

Helmut Schöfer, Norbert Brockmeyer

Deutsche Leitlinie: Kaposi-Sarkom

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeines -----	2
1.1 Definition und klinische Epidemiologie -----	2
1.2 Klinik und Differentialdiagnose -----	3
1.3 Histologie-----	4
1.4 Prognose und Stadieneinteilung -----	4
2. Diagnostik -----	6
3. Therapie -----	7
3.1 Operative Therapie -----	8
3.2 Strahlentherapie -----	8
3.3 Chemotherapie-----	8
3.4 Interferontherapie-----	111
3.5 Lokale Therapie des Kaposi-Sarkoms: Chemo-, Immuntherapie und andere. -----	11
3.6 Experimentelle Therapie des Kaposi-Sarkoms -----	13
4. Nachsorge -----	144
5. Rehabilitation -----	14
6. Literatur -----	15
7. Verfahren zur Konsensbildung -----	20
7.1 Experten-Konsensuskonferenz -----	20
7.2 Abstimmung der Manuskripte über Email-Versand-----	20
7.3 Abstimmung mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften über das Informationszentrum über Standards in der Onkologie (ISTO)-----	21
7.4 Redaktionelle Unabhängigkeit-----	22

1. Allgemeines

1.1 Definition und klinische Epidemiologie

Bis 1981 galt das Kaposi-Sarkom als extrem seltener Gefäßtumor, der im typischen Fall bei alten Männern an der Haut der unteren Extremitäten beginnt [Koppitz 1986]. Solche sporadisch, in einigen Gebieten auch endemisch auftretenden Tumoren werden unter der Bezeichnung *klassisches Kaposi-Sarkom* zusammengefasst. Die Inzidenz wird mit ca. 1 Fall/10 Millionen Einwohner/Jahr geschätzt. Aufgrund des hohen Erkrankungsalters und der langsamen Tumorprogression wird in vielen Fällen die Lebensqualität und -erwartung der Betroffenen nur wenig beeinträchtigt. Darüber hinaus werden *Kaposi-Sarkome* vereinzelt auch *bei* massiver, meist *iatrogener Immunsuppression* (z.B. Transplantations-assoziiertes Kaposi-Sarkom) und als kutane bzw. lymphatische Verlaufsform endemisch in Zentralafrika beobachtet (*Afrikanisches endemisches Kaposi-Sarkom*).

Eine schwere, rasch progrediente und disseminiert Haut, Schleimhäute, Lymphknoten und innere Organe betreffende epidemische Variante des Kaposi-Sarkoms tritt seit Anfang der 80ziger Jahre bei jungen HIV-infizierten homosexuellen Männern auf [Friedman-Kien 1981]. Dieses *epidemische HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom* zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom zellulären Immunsystem („opportunistischer Tumor“) und gilt als maligne, von den Gefäßendothelien ausgehende, multilokuläre Systemerkrankung. Vermutlich unter dem Einfluss von angiogenetischen Faktoren und Zytokinen können an beliebigen Stellen des Gefäßsystems neue Tumoren entstehen [Samaniego 1995]. Eine Metastasierung im eigentlichen Sinne (Streuung von Tumorzellen) findet nicht statt. Ein Befall des lymphatischen Systems, des Gastrointestinaltrakts oder der Lunge und anderer Organe (ausgenommen ZNS) kann vor, mit oder nach kutanen Tumoren auftreten. Das epidemische Kaposi-Sarkom trat in der Zeit vor Einführung einer effektiven antiretroviralen Therapie bei etwa 25% aller HIV-infizierten homosexuellen Männer auf. Heute wird seine Häufigkeit auf ca. 5-7% bei dieser Patientengruppe geschätzt.

Neben der zellulären Immundefizienz spielt das 1994 neu entdeckte Humane Herpesvirus 8 (HHV-8, initial Kaposi-Sarkom-Herpes Virus = KSHV benannt, [Chang 1994, Moore 1995]), evtl. zusätzlich auch das tat-Protein des HIV 1-Virus [Ensoli 1994] und verschiedene Zytokine eine wichtige Rolle bei der Manifestation und Progression des Kaposi-Sarkoms.

Tabelle 1: Klassifikation der Kaposi- Sarkome

Typen
1. Klassisches (sporadisches) Kaposi-Sarkom
2. Kaposi-Sarkom bei iatrogenen Immunsuppression
3. Afrikanisches endemisches Kaposi-Sarkom
4. HIV-assoziiertes (epidemisches) Kaposi-Sarkom

1.2 Klinik und Differentialdiagnose

Klassische Kaposi-Sarkome beginnen meist an den Unterschenkeln und zeigen im typischen Fall eine langsam aufsteigende Progredienz mit später Beteiligung innerer Organe [Koppitz 1986]. Die drei anderen Formen des Kaposi-Sarkoms (s. Tabelle 1) zeigen dagegen keine eindeutige Prädilektion und können früh Lymphknoten, Schleimhäute und innere Organe (besonders Lunge und Gastrointestinaltrakt) befallen (Friedman-Kien 1990).

Initial entwickeln sich bei allen 4 Formen asymptomatische, lividrote Flecken oder Knoten, die sich in Richtung der Hautspaltlinien anordnen. 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. Monströse Schwellungen ganzer Extremitäten oder des Gesichts 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 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.

