019; 5(1): 9.
4. Mohanna S, Maco V, Bravo F, Gotuzzo E. Epidemiology and clinical characteristics of classic Kaposi's sarcoma, seroprevalence, and variants of human herpesvirus 8 in South America: a critical review of an old disease. Int. J Infect Dis 2005; 9(5): 239-50.
5. Dedicoat M, Newton R. Review of the distribution of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (HHV-8) in Africa in relation to the incidence of Kaposi's sarcoma. Br J Cancer 2003; 88(1): 1-3.
6. Chatlynne LG, Ablashi DV. Seroepidemiology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (HHV-8). Semin Cancer Biol 1999; 9(3): 175-85.
7. Grulich AE, Beral V, Swerdlow AJ. Kaposi's sarcoma in England and Wales before the AIDS epidemic. Br J Cancer 1992; 66: 1135-7.
8. Cottoni F, De Marco R, Montesu MA. Classical Kaposi's sarcoma in north-east Sardinia: an overview from 1977 to 1991. Br J Cancer. 1996; 73: 1132-3
9. Pelsler C, Dazzi C, Graubard BI et al. Risk of classic Kaposi sarcoma with residential exposure to volcanic and related soils in Sicily. Ann Epidemiol. 2009; 19: 597-601.
10. Franceschi S, Arniani S, Balzi D et al. Survival of classic Kaposi's sarcoma and risk of second cancer. Br J Cancer. 1996; 74: 1812-4.
11. Zurrida S, Bartoli C, Nolé F, et al. Classic Kaposi's sarcoma: a review of 90 cases. J Dermatol 1992; 19: 548
12. Weintraub CM, Skudowitz RB. Excision of 1,674 classic Kaposi's sarcomas. S Afr J Surg 2002; 40: 80.
13. Liu Z, Fang Q, Zuo J et al. The world-wide incidence of Kaposi's sarcoma in the HIV/AIDS era. HIV Med 2018; 19(5): 355-364.
14. Boshoff C, Weiss RA. Epidemiology and pathogenesis of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 200; 356(1408): 517-34.
15. Robey RC, Bower M. Facing up to the ongoing challenge of Kaposi's sarcoma. Curr Opin Infect Dis 2015; 28: 31-40.
16. Mendez JC, Paya CV. Kaposi's Sarcoma and Transplantation. Herpes 2000; 7(1):18-23.
17. Lebbe C, Legendre C, Frances C. Kaposi sarcoma in transplantation. Transplant Rev (Orlando). 2008; 22: 252-61
18. Hoffmann C, Sabranski M, Esser S. HIV-Associated Kaposi's Sarcoma. Oncol Res Treat 2017; 40(3): 94-98.
19. Müller M, Wandel S, Colebunders R et al.; IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2010; 10(4): 251-61.
20. Bower M, Nelson M, Young AM et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 2005; 23(22): 5224-8.

21. Leidner RS, Aboulafia DM. Recrudescence Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19(10): 635-44.
22. Dewasurendra D, Kitchen M, Gisinger M et al. Immun-Rekonstitutions-Inflammations-Syndrom (IRIS) bei einem HIV-positiven Patienten mit *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PjP) und Morbus Kaposi. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18(11): 1305-1308.
23. Letang E, Lewis JJ, Bower M et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi sarcoma: higher incidence and mortality in Africa than in the UK. *AIDS* 2013; 27: 1603–1613.
24. Royse KE, El Chaer F, Amirian ES et al. Disparities in Kaposi sarcoma incidence and survival in the United States: 2000-2013. *PLoS One* 2017; 12(8): e0182750.
25. Cancer Project Working Group for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study in EuroCoord. Changing Incidence and Risk Factors for Kaposi Sarcoma by Time Since Starting Antiretroviral Therapy: Collaborative Analysis of 21 European Cohort Studies. *Clin Infect Dis* 2016; 63(10): 1373-1379.
26. Mocroft A, Kirk O, Clumeck N et al. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994–2003: the EuroSIDA Study. *Cancer* 2004; 100: 2644-2654.
27. Potthoff A, Skaletz-Rorowski A, Brockmeyer NH. HIV und Krebs. *Onkologische Welt* 2011; 2: 60–62.
28. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S et al. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012; 54(3): 424-433.
29. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naive patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2012; 60(2): 150-157.
30. Borok M, Fiorillo S, Gudza I, et al. Evaluation of plasma human herpesvirus 8 DNA as a marker of clinical outcomes during antiretroviral therapy for AIDS-related Kaposi sarcoma in Zimbabwe. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010; 51(3): 342-349.