Die klinische Differentialdiagnose typischer angiomatöser Kaposi-Sarkome mit lividrotten makulösen oder knotigen Effloreszenzen umfasst vor allem Gefäßtumoren aber auch die bazilläre (epitheloide) Angiomatose u.a. (siehe Tabelle 2). Bei überwiegend spindelzelligem Tumorf infiltrat sind die Kaposi-Sarkome weniger livide und können mit diversen hautfarbenen bis bräunlichen Tumoren verwechselt werden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Differentialdiagnose des Kaposi-Sarkoms

A) Klinisch

Solitär kutan, angiomatös (Gefäßreich, livide)	Zellreiche oder thrombosierte Angiome, Granuloma teleangiectaticum, Hämatome, Angiokeratome, Angiosarkome
Solitär kutan spindelzellig (Spindelzellreich, hautfarben, rötlich)	Histiozytome, dermale Naevuszellnaevi, Lymphome, seltener: Melanome, pigmentierte Basaliome, an den Unterschenkeln: Akroangiodermitiden
Oral	Orale Angiome, Einblutungen, Amalgamtätowierungen
Lymphatisch	Lymphome, Sekundärsyphilis, EBV-Infektion
Disseminiert kutan	B- und T-Zell-Lymphome, Syphilide, bazilläre Angiomatose

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
---------------------------------------	--

1.3 Histologie

Die Diagnose kann mittels der Routine-Histologie (HE-Färbung) gestellt werden und unterscheidet makulöse, plaqueförmige und noduläre Formen mit spindelzelligen oder angiomatösen Varianten [Tappero. 1993, Chor & Santa Cruz 1992]. Der Tumor entwickelt sich unter einer zunächst unveränderten Epidermis im mittleren und oberen Korium. Hier bilden sich an regulären dermalen Gefäßen und Adnexen ausgerichtete, schlitzförmige, dünnwandige neue Blutgefäße mit herdförmigen Erythrozytenextravasaten, Hämosiderinablagerungen und einem lymphozytären Entzündungsinfiltrat. Histologische Differentialdiagnosen siehe Tabelle 2.

1.4 Prognose und Stadieneinteilung

Auch bei der Prognose muss zwischen den 4 Formen des Kaposi-Sarkoms (Tabelle 1) unterschieden werden. Das *klassische Kaposi-Sarkom* gilt als wenig maligner, langsam progredienter Tumor, dessen Träger aufgrund des hohen Erkrankungsalters meist an anderen Erkrankungen versterben, bevor das Kaposi-Sarkom ein bedrohliches Ausmaß erreicht hat [Lospalutti 1995]. Es besteht eine Assoziation mit Zweitumoren oder malignen Systemerkrankungen [Piette 1987]. Eine allgemein anerkannte Stadieneinteilung wurde wegen der sehr individuellen und durch viele andere, altersbedingte Faktoren beeinflusste Verläufe bisher nicht etabliert. Ein aktueller Vorschlag hierzu, wurde von der einer italienischen Arbeitsgruppe veröffentlicht [Brambilla 2003].

Vom *Kaposi-Sarkom bei iatrogener Immunsuppression* ist bekannt, dass nach Aufhebung der Immunsuppression eine spontane Rückbildung eintreten kann [Brooks 1986]. Aggressive Verläufe sind auch bei dieser Patientengruppe selten, prinzipiell aber möglich. Eine spontane Tumorrückbildung ist nach Aufhebung der Immunsuppression in frühen, noch nicht aggressiven Stadien möglich. Dagegen sind progressive Tumoren (z.B. mit Tiefenwachstum) nach Absetzen der Immunsuppressiva nicht mehr rückbildungsfähig.

Das *afrikanische, endemische Kaposi-Sarkom* zeigt sowohl wenig maligne, dem klassischen Kaposi-Sarkom vergleichbare, als auch aggressive (besonders als lymphadenopathische Form bei Kindern) rasch zum Tode führende Verläufe [Stein 1996, Matondo 1996)].

Das *HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom* besitzt eine außerordentlich variable Dignität. 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. Bei unbehandelten Patienten kann aggressives und infiltratives Tumorwachstum binnen weniger Wochen zum Tode führen. Ein malignes klonales Tumor-

wachstum konnte nachgewiesen werden [Rabkin 1995]. Als die opportunistischen Infektionen bei HIV-Erkrankung besser beherrschbar wurden (frühe Therapie, Dauerprophylaxen) zählte das disseminierte epidemische Kaposi-Sarkom neben den Lymphomen vorübergehend zu den häufigeren Todesursachen bei AIDS. Mit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapie (HAART), hat sich diese Situation stark verändert. Die Häufigkeit des Kaposi-Sarkoms (Inzidenz und Prävalenz) ging erheblich zurück [Brodth 1997, Ives 2001]. Mit der effektiven Suppression der HI-Viren (Rückgang der HI-Viruslast unter 20 Kopien/ml Blut), dem Verschwinden der HHV-8 Viren [Gill 2002] und evtl. auch durch die, mit dem Anstieg der CD4-Zellzahlen sichtbar werdenden Immunrekonstitution, bilden sich bereits etablierte Kaposi-Sarkome zurück. Die Neumanifestation von Kaposi-Sarkomen unter effizienter HAART-Behandlung ist selten. Die seit 1993 bestehende Stadieneinteilung des epidemischen Kaposi-Sarkoms (Tabelle 3) bedarf diesbezüglich einer Überarbeitung, da sie die Verbesserung der Prognose unter HAART nicht berücksichtigt.

Tabelle 3: Stadieneinteilung des HIV-assoziierten epidemischen Kaposi-Sarkoms (nach ACTG *) (Krown 1992, 1997)

Frühstadium (gute Prognose): wenn <i>alle</i> folgenden Bedingungen erfüllt sind:	Spätstadium (schlechte Prognose): wenn <i>eine einzige</i> der folgenden Bedingungen zutrifft:
1. Tumor (T): 0: Kaposi-Sarkom auf Haut und/oder Lymphknoten beschränkt; allenfalls minimale orale Beteiligung (nicht erhabene Läsionen am harten Gaumen)	1. Tumor (T): 1: Pulmonales oder gastrointestinales Kaposi-Sarkom; ausgedehnter oraler Befall; Tumor-bedingte Ödeme oder Ulzerationen
2. Immunstatus (I): 0: CD4-Zellen \geq 200/ μ l	2. Immunstatus (I): 1: CD4-Zellen < 200/ μ l
3. Symptome (S): 0: Keine opportunistischen Infektionen, kein Mundsoor, keine B-Symptomatik** der HIV-Infektion	3. Symptome (S): 1: In der Anamnese opportunistische Infektionen, Mundsoor, malignes Lymphom oder HIV-assoziierte neurologische Erkrankungen, B-Symptomatik der HIV-Infektion**