31. Letang E, Almeida JM, Miro JM, et al. Predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome-associated with kaposi sarcoma in mozambique: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53(5): 589-597.
32. Klingenberg RE, Esser S, Brockmeyer NH et al.; Kompetenznetz HIV/AIDS. Profile of Kaposi sarcoma patients in the competence network HIV/AIDS]. *Hautarzt*. 2018; 69(2): 143-148.
33. Palich R, Veyri M, Valantin MA, et al.; CancerVIH Study Group. Recurrence and Occurrence of Kaposi's Sarcoma in Patients Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) and on Antiretroviral Therapy, Despite Suppressed HIV Viremia. *Clin Infect Dis* 2020; 70(11): 2435-2438.
34. Yanik EL, Achenbach CJ, Gopal S et al. Changes in Clinical Context for Kaposi's Sarcoma and Non-Hodgkin Lymphoma Among People With HIV Infection in the United States. *J Clin Oncol* 2016; 34(27): 3276-83.

35. Hleyhel M, Belot A, Bouvier AM et al.; FHDH-ANRS CO4. Risk of AIDS-defining cancers among HIV-1-infected patients in France between 1992 and 2009: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1638–47.
36. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370(9581): 59-67.
37. Lodi S, Guiguet M, Costagliola D et al. Kaposi sarcoma incidence and survival among HIV-infected homosexual men after HIV seroconversion. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102:784-92.
38. Denis D, Seta V, Regnier-Rosencher E et al. A fifth subtype of Kaposi's sarcoma, classic Kaposi's sarcoma in men who have sex with men: a cohort study in Paris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(8): 1377-1384.
39. Rashidghamat E, Bunker CB, Bower M et al. Kaposi sarcoma in HIV-negative men who have sex with men. *Br J Dermatol* 2014; 171(5): 1267-8.
40. Guo LN, Nambudiri VE. Kaposi sarcoma in HIV-negative men who have sex with men: a case series of nonepidemic Kaposi sarcoma. *Clin Exp Dermatol* 2020; 45(5): 585-587.
41. Lanternier F, Lebbé C, Schartz N et al. Kaposi's sarcoma in HIV-negative men having sex with men. *AIDS* 2008; 22(10): 1163-8.
42. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 265: 1865–1869.
43. Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332(18): 1181-5.
44. Stürzl M, Blasig C, Schreier A et al. Expression of HHV-8 latency-associated T0.7 RNA in spindle cells and endothelial cells of AIDS-associated, classical and African Kaposi's sarcoma. *Int J Cancer* 1997; 72(1): 68-71.
45. Marigliò G, Koch S, Schulz TF. Kaposi sarcoma herpesvirus pathogenesis. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 2017; 372(1732).
46. Bisceglia M, Minenna E, Altobella A et al. Anaplastic Kaposi's Sarcoma of the Adrenal in an HIV-negative Patient With Literature Review. *Adv Anat Pathol* 2019; 26(2):133-149.
47. Haq IU, Dalla Pria A, Papanastasopoulos P et al. The clinical application of plasma Kaposi sarcoma herpesvirus viral load as a tumour biomarker: results from 704 patients. *HIV Med* 2016; 17: 56–61.
48. Blumenthal MJ, Schutz C, Meintjes G et al. EPHA2 sequence variants are associated with susceptibility to Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection and Kaposi's sarcoma prevalence in HIV-infected patients. *J Cancer Epidemiol* 2018; 56: 133-139.
49. Minhas V, Wood C. Epidemiology and transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Viruses* 2014; 6: 4178–4194.
50. Rewane A, Tadi P. Herpes Virus Type 8. [Updated 2020 Jul 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556023/>.
51. Koppitz M. Morbus Kaposi vor der AIDS-Ära (Monographie) Grosse Scripta 1986; 11: 11-79, Grosse Berlin.
52. Friedman-Kien AE, Saltzman BR. Clinical manifestations of classical, endemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22: 1237-1250.
53. Chapalain M, Goldman-Lévy G, Kramkimel N et al. Anaplastic Kaposi's sarcoma: 5 cases of a rare and aggressive type of Kaposi's sarcoma. *Ann Dermatol Venerol* 2018; 145: 21-28.