* AIDS Clinical Trial Group

** B-Symptomatik = unklares Fieber, Nachtschweiß oder Diarrhoe, die länger als 2 Wochen anhalten, Gewichtsverlust \geq 10%

2. Diagnostik

Das Kaposi-Sarkom besitzt eine Reihe auffälliger klinischer Merkmale wie lividrote Färbung, Anordnung in den Hautspaltlinien, gelbgrüne periläsionale Verfärbungen (Einblutungen), Ödeme, disseminiertes 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 ist (z.B. Mundsoor, ulzerierender Herpes genitoanalis usw.). Bei Einzeltumoren oder sonstigen Zweifelsfällen sowie im Rahmen von prätherapeutischen Staging-Untersuchungen erfolgt je nach Größe der Tumoren eine Exzisions- oder Inzisionsbiopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose.

Zur Ausbreitungsdiagnostik ist eine komplette Inspektion des Patienten (inklusive der Schleimhäute), eine sonographische Erhebung des Lymphknotenstatus, eine Röntgen-Thorax-Untersuchung und eine abdominelle Sonographie erforderlich. Fallweise nützlich sind eine CT-Thorax- und CT-Abdomen-Untersuchung sowie eine Gastroduodeno- und Rektoskopie.

Ein serologischer Tumormarker steht nicht zur Verfügung, jedoch geht der PCR-Nachweis der DNA des Kaposi-Sarkom Herpes-Virus (KSHV, neue Bezeichnung HHV-8) sowie der Nachweis von HHV-8 Antikörpern im Blut der Tumorentwicklung voraus [Whitby 1995]. Neuere Untersuchungen [Cannon, 2003] zeigen, dass hohe HHV-8 Antikörpertiter eventuell einen Schutz gegen die Manifestation neuer Tumore bieten. Mit dem unter HAART zu beobachtenden Verschwinden der HHV-8 Viren aus dem Blut der Patienten, bilden sich die Tumoren zurück [Gill 2002]. HHV-8 DNA kann auch im Tumorgewebe nachgewiesen werden. Da auch das primary effusion lymphoma und das Castleman-Syndrom HHV-8 positive Tumoren sind, ist ein Nachweis von HHV-8 DNA nicht beweisend für die Diagnose Kaposi-Sarkom.

3. Therapie

Ein allgemein anerkanntes „Standardtherapieschema“ zur Behandlung des Kaposi-Sarkoms steht bisher nicht zur Verfügung. Für das klassische Kaposi-Sarkom sind meist lokale Maßnahmen wie Bestrahlungstherapien ausreichend. Das mit iatrogenen Immunsuppression assoziierte Kaposi-Sarkom, 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 [Duman 2002, Mitxelená 2003]. Für den Einsatz von Chemotherapeutika gibt es bei dieser Patientengruppe keine kontrollierten Studien. Auch der erfolgreiche Einsatz niedrigdosierter Interferone ist nur in Kasuistiken berichtet.

Bei HIV-infizierten Patienten, die bei der Diagnose eines epidemischen Kaposi-Sarkoms noch nicht unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie stehen, sollte diese auf jeden Fall eingeleitet werden (s. Leitlinien der Deutsch-Österreichischen Konsensuskonferenz zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion 2002 [RKI 2002]). Tritt das Kaposi-Sarkom unter einer antiretroviralen Therapie auf, ist diese auf ihre Effektivität zu überprüfen. Zeigt sich eine nachlassende Wirksamkeit (Anstieg der HIV-Viruslast, Resistenzentwicklung, Abnahme der CD4⁺-T-Lymphozyten) muss die Therapie umgestellt werden. Zuvor sollte jedoch auch die Compliance des Patienten bezüglich der Einnahmевorschriften der einzelnen Präparate überprüft werden.

Eine suffiziente antiretrovirale Kombinationstherapie (Verminderung der Viruslast im Serum unter die Nachweisgrenze, Wiederanstieg der absoluten CD4-Zellzahl/ μ l) ist bei vielen Patienten in der Lage, das Kaposi-Sarkom zu stabilisieren oder ganz zur Abheilung zu bringen. Es konnte gezeigt werden, dass die antiretroviral eingesetzten Proteaseinhibitoren eine antiangiogenetische Wirkung besitzen und zur Rückbildung der Tumoren beitragen [Sgadari 2002]. Auch die HHV-8 Viruslast im Blut geht unter HAART stark zurück [Gill 2002] und trägt zur Tumorregression bei. Das Behandlungskonzept des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms besteht daher aus folgenden Komponenten:

1. Immer: Einstellung des Patienten auf eine effiziente antiretrovirale Therapie (HAART)
2. *Im Frühstadium* (nach ACTG, Tabelle 3): HAART und Beobachtung des Tumorverlaufs: Bei Stabilisierung/einsetzender Remission: keine weitere Therapie. Gegebenenfalls lokaltherapeutische Maßnahmen.

Bei einsetzender Progredienz (*Kriterien s.u.) und guter Immunitätslage (CD4⁺-Zellen >200/ μ l) systemische Interferontherapie. Bei CD4⁺-Zellen <200 / μ l: Chemotherapie mit liposomalen Anthrazyklinen.

3. *Im Spätstadium* (nach ACTG, Tabelle 3): HAART in Kombination mit liposomalen Anthrazyklinen; bei Versagen Paclitaxel, als ultima ratio Polychemotherapie (ABV-Schema).