54. Yang J, Yin XF, Li YP et al. Case report of ocular Kaposi's sarcoma. *BMC Ophthalmol* 2017; 17: 143.
55. Sánchez-López J, Pérez-Parra S, Porriño-Bustamante ML et al. Atypical Kaposi's sarcoma in young immunocompetent patient. *An Brs Dermatol* 2017; 92 Suppl1: 24-26.
56. Requena L, Kutzner H. Kaposi Sarcoma. In: *Cutaneous Soft Tissue Tumors*. Wolters Kluwer. 1st Edition. 2015: 549-567.
57. Scott B, Griffin JR. Lymphangioma-like classic Kaposi sarcoma. *Int J Dermatol* 2017; 56(6): e141-e142.
58. McClain CM, Haws AL, Galfione SK et al. Pyogenic Granuloma-Like Kaposi's Sarcoma. *J Cutan Pathol* 2016; 43(6): 549-551.
59. Luzar B, Antony F, Ramdial PK et al. Intravascular Kaposi's sarcoma - a hitherto unrecognized phenomenon. *J Cutan Pathol* 2007; 34(11): 861-864.
60. Dictor M. Human herpesvirus 8 and Kaposi's sarcoma. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16(3): 181-187.
61. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med* 2018; 378(11): 1029-1041.
62. Brenner B, Weissmann-Brenner A, Rakowsky E et al. Classical Kaposi sarcoma: prognostic factor analysis of 248 patients. *Cancer* 2002; 95(9): 1982-1987.
63. Armstrong AW, Lam KH, Chase EP. Epidemiology of classic and AIDS-related Kaposi's sarcoma in the USA: incidence, survival, and geographical distribution from 1975 to 2005. *Epidemiol Infect* 2013; 141(1): 200-6.
64. Tas F, Sen F, Keskin S et al. Oral etoposide as first-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi's sarcoma (CKS): a single-arm trial (oral etoposide in CKS). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(6): 789-92.
65. Ascoli V, Minelli G, Kanieff M et al. Cause-specific mortality in classic Kaposi's sarcoma: a population-based study in Italy (1995-2002). *British journal of cancer* 2009; 101(7): 1085-1090.
66. Rescigno P, Di Trolio R, Buonerba C et al. Non-AIDS-related Kaposi's sarcoma: A single-institution experience. *World J Clin Oncol* 2013; 4(2): 52-7.
67. Zidan J, Robenstein W, Abzah A et al. Treatment of Kaposi's sarcoma with vinblastine in patients with disseminated dermal disease. *Isr Med Assoc J* 2001; 3(4): 251-3.
68. Lospalutti M, Mastrodonato M, Loconsole F et al. Classical Kaposi's sarcoma: a survey of 163 cases observed in Bari, South Italy. *Dermatology* 1995; 191: 104-108.
69. Piette WW. The incidence of second malignancies in subsets of Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16(4): 855-61.
70. Hjalgrim H, Frisch M, Pukkala E et al. Risk of second cancers in classical Kaposi's sarcoma. *Int J Cancer* 1997; 73: 840-843.
71. Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH et al. Classic Kaposi Sarcoma in the United States over the last two decades: a clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi Sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi Sarcoma. *Mod Pathol* 2008; 21: 572.
72. Brambilla L, Boneschi V, Taglioni M, Ferrucci S. Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. *Eur J Dermatol* 2003; 13(1): 83-6.
73. Lebbe C, Garbe C, Stratigos AJ, et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European

- consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC). *Eur J Cancer* 2019; 114: 117-127.
74. Brooks JJ. Kaposi's sarcoma - a reversible hyperplasia. *Lancet* 1986; 2(8519): 1309-11.
  75. Stein ME, Lachter J, Spencer D et al. Variants of Kaposi's sarcoma in Southern Africa. A retrospective analysis (1980–1992). *Acta Oncol* 1996; 35: 193–9.
  76. Matondo P, Zumla A. The spectrum of African Kaposi's sarcoma: is it consequential upon diverse immunological responses? *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 225-230.
  77. Rabkin CS, Bedi G, Musaba E et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma is a clonal neoplasm. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 257-260.
  78. Nguyen HQ, Magaret AS, Kitahata MM et al. Persistent Kaposi sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy: characterizing the predictors of clinical response. *AIDS* 2008; 22(8): 937-45.
  79. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1997; 11: 1731-1738
  80. Ives NJ, Gazzard BG, Easterbrook PJ. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J Infect* 2001; 42(2): 134-9.
  81. Mitsuyasu RT, Groopman JE. Biology and therapy of Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol* 1984; 11(1): 53-9.