(*Kommt es trotz effizienter antiretroviraler Kombinationstherapie (HAART) zu einer Progredienz des Kaposi-Sarkoms, gelten im Detail folgende Indikationen für eine systemische Therapie:

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

3.1 Operative Therapie

Da es sich beim Kaposi-Sarkom um eine multilokuläre Systemerkrankung handelt, beschränkt sich die operative Therapie auf initiale Exzisionsbiopsien zur Diagnosesicherung und die palliative Beseitigung kleiner Tumoren in kosmetisch auffälliger Lokalisation. Da die Tumoren oft weiter in die Umgebung reichen als klinisch sichtbar wird und lokale Traumatisierungen zu neuen Tumoren führen können (Köbner Phänomen), ist postoperativ mit Rezidiven in loco zu rechnen.

3.2 Strahlentherapie

Das Kaposi-Sarkom gilt als auffallend strahlensensibler Tumor. Die Regressionsrate liegt beim klassischen und beim Kaposi-Sarkom mit iatrogenen Immunsuppression bei 80-90% [El-Akkad 1986]. Oberflächliche makulöse und plaqueförmige Kaposi-Sarkome werden mit Orthovolttechnik (Röntgenweichstrahlen) in Einzeldosen von 4-5 Gy, Gesamtdosis 20-30 Gy fraktioniert 3x/Woche [Schöfer 1991, Kaliebe 1994, Nisce 1993] oder mit schnellen Elektronen bestrahlt. Das zu bestrahlende Feld sollte 0,5-1,0 cm über den sichtbaren Tumorrand hinausreichen, um Randrezidive, durch die sich entlang der Gefäßlumen ausbreitenden Tumorzellen, zu verhindern. Auch hochdosierte Einzelbestrahlungen mit 8-10Gy wurden empfohlen [Nisce 1981, Berson 1990].

Großflächige Kaposi-Sarkome mit ödematöser Schwellung und/oder Lymphknoten-beteiligung sollten nach Möglichkeit mit einer konventionellen Fraktionierung (5x2 Gy pro Woche) bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 40 Gy behandelt werden [Stelzer 1993].

3.3 Chemotherapie

Für das klassische Kaposi-Sarkom kommt eine systemische Chemotherapie nur in Einzelfällen mit ausgedehnten Tumoren, starker Schmerzhaftigkeit und/oder viszeraler Beteiligung in Frage [Solan 1981, Tucker 1976]. Lokale Maßnahmen und Bestrahlung stehen im Vorder-

grund. Die bei ausgedehnten Befunden eingesetzten Therapieschemata mit Interferonen oder liposomalen Anthrazyklinen entsprechen der Behandlung des epidemischen (HIV-assoziierten) Kaposi-Sarkoms (s.u.). Über hohe Ansprechraten (partielle Remissionen bei 10/11 Patienten, 1/11 komplette Remission) auf eine Chemotherapie mit Gemcitabin wurde von einer italienischen Arbeitsgruppe (Brambilla 2001) berichtet. Randomisierte, kontrollierte, prospektive Therapiestudien liegen wegen der Seltenheit des Tumors nicht vor.

Eine kurative Therapie des epidemischen HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms steht derzeit nicht zur Verfügung. Für HIV-Patienten ist eine chemotherapiebedingte Knochenmarksuppression wegen der daraus resultierenden zusätzlichen Immunsuppression mit der Gefahr lebensbedrohlicher opportunistischer Infektionen verbunden. Die neueren Therapiekonzepte mit liposomalen Anthrazyklinen führen jedoch im Gegensatz zum aggressiven ABV-Schema nicht zu einer wesentlichen Erhöhung des Risikos opportunistischer Infektionen.

Liposomale Anthrazykline zeigen die höchsten Remissionsraten bei der Behandlung von Kaposi-Sarkomen und wurden von der FDA zusammen mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie als „first-line“ Monotherapie des fortgeschrittenen Kaposi-Sarkoms bei HIV-Infizierten eingestuft. Durch eine Behandlung mit dem pegylierten liposomalen Doxorubicin in einer Dosis von 20 mg/m² Körperoberfläche (KO) i.v. alle 2-3 Wochen, kann eine partielle Remission bei bis zu 60 % der behandelten Patienten erzielt werden (Stewart 1998, Northfelt 1998). Das liposomale Daunorubicin (DaunoXome®) ist mit etwas geringeren Remissionsraten bei einer Dosis von 40 mg/m² KO i.v. alle 2 Wochen assoziiert [Gill 1996].

Die Nebenwirkungen dieser Medikamente beinhalten, meistens nach 8-10 Zyklen auftretend, Neutropenien und Anämien. Die bisher durchgeführten Studien haben gezeigt, dass sowohl liposomales Daunorubicin als auch liposomales Doxorubicin wirkungsvoller sind als der frühere Goldstandard der Kaposi-Sarkom-Behandlung, die kombinierte Behandlung mit Adriamycin, Bleomycin und Vincristin (ABV-Schema). Eine wesentliche Beeinträchtigung des zellulären Immunsystems oder ein Anstieg der HI-Viruslast findet nach Untersuchungen von Esdaile et al. (2002) bei der Kombination von liposomalen Anthrazyklinen und antiretroviraler Therapie nicht statt. Leitch et al. (2003) konnten zeigen, dass eine Chemotherapie, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie unter Einsatz von Proteaseinhibitoren kombiniert wird, zu einem signifikant besseren Überleben der Kaposi-Sarkom-Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Proteaseinhibitoren führt.

Paclitaxel (Taxol®) ist ein sehr effektives Medikament zur Behandlung des Kaposi-Sarkoms. Die Dosis ist 100 mg/m² KO i.v. über 3-4 Stunden alle 2 Wochen. Bis 60 % der Patienten zeigten partielle Remissionen [Wells 2000, Tulpule 2002]. Die Toxizität des Medikamentes betrifft Knochenmark (Neutropenie), Nervensystem (periphere Neuropathie) und die Haut (allergische Reaktionen), seltener treten Alopezien, 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 (Tulpule 2002).