  82. Bower M, Dalla Pria A, Coyle C et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 409-414.
  83. Nasti G, Martellotta F, Berretta M et al.; GICAT; ICONA. Impact of highly active antiretroviral therapy on the presenting features and outcome of patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2003; 98(11): 2440-6.
  84. Nasti G, Talamini R, Antinori A et al.; AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive from Antiretrovirals. AIDS-related Kaposi's Sarcoma: evaluation of potential new prognostic factors and assessment of the AIDS Clinical Trial Group Staging System in the Haart Era--the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors and the Italian Cohort of Patients Naive From Antiretrovirals. *J Clin Oncol* 2003; 21(15): 2876-82.
  85. Krown SE, Testa MA, Huang. AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 1997; 15(9): 3085-92.
  86. Stebbing J, Sanitt A, Nelson M et al. A prognostic index for AIDS-associated Kaposi's sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 2006; 367: 1495-1502.
  87. Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M et al.; British HIV Association. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med* 2014; 15 Suppl2: 1-92.
  88. Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M et al. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995; 346: 799-802.
  89. Cannon MJ, Dollard SC, Black JB et al. Risk factors for Kaposi's sarcoma in men seropositive for both human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus. *AIDS* 2003; 17: 215-222.
  90. Gill J, Bourboulia D, Wilkinson J et al. Prospective study of the effects of antiretroviral therapy on Kaposi sarcoma--associated herpesvirus infection in patients with and without Kaposi sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 384-390.

91. El-Mallawany NK, Kamiyango W, Slone JS et al. Clinical Factors Associated with Long-Term Complete Remission versus Poor Response to Chemotherapy in HIV-Infected Children and Adolescents with Kaposi Sarcoma Receiving Bleomycin and Vincristine: A Retrospective Observational Study. *PLoS One* 2016; 11: e0153335.
92. Carmo J, Marques SC, Bispo M et al. Clinical and endoscopic features of gastrointestinal Kaposi sarcoma: A single-center Portuguese experience over the last decade. *GE Port J Gastroenterol* 2017; 24: 219-226.
93. Brambilla L, Tourlaki A, Ferrucci S et al. Treatment of classic Kaposi's sarcoma-associated lymphedema with elastic stockings. *J. Dermatol* 2006; 33(7): 451–456.
94. Chang AY, Karwa R, Busakhala N et al. Randomized controlled trial to evaluate locally sourced two-component compression bandages for HIV-associated Kaposi sarcoma leg lymphedema in western Kenya: The Kenyan Improvised Compression for Kaposi Sarcoma (KICKS) study protocol. *Contemp Clin Trials Commun* 2018; 12: 116-122.
95. Duman S, Toz H, Asci G et al. Successful treatment of post-transplant Kaposi's sarcoma by reduction of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 892-896.
96. Mitxelena J, Gomez-Ullate P, Aguirre A et al. Kaposi's sarcoma in renal transplant patients: experience at the Cruces Hospital in Bilbao. *Int J Dermatol* 2003; 42: 18-22.
97. Manuelli M, De Luca L, Iaria G et al. (2010) Conversion to rapamycin immunosuppression for malignancy after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 1314-6.
98. Deutsch-Österreichische Leitlinie der Deutschen und der Österreichischen AIDS Gesellschaft (DAIG, ÖAG) zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion>.
99. Cattamanchi A, Saracino M, Selke S et al. Treatment with valacyclovir, famciclovir, or antiretrovirals reduces human herpesvirus-8 replication in HIV-1 seropositive men. *Med Virol* 2011; 83: 1696-703.
100. Schöfer H, Ochsendorf FR, Hochscheid I et al. Kaposi-Sarkome im Gesicht: Palliative Behandlung mit Kryochirurgie, intraläsionaler Chemotherapie, Röntgenweichstrahltherapie und Camouflage. *Hautarzt* 1991; 42: 492-498.
101. Régnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(2): 313-31.
102. Jabr FI. Acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma of the axilla and breast after percutaneous intravenous catheter insertion. *Int J Dermatol* 2005; 44(7): 611-2.
103. Marino D, Calabrese F, Ottaviano G et al. Recurrent Kaposi sarcoma associated with Koebner phenomenon in two HIV-seronegative patients: Two case reports and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2017; v96(52): e9467.
104. Plettenberg A, Engelmann L, Meigel W. [Pathogenesis of HIV-associated Kaposi sarcoma--the Koebner phenomenon as a possible pathogenetic mechanism]. *Z Hautkr* 1990; 65: 684-6, 689.