Tabelle 4: Therapieempfehlung zur systemischen Behandlung des Kaposi-Sarkoms (Möglichst immer in Kombination mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie nach den aktuell gültigen Leitlinien (RKI 2002), weitere Erläuterungen siehe Text!)

Therapeutikum	Dosierung	Voraussetzung	Remissionsrate	Nebenwirkungen	Evidenz-Level
IFN- α (2a,b)	3-6x 10 ⁶ I.E. s.c. oder i.m. 3x/Woche (Dosiseskala-tion je nach Verträglichkeit möglich)	>200 CD4-T-Lymphozyten, T1, I0, S0-1*	40-50%	Fieber Selten: MuskelschmerzenArthralgien, Depressive Verstimmungen	B III
(Pegyliertes) liposomales Doxorubicin [Goebel 1996, Nunez 2001]	20 mg/m ² i.v. in zweiwöchigen Intervallen	T1, I1, S0-1*	60-80%	Neutropenie, Anämie, selten: Hitzegefühl, Atemnot, Rückenschmerzen, pal-moplantare Erythro-dysaesthesie	A I
Liposomales Daunorubicin [Rosenthal 2002]	40 mg/m ² i.v. in zweiwöchigen Intervallen	T1, I1, S0-1*	≈60 %	Neutropenie, Anämie, selten: Hitzegefühl, Atemnot, Rückenschmerzen, pal-moplantare Erythro-dysaesthesie	A I
Paclitaxel (Taxol®) [Saville 1995 Tulpule 2002]	100 mg/m ² i.v. in zweiwöchigen Intervallen oder 135 mg/m ² i.v. alle 3 Wochen	T1, I1, S0-1*	≈50-60%	Neutropenie, periphere Neuropathie, allergische Hautreaktionen, selten: Hypotonie, EKG-Veränderungen, Alopezie	B II

(* Erläuterung siehe Tabelle 3)

3.4 Interferontherapie

Interferone besitzen neben der bekannten immunmodulierenden Wirkung auch die Fähigkeit in Tumorzellen eine Apoptose zu induzieren und haben über eine Hemmung der Angiogenese durch Hemmung der β -FGF-Expression weitere antiproliferative Eigenschaften.

Das klassische sporadische Kaposi-Sarkom zeigt auf Klasse I Interferone (IFN- α 2a, 2b; IFN- β) in einer Dosierung von 3-9 Mio I.E. 3x/Woche s.c. Remissionsraten von 60-70%. Ein standardisiertes Behandlungsschema existiert derzeit nicht. Beim unter iatrogener 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 [Tovey 1996].

Klinische Erfahrungen bei der Therapie des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms sind vor allem mit der systemischen Applikation des Interferon (IFN)- α gewonnen worden. Allerdings wurden alle Studien mit relevanten Patientenzahlen vor der Einführung von HAART durchgeführt. Dabei zeigte sich eine klare Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Immunstatus des Patienten. Bei >400 CD4-T-Lymphozyten/ μ l wurden Remissionsraten von rund 45 % beobachtet, die bei Patienten mit weniger als 200 CD4-T-Lymphozyten/ μ l im peripheren Blut auf 7 % zurückgingen. In Expertenkreisen gilt daher eine Interferonbehandlung bei CD4-Zellzahlen $<200/\mu$ l als aussichtslos. Prognostisch bedeutsam sind zudem die endogenen IFN- α -Spiegel, die im fortgeschrittenen Stadium des HIV-Infektes deutlich erhöht sind und mit einer geringeren Ansprechrate von exogen applizierten IFN- α korrelieren

Studien zur gemeinsamen Applikation von Interferonen und HAART liegen bisher nicht vor. Nach Expertenmeinung ist diese Kombination jedoch besonders effektiv. Hat sich trotz einer effizienten antiretroviralen Therapie (HAART) ein Kaposi-Sarkom neu etabliert oder zeigt ein bestehendes Kaposi-Sarkom keine Rückbildung unter HAART, reichen meist niedrige IFN- α -Dosen zur Behandlung des Kaposi-Sarkoms aus. Initial werden in Kombination mit HAART 3-9 Mio. IE IFN- α täglich, später 3-5x/Woche subkutan appliziert. Nach mindestens 6-8 Behandlungswochen (oft deutlich später) können komplette Remissionen erreicht werden. Limitierende Nebenwirkungen entsprechen denen der HAART-Behandlung.

Da Inzidenz und Prävalenz der hierzulande häufigsten Form des Kaposi-Sarkoms, des epidemischen, HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms, in den letzten 5 Jahren durch die Erfolge der antiretroviralen Kombinationstherapie stark zurückgegangen sind, konnten aussagekräftige Studien mit den neuen pegylierten Interferonen noch nicht durchgeführt werden. Prinzipiell ist durch diese neuartige Applikationsform jedoch mit einer weiteren Verbesserung der Interferontherapie (verbesserte Compliance, geringere Nebenwirkungsrate) zu rechnen. Das IFN- γ führt zur Tumorprogression und gilt als kontraindiziert [Krigel 1985].

3.5 Lokale Therapie des Kaposi-Sarkoms: Chemo-, Immuntherapie und andere.

Die lokale Chemo- und Immuntherapie hat gegenüber systemischen Anwendungen den Vorteil geringer bis fehlender systemischer Nebenwirkungen. Im Tumor können hohe, direkt antiproliferativ wirksame Wirkstoffkonzentrationen von Interferonen und Chemotherapeutika erzielt werden. Lokale Therapien sind ambulant durchführbar und verursachen deutlich geringere Kosten. Eingesetzt werden je nach Größe und Lokalisation der Tumoren: Kryochirurg-

gie, Vincaalkaloide, Bleomycin oder Interferone intraläsional, Röntgenweich-strahltherapie, schnelle Elektronen, Kobalt-Bestrahlung (fraktioniert), Retinoide (9-cis-Retinsäure), Camouflage.