105. Odom RB, Goette DK. Treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma with intralesional vincristine. *Arch Dermatol* 1978; 114(11): 1693-4.
106. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F et al. Intralesional vinblastine vs. 3% sodium tetradecyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. *Oral Oncol* 2002; 38: 460-467.

107. Campana LG, Miklavčič D, Bertino G et al.. Electrochemotherapy of superficial tumors - Current status: Basic principles, operating procedures, shared indications, and emerging applications. *Semin Oncol* 2019; 46: 173-191.
108. Rotunno R, Campana LG, Quaglino P et al. Electrochemotherapy of unresectable cutaneous tumours with reduced dosages of intravenous bleomycin: analysis of 57 patients from the International Network for Sharing Practices of Electrochemotherapy registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(7): 1147-1154.
109. Curatolo P, Quaglino P, Marengo F et al. Electrochemotherapy in the treatment of Kaposi sarcoma cutaneous lesions: a two-center prospective phase II trial. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(1): 192-8.
110. Di Monta G, Caracò C, Benedetto L et al. Electrochemotherapy as "new standard of care" treatment for cutaneous Kaposi's sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40(1): 61-6.
111. Starita N, Di Monta G, Cerasuolo A et al. Effect of electrochemotherapy on human herpesvirus 8 kinetics in classic Kaposi sarcoma. *Infect Agent Cancer* 2017; 12: 35.
112. Duvic M, Friedman-Kien AE, Looney DJ et al. Topical treatment of cutaneous lesions of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma using alitretinoin gel: results of phase 1 and 2 trials. *Arch Dermatol* 2000; 136(12): 1461-9.
113. Morganroth GS. Topical 0.1% alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol* 2002; 138(4): 542-3.
114. Ablanedo-Terrazas Y, Alvarado-de la Barrera C, Ormsby CE et al. Intralesional bevacizumab in patients with human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma in the upper airway. *Laryngoscope*. 2015; 125: E132-7.
115. Célestin Schartz NE, Chevret S, Paz C et al. Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *J Acad Dermatol* 2008; 58(4): 585-91.
116. Demirsoy EO, Bayramgürler D, Çağlayan C et al. Imiquimod 5% Cream Versus Cryotherapy in Classic Kaposi Sarcoma. *J Cutan Med Surg* 2019; 23: 488-495.
117. Trattner A, Reizis Z, David M et al. The therapeutic effect of intralesional interferon in classical Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 1993; 129(5): 590-3.
118. Goedert JJ, Scoppio BM, Pfeiffer R et al. Treatment of classic Kaposi sarcoma with a nicotine dermal patch: a phase II clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(9): 1101-9.
119. Brambilla L, Tournalaki A, Brambilla L, et al. Silver nitrate for Kaposi's sarcoma nodules: A new look at an old treatment. *J Dermatolog Treat* 2017; 28(2): 152-154.
120. Epstein JB, Lozada-Nur F, McLeod WA et al. Oral Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome. Review of management and report of the efficacy of intralesional vinblastine. *Cancer* 1989; 64(12): 2424-30.
121. McCormick SU. Intralesional vinblastine injections for the treatment of oral Kaposi's sarcoma: report of 10 patients with 2-year follow-up. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54(5): 583-7; discussion 588-9.
122. Brambilla L, Bellinvia M, Tournalaki A et al. Intralesional vincristine as first-line therapy for nodular lesions in classic Kaposi sarcoma: a prospective study in 151 patients. *Br J Dermatol* 2010; 162(4): 854-9.
123. Rosen T. Limited extent AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma responsive to imiquimod 5% cream. *Int J Dermatol* 2006; 45(7): 854-6.

124. Babel N, Eibl N, Ulrich C et al. Development of Kaposi's sarcoma under sirolimus-based immunosuppression and successful treatment with imiquimod. *Transpl Infect Dis* 2008; 10(1): 59-62.
125. Kutlubay Z, Küçüktaş M, Yardımcı G, Engin B, Serdaroğlu S. Evaluation of effectiveness of cryotherapy on the treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma. *Dermatol Surg* 2013; 39(10): 1502-6.
126. Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M et al.; International Panretin GelKS Study Group. Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2(2): 77-87.
127. Serup J, Bove T, Zawada T et al. High-frequency (20 MHz) high-intensity focused ultrasound: New Treatment of actinic keratosis, basal cell carcinoma, and Kaposi sarcoma. An open-label exploratory study. *Skin Res Technol* 2020; 26: 824–831.
128. Özdemir M, Balevi A. Successful Treatment of Classic Kaposi Sarcoma With Long-Pulse Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser: A Preliminary Study. *Dermatol Surg* 2017; 43: 366-370.
129. Newman S. Treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with intralesional vinblastine injection (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7: 5.
130. Reinhold U. Electrochemotherapy for primary skin cancer and skin metastasis related to other malignancies. *Anticancer Drugs* 2011; 22(8): 711-8.
131. Kaliebe T. Strahlentherapie des HIV-assoziierten Kaposisarkoms unter besonderer Berücksichtigung der Röntgenweichstrahltherapie. In: HIV-Medizin: Möglichkeiten der individualisierten Therapie. AIDS – Monographien Bd. 4. Jäger H (Hrsg.) Ecomed, Landsberg 1994: 148-151.
132. Singh NB, Lakier RH, Donde B. Hypofractionated radiation therapy in the treatment of epidemic Kaposi sarcoma—a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 2008; 88: 211–16.
133. Walmsley S, Northfelt DW, Melosky B et al. Treatment of AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma with topical alitretinoin (9-cis-retinoic acid) gel. Panretin Gel North American Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22(3): 235-46.
134. Nisce LZ, Kaufman T. Radiation therapy for Kaposi sarcoma. *Infect Med* 1993; 10(3): 54-58.
135. Stelzer KJ, Griffin TW. A randomized prospective trial of radiation therapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(5): 1057-61.
136. Hundeiker M, Kehling M. Camouflage. *Ärztl Kosmetol* 1985; 15: 410-412.
137. Thariat J, Kirova Y, Sio T, Choussy O et al. Mucosal Kaposi sarcoma, a rare cancer network study. *Rare Tumors* 2012; 4(4): e49
138. Berber I, Altaca G, Aydin C et al. Kaposi's sarcoma in renal transplant patients: predisposing factors and prognosis. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 967-8.
139. El-Akkad S, Bull CA, El-Senoussi MA et al. Kaposi's sarcoma and its management by radiotherapy. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1396-1399.
140. Tsao MN, Sinclair E, Assaad D et al. Radiation therapy for the treatment of skin Kaposi sarcoma. *Ann Palliat Med* 2016; 5(4): 298-302.
141. Lazarevic D, Ramelyte E, Dummer R et al. Radiotherapy in Periocular Cutaneous Malignancies: A Retrospective Study. *Dermatology* 2019; 235(3): 234-239.
142. Gonzalez Ruiz MA. *J Contemp Brachyther* 2017; 9: 561-565.

143. Park JM, Kim IH, Ye S-J et al. Evaluation of treatment plans using various treatment techniques for the radiotherapy of cutaneous Kaposi's sarcoma developed on the skin or feet. *J Appl Clin Med Phys* 2014; 15: 173-187.
144. Nicolini G, Abraham S, Fogliata A et al. Critical appraisal of volumetric-modulated arc therapy compared with electrons for the radiotherapy of cutaneous Kaposi's sarcoma of lower extremities with bone sparing *Br J Radiol* 2013; 86(1023): 20120543.
145. Lee M-J, Son H-J. Electron beam radiotherapy for Kaposi's sarcoma of the toe and web. *J Cancer Res Ther-Mar* 2020; 16(1): 161-163.
146. Solan AJ, Greenwald ES, Silvay O. Long-term complete remissions of Kaposi's sarcoma with vinblastine therapy. *Cancer* 1981; 47(4): 637-9.
147. Tucker SB, Winkelmann RK. Tucker SB, et al. Treatment of Kaposi sarcoma with vinblastine. *Arch Dermatol* 1976; 112(7): 958-61.
148. Brambilla L, Labianca R, Ferrucci SM et al. Treatment of classical Kaposi's sarcoma with gemcitabine. *Dermatology* 2001; 202(2): 119-22.
149. Régnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(2): 313-31.
150. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2445-51.
151. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 683-691.
152. Di Trolio R, Di Lorenzo G, Delfino M et al. Role of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in systemic Kaposi's sarcoma: a systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 253-63.
153. Lichterfeld M, Qurishi N, Hoffmann C, et al. Treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma with pegylated liposomal doxorubicin and HAART simultaneously induces effective tumor remission and CD4+ T cell recovery. *Infection* 2005; 33: 140-7.