Tabelle 5: Lokale Therapie des Kaposi-Sarkoms: Methoden in Abhängigkeit von der Tumorgroße

Kleinflächig $\leq 1\text{ cm}^2$ (makulös, nodulär):	<ul style="list-style-type: none"> • Kryochirurgie [Schöfer 1991, Tappero 1991] • Vincristin intraläsional [Schöfer 1991, Odom 1987] • Vinblastin intraläsional [Newman 1988, Epstein 1993, Ramirez-Amador 2002] • Interferone intraläsional [Trattner 1993] • Alitretinoin Gel, 0,1%-Retinsäure [Walmsley 1999, Duvic 2000, Bodsworth 2001] • (Exzision)
Mittelflächig 1-4 cm Durchmesser (makulös, nodulär):	<ul style="list-style-type: none"> • Vincaalkaloide intraläsional [Schöfer 1991, Newman 1988] • Dermopan-Bestrahlung (fraktioniert) [Schöfer 1991, Kaliebe 1994]
Großflächig $> 4\text{ cm}$ Durchmesser (knotig, infiltrierend, oral):	<ul style="list-style-type: none"> • Schnelle Elektronen, Kobalt-Bestrahlung (fraktioniert) [Nisce & Kaufman 1993, Stelzer & Griffin 1993] • am Unterschenkel: zusätzlich Kompressions-Behandlung
Alle überwiegend makulösen Kaposi-Sarkome:	<ul style="list-style-type: none"> • Camouflage [Hundeiker & Kehling 1985, Schöfer 1991]
Intraoral	<ul style="list-style-type: none"> • Vinblastin intraläsional, 3% Natriumtetradecylsulfat intraläsional [Ramirez-Amador 2002]

3.6 Experimentelle Therapie des Kaposi-Sarkoms

Aufgrund der neuen Erkenntnisse zur Pathogenese der Kaposi-Sarkome (Rolle der Angiogenese, humanes Herpesvirus 8) befinden sich eine ganze Reihe neuer Substanzen in der klinischen Prüfung. Der erfreuliche Rückgang der Häufigkeit des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms unter der antiretroviralen Kombinationstherapie, wird den Abschluss dieser Studien jedoch erheblich verzögern. Neue Substanzen in der Therapie des Kaposi-Sarkoms [Cattelan 2002, Kaplan 2002, Kumar 2003], deren Effektivität und Verträglichkeit noch nicht verlässlich beurteilt werden können, sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 6: Neue Substanzen zur Therapie des Kaposi-Sarkoms in der klinischen Erprobung

Wirkprinzip	Substanzen	Quelle
Hemmstoffe der Angiogenese:	AGM 1470, TNP 470	[Dezube 1998]
	Glufanid disodium, IM 862	[Tulpule 2000]
	Thalidomid	[Little 2000]
	Metalloproteasen-Inhibitoren	[Cianfrocca 2002]
Aromatische Retinoide:	9-cis-Retinsäure, oral	[Abouafia 2003, Miles 2002]
	Liposomales Tretinoin, oral	[Bernstein 2002]
Hormonelle Wirkstoffe:	Urinäres HCG, bzw. HCG-Fraktionen	[Pfeffer 2002]
Antivirale Substanzen (gegen HHV-8): Chemotherapeutika	Cidofovir	[Little 2003]
	Etoposid	[Sprinz 2001, Evans 2002]
	Vinorelbin	[Nasti 2000]

4. Nachsorge

Aufgrund der Seltenheit des klassischen Kaposi-Sarkoms älterer Menschen stehen valide Daten über den Nutzen regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen bisher nicht zur Verfügung. Die langsame Tumorprogression lässt aus unserer Sicht klinische Kontrollen in 6-monatigen Abständen für sinnvoll erscheinen.

Beim HIV-assoziierten epidemischen Kaposi-Sarkom bestimmt meist die zugrundeliegende HIV-Erkrankung mit ihren opportunistischen Infektionen und der Notwendigkeit der regelmäßigen Therapiekontrollen (HAART) die Nachsorgeintervalle. Regelmäßig sind klinischer Befunde (Haut, Schleimhäute, Lymphknoten) sowie 6- bis 12-monatliche Kontrollen der Lunge (Röntgen-Thorax-Untersuchung) und des Gastrointestinaltraktes (okkultes Blut, Sonographie, Endoskopie) zu kontrollieren. Harte Daten zur Tumornachsorge, die eine Verbesserung der Heilungsrate durch engmaschige Kontrollen belegen, liegen auch für das Kaposi-Sarkom bei iatrogener Immundefizienz, das afrikanische und das HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom bisher nicht vor.

5. Rehabilitation

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, 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. 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, eventuell sogar stationäre, Rehabilitationsmaßnahmen in Erwägung zu ziehen.

6. Literatur

1. Aboulafia DM, Norris D, Henry D, Grossman RJ, Thommes J, Bundow D, Yocum RC, Stevens V (2003) 9-cis-retinoic acid capsules in the treatment of AIDS-related Kaposi sarcoma: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Arch Dermatol* 139:178-186
2. Abrams DI, Volberding PA (1987) Alpha interferon therapy of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Sem Oncol* 14 (Suppl 2):43-47
3. Bernstein ZP, Chanan-Khan A, Miller KC, Northfelt DW, Lopez-Berestein G, Gill PS (2002) A multicenter phase II study of the intravenous administration of liposomal tretinoin in patients with acquired immunodeficiency syndrome-associated Kaposi's sarcoma *Cancer* 95:2555-2561
4. Berson AM, Quivey JM, Harris JW et al (1990) Radiation therapy for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:569-575
5. Bodsworth NJ, Bloch M, Bower M, Donnell D, Yocum R; International Panretin Gel KS Study Group (2001) Phase III vehicle-controlled, multi-centered study of topical alitretinoin gel 0.1% in cutaneous AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 2:77-87
6. Bogner JR, Kronawitter U, Rolinski B, Truebenbach K, Goebel FD (1994) Liposomal doxorubicin in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7: 463-468
7. Brambilla L, Boneschi V, Taglioni M, Ferrucci S (2003) Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. *Eur J Dermatol* 13:83-86
8. Brambilla L, Labianca R, Ferrucci SM, Taglioni M, Boneschi V (2001) Treatment of classical Kaposi's sarcoma with gemcitabine. *Dermatology*. 202:119-122.
9. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB (1997) Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS* 11:1731-1738
10. Brockmeyer, N.H., Barthel, B. (1998) Clinical manifestations and therapies of AIDS associated tumors. *Eur J Med Res* 3: 127-147
11. Brooks JJ (1986) Kaposi's sarcoma - a reversible hyperplasia. *Lancet* II: 1309
12. Cannon MJ, Dollard SC, Black JB, Edlin BR, Hannah C, Hogan SE, Patel MM, Jaffe HW, Offermann MK, Spira TJ, Pellett PE, Gunthel CJ (2003) Risk factors for Kaposi's sarcoma in men seropositive for both human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus. *AIDS* 17:215-222
13. Cattelan AM, Trevenzoli M, Aversa SM (2002) Recent advances in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 3:451-462
14. Caumes E, Guermonprez G, Katlama C et al (1992) AIDS-associated mucocutaneous Kaposi's sarcoma treated with bleomycin. *AIDS* 6: 1483-1487
15. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS et al (1994) Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266:1865-1869
16. Cheung TW, Remick SC, Azarnia N, Proper JA, Barrueco JR, Dezube BJ (1999) AIDS-related Kaposi's sarcoma: a phase II study of liposomal doxorubicin. The TLC D-99 Study Group. *Clin Cancer Res* 5:3432-3437
17. Chor PJ, Santa Cruz DJ (1992) Kaposi's sarcoma: a clinicopathologic review and differential diagnosis. *J Cutan Pathol* 19: 6-20
18. Cianfrocca M, Cooley TP, Lee JY, Rudek MA, Scadden DT, Ratner L, Pluda JM, Figg WD, Krown SE, Dezube BJ (2002) Matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: a phase I AIDS malignancy consortium study. *J Clin Oncol* 20:153-159
19. DAIG (2003) Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. <http://www.awmf-online.de/> s.u. Leitlinien de Wit R, Schattenkerk JKME, Boucher CAB et al (1988) Clinical and virologic effects of highdose recombinant interferon alpha in disseminated AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1988/2:1214-1217
20. Dezube BJ, Von Roenn JH, Holden-Wiltse J, Cheung TW, Remick SC, Cooley TP, Moore J, Sommadossi JP, Shriver SL, Suckow CW, Gill PS (1998) Fumagillin analog in the treatment of Kaposi's sarcoma: a phase I AIDS Clinical Trial Group study. AIDS Clinical Trial Group No. 215 Team. *J Clin Oncol* 16:1444-1449
21. Dezube BJ (2002) Management of AIDS-related Kaposi's sarcoma: advances in target discovery and treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002 2:193-200
22. Duman S, Toz H, Asci G, Alper S, Ozkahya M, Unal I, Celik A, Ok E, Basci A (2002) Successful treatment of post-transplant Kaposi's sarcoma by reduction of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 17:892-896.

23. Duvic M, Friedman-Kien AE, Looney DJ, Miles SA, Myskowski PL, Scadden DT, Von Roenn J, Galpin JE, Groopman J, Loewen G, Stevens V, Truglia JA, Yocum RC (2000) Topical treatment of cutaneous lesions of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma using alitretinoin gel: results of phase 1 and 2 trials. *Arch Dermatol* 136:1461-1469
24. El-Akkad S, Bull CA, El-Senoussi MA, Griffin JT, Amer M (1986) Kaposi's sarcoma and its management by radiotherapy. *Arch Dermatol* 122:1396-1399
25. Ensoli B, Gendelman R, Markham P, Fiorelli V, Colombini S, Raffeld M, Cafaro A, Chang HK, Brady JN, Gallo RC (1994) Synergy between basic fibroblast growth factor and HIV-1 tat protein in induction of Kaposi's sarcoma. *Nature* 371: 674-680
26. Epstein JB (1993) Treatment of oral Kaposi's sarcoma with intralesional vinblastine. *Cancer* 71: 1722-1725
27. Esdaile B, Davis M, Portsmouth S, Sarker D, Nelson M, Gazzard B, Bower M (2002) The immunological effects of concomitant highly active antiretroviral therapy and liposomal anthracycline treatment of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 16:2344-2347
28. Evans SR, Krown SE, Testa MA, Cooley TP, Von Roenn JH (2002) 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* 20:3236-3241
29. Fischl MA, Krown SE, O'Boyle KP et al (1993) Weekly doxorubicin in the treatment of patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6: 249-264
30. Friedman-Kien AE (1981) Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. *J Am Acad Dermatol* 5:468-471
31. Friedman-Kien AE, Saltzman BR (1990) Clinical manifestations of classical, endemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 22:1237-1250
32. Gelmann EP, Longo D, Lane HC, Fauci AS, Masur H, Wesley M, Preble OT, Jacob J, Steis R (1987) Combination chemotherapy of disseminated Kaposi-Sarcoma in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 82:456-462
33. Gill P, Rarick M, Bernstein-Singer M (1990) Treatment of advanced Kaposi's sarcoma using a combination of bleomycin and vincristine. *Am Clin Oncol* 13: 315-319
34. Gill PS, Rarick M, McCutchan JA, Slater L, Parker B, Muchmore E et al (1991) Systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized trial. *Am J Med* 90:427-433
35. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, Cohen P, Mukwanya GM, von Roenn JH, Jacobs M, Kempin S, Silverberg I, Gonzales G, Rarick MU, Myers AM, Shepherd F, Sawka C, Pike MC, Ross ME (1996) Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 14:2353-2364
36. Gill J, Bourboulia D, Wilkinson J, Hayes P, Cope A, Marcelin AG, Calvez V, Gotch F, Boshoff C, Gazzard B (2002) 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* 31:384-390
37. Goebel FD, Goldstein D, Goos M, Jablonowski H, Stewart JS (1996) Efficacy and safety of Stealth liposomal doxorubicin in AIDS-related Kaposi's sarcoma. The International SL-DOX Study Group. *Br J Cancer* 73:989-994
38. Gombels MM, Hill A, Jenkins P, Peters B, Tomlinson D, Harris JRW, Stewart S, Pinching AJ (1992) Kaposi's sarcoma in HIV infection treated with vincristine and bleomycin. *AIDS* 6: 1175-1180
39. Groopman JE, Scadden DT (1989) Interferon therapy for Kaposi sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 110: 335-337
40. Groopman JE, Gottlieb MS, Goodman J, Mitsuyasu RT, Conant MA, Prince H, Fahey JL, Derezin M, Weinstein WM, Casavante C, et al. (1984) Recombinant alpha-2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 100:671-676
41. Hundeiker M, Kehling M (1985) Camouflage. *Ärztl Kosmetol* 15:410-412
42. Ives NJ, Gazzard BG, Easterbrook PJ (2001). The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J Infect* 42:134-139
43. Kaliebe T (1994) 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 S 148-151
44. Kaplan LD, Abrams D, Volberding P (1986) Treatment of Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome with an alternating vincristine-vinblastine regimen. *Cancer Treat Rep* 70:1121-1122

45. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, USPHS: Infectious Disease Society of America: Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons – 2002. *MMWR Recomm Rep* 51(RR-8):1-52
46. Koppitz M (1986) *Morbus Kaposi vor der AIDS-Ära* (Monographie) *Grosse Scripta* 11: S 11-79, Grosse Berlin
47. Krigel RL, Odajnyk CM, Laubenstein LJ, Ostreicher R, Wernz J, Vilcek J, Rubinstein P, Friedman-Kien AE (1985) Therapeutic trial of interferon- γ in patients with epidemic Kaposi's sarcoma. *J Biol Res Modif* 4: 358-364
48. Krown SE (1991) Interferon and other biologic agents for the treatment of Kaposi's sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Amer* 5:311-322
49. Krown SE, Paredes J, Bundow D et al (1992) Interferon- α , zidovudine, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a phase I AIDS Clinical Trials Group study in patients with Kaposi's sarcoma associated with AIDS. *J Clin Oncol* 10:1344-1351
50. Krown SE, Testa MA, Huang J (1997) AIDS-related Kaposi's sarcoma: prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol* 15:3085-3092
51. Krown SE, Li P, Von Roenn JH, Paredes J, Huang J, Testa MA (2002) Efficacy of low-dose interferon with antiretroviral therapy in Kaposi's sarcoma: a randomized phase II AIDS clinical trials group study. *Interferon Cytokine Res* 22:295-303
52. Kumar PP, Little RF, Yarchoan R (2003) Update on Kaposi's Sarcoma: A Gammaherpesvirus- induced Malignancy. *Curr Infect Dis Rep* 5:85-92
53. Lane HC, Feinberg J, Davey V et al. (1988) Antiretroviral effects of interferon-alpha in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1988/2: 1218-1222
54. Lassoued K, Clauvel JP, Katlama C et al (1990) Treatment of the acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma with bleomycin as a single agent. *Cancer* 66: 1869-1872
55. Laubenstein LJ, Krigel R, Odajnyk CM, Hymes KB, Friedman-Kien A, Wernz C, Muggia FM (1984) Treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with etoposide or a combination of doxorubicin, bleomycin and vinblastine. *J Clin Oncol* 10:1115-1120
56. Leitch H, Trudeau M, Routy JP (2003) Effect of Protease Inhibitor-Based Highly Active Antiretroviral Therapy on Survival in HIV-Associated Advanced Kaposi's Sarcoma Patients Treated with Chemotherapy. *HIV Clin Trials* 4:107-114
57. Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, Welles L, Marshall V, Figg WD, Newcomb FM, Tosato G, Feigal E, Steinberg SM, Whitby D, Goedert JJ, Yarchoan R (2000) Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 18:2593-2602
58. Little RF, Merced-Galindez F, Staskus K, Whitby D, Aoki Y, Humphrey R, Pluda JM, Marshall V, Walters M, Welles L, Rodriguez-Chavez IR, Pittaluga S, Tosato G, Yarchoan R (2003) A pilot study of cidofovir in patients with kaposi sarcoma. *J Infect Dis* 187:149-153
59. Lospalutti M, Mastrolonardo M, Loconsole F, Conte A, Rantuccio F (1995) Classical Kaposi's sarcoma: a survey of 163 cases observed in Bari, South Italy. *Dermatology* 191:104-108
60. Matondo P, Zumla A (1996) The spectrum of African Kaposi's sarcoma: is it consequential upon diverse immunological responses? *Scand J Infect Dis* 28:225-230
61. Miles SA, Dezube BJ, Lee JY, Krown SE, Fletcher MA, Saville MW, Kaplan L, Groopman J, Scadden DT, Cooley T, Von Roenn J, Friedman-Kien A; AIDS Malignancy Consortium. Antitumor activity of oral 9-cis-retinoic acid in HIV-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 2002,16:421-429
62. Miles SA, Wang H, Cortes E, Carden J, Marcus S, Mitsuyasu