154. Martín-Carbonero L, Palacios R, Valencia E, et al. Long-term prognosis of HIV-infected patients with Kaposi sarcoma treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 410-7.
155. Lorusso D, Di Stefano A, Carone V et al. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol* 2007; 18: 1159-64.
156. Gill PS, Wernz J, Scadden DT et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2353-64.
157. Rosenthal E, Poizot-Martin I, Saint-Marc T et al.; DNX Study Group. Phase IV study of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in AIDS-related Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002; 25(1): 57-9.
158. Cooley T, Henry D, Tonda M et al. A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Oncologist* 2007; 12: 114-23.

159. Welles L, Saville MW, Lietzau J et al. Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1112-21.
160. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2002; 95: 147-54.
161. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer* 2010; 116: 3969-77.
162. Kim SY, Kim DH, Lee HJ et al. Treatment of Disseminated Classic Type of Kaposi's Sarcoma with Paclitaxel. *Ann Dermatol* 2011; 23: 504-7.
163. Bundow D, Aboulafia DM. Potential drug interaction with paclitaxel and highly active antiretroviral therapy in two patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 81-4.
164. Cianfrocca M, Lee S, Von Roenn J, et al. Pilot study evaluating the interaction between paclitaxel and protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 827-33.
165. Autier J, Picard-Dahan C, Marinho E, et al. Docetaxel in anthracycline-pretreated AIDS-related Kaposi's sarcoma: a retrospective study. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1026-9.
166. Lim ST, Tupule A, Espina BM, Levine AM. Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2005; 103: 417-21.
167. Evans SR, Krown SE, Testa MA et al. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Clinical Trials Group clinical study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3236-41.
168. Vaccher E, di Gennaro G, Simonelli C et al.; Italian Cooperative Group on AIDS, Tumors (GICAT). Evidence of activity of Irinotecan in patients with advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2005; 19(16): 1915-6.
169. Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M et al. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8(8): CD003256.
170. Strother RM, Gregory KM, Pastakia SD, et al. Retrospective analysis of the efficacy of gemcitabine for previously treated AIDS-associated Kaposi's sarcoma in western Kenya. *Oncology* 2010; 78: 5-11.
171. Nunez M, Saballs P, Valencia ME et al.; Caelyx/KS Spanish Study Group. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 429-437.
172. Di Lorenzo G, Di Trolio R, Montesarchio V et al. Pegylated liposomal doxorubicin as second-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi sarcoma: a retrospective study. *Cancer* 2008; 112: 1147-52.
173. Tovey MG, Benizri E, Gugenheim J et al. Role of the type I interferons in allograft rejection. *J Leukoc Biol* 1996; 59: 512-517.
174. Kreuter A, Rasokat H, Klouche M, et al. Liposomal pegylated doxorubicin versus low-dose recombinant interferon Alfa-2a in the treatment of advanced classic Kaposi's sarcoma; retrospective analysis of three German centers. *Cancer Invest.* 2005; 23(8): 653-9.

175. Rokx C, van der Ende ME, Verbon A et al. Peginterferon alfa-2a for AIDS-associated Kaposi sarcoma: experience with 10 patients. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1497-9.
176. van der Ende M, Mulder JW, van den Berge M et al. Complete clinical and virological remission of refractory HIV-related Kaposi's sarcoma with pegylated interferon alpha. *AIDS* 2007; 21(12): 1661-2.
177. Di Lorenzo G. Update on classic Kaposi sarcoma therapy: new look at an old disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 68(3): 242-9.
178. Krigel RL, Odajnyk CM, Laubenstein LJ et al. Therapeutic trial of interferon-gamma in patients with epidemic Kaposi's sarcoma. *J Biol Response Mod* 1985; 4(4): 358-64.
179. Pourcher V, Desnoyer A, Assoumou L, et al. Phase II Trial of Lenalidomide in HIV-Infected Patients with Previously Treated Kaposi's Sarcoma: Results of the ANRS 154 Lenakap Trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2017; 33: 1-10.
180. Gonnella R, Santarelli R, Farina A et al. Kaposi sarcoma associated herpesvirus (HHV-8) induces AKT hyperphosphorylation, bortezomib-resistance and GLUT-1 plasma membrane exposure in THP-1 monocytic cell line. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32(1): 79.
181. Uldrick TS, Gonçalves PH, Abdul-Hay M, et al. Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients With HIV and Advanced Cancer-A Phase 1 Study. *JAMA Oncol* 2019; 5(9): 1332-9.
182. Delyon J, Resche-Rigon M, Renaud M et al. PD1 blockade with pembrolizumab in classic or endemic Kaposi sarcoma: a multicenter phase 2 study. *ESMO 2020 Abstract #1077*.
183. Galanina N, Goodman AM, Cohen PR et al. Successful Treatment of HIV-Associated Kaposi Sarcoma with Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Immunol Res* 2018; 6(10): 1129–35.
184. Leitlinien der European AIDS Clinical Society: Diagnostik und Management der HIV-Infektion, von Koinfektionen und Komorbiditäten.  
[https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0\\_final\\_german.pdf](https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_german.pdf)
185. Sullivan RJ, Pantanowitz L. New drug targets in Kaposi sarcoma. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 1355-66.
186. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007; 21: 1957-63.
187. Borges ÁH, Neuhaus J, Babiker AG et al. Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 1668-76.
188. COHERE. Comparison of Kaposi Sarcoma Risk in Human Immunodeficiency Virus-Positive Adults Across 5 Continents: A Multiregional Multicohort Study. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1316-1326.
189. Poizot-Martin I, Lions C, Cheret A et al.; Dat'AIDS study group. Kaposi sarcoma in people living with HIV: incidence and associated factors in a French cohort between 2010 and 2015. *AIDS* 2020; 34(4): 569-577.
190. Sgadari C, Barillari G, Toschi E et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med* 2002; 8: 225-232.
191. Gantt S, Carlsson J, Ikoma M, et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits Kaposi sarcoma-associated herpesvirus replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(6): 2696-703.
192. Martin J, Laker-Oketta M, Walusana V, et al. Randomized Trial of Protease Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy for Kaposi Sarcoma in Africa. Abstract 710, CROI 2014, Boston

193. Gantt S, Cattamanchi A, Krantz E, et al. Reduced human herpesvirus-8 oropharyngeal shedding associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *J Clin Virol* 2014; 60: 127-32.
194. Kowalkowski MA, Kramer JR, Richardson PR et al. Use of boosted protease inhibitors reduces Kaposi sarcoma incidence among male veterans with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1405-14.
195. Colafigli M, Ciccullo A, Borghetti A et al. Impact of Antiretroviral Therapy on the Risk of Recurrence in HIV-1 Infected Patients with Kaposi Sarcoma: A Multicenter Cohort Experience. *J Clin Med*. 2019; 8(12): 2062.
196. Philibert P, Chiche L, Caillères S et al. HHV8 and Kaposi's sarcoma: should we really give up protease inhibitors in all HIV-infected patients? *AIDS* 2017; 31(15): 2167-2169.
197. Chang E, Mapakshi SR, Mbang P, et al. Impact of Protease Inhibitors on HIV-Associated Kaposi Sarcoma Incidence: A Systematic Review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018; 79(2): 141-8.
198. Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2017; 17(10): 2509-2530.
199. Bangash HK, Colegio OR. Management of non-melanoma skincancer in immunocompromised solid organ transplant recipients. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13: 354–376.
200. Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients—the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephro Dial Transplant* 2007; 22(Suppl 1): i17–i22.
201. Prinz Vavricka BM, Hofbauer GF, Dummer R, French LE, Kempf W. Topical treatment of cutaneous Kaposi sarcoma with imiquimod 5% in renal-transplant recipients: A clinicopathological observation. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 620–625.
202. Gonçalves PH, Uldrick TS, Yarchoan R. HIV-associated Kaposi sarcoma and related diseases. *AIDS* 2017; 31(14): 1903-16.
203. Krown S, Metroka C, Wernz JC. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: A proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1201.1207.
204. Cianfrocca M, Cooley TP, Lee JY et al. Matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: a phase I AIDS malignancy consortium study. *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 153-9.
205. Krown SE, Moser CB, MacPhail P et al.; A5263/AMC066 protocol team. Treatment of advanced AIDS-associated Kaposi sarcoma in resource-limited settings: a three-arm, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; 395(10231): 1195-1207.
206. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-054OLI\\_S3\\_Supportiv\\_2020-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLI_S3_Supportiv_2020-07.pdf).
207. Leitlinienprogramm Onkologie AWMF: Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung AWMF-Registernummer: 128/001OL; Langversion: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/128-001OLI\\_S3\\_Palliativmedizin\\_2020-09\\_02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLI_S3_Palliativmedizin_2020-09_02.pdf).

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](mailto:stefan.esser@uk-essen.de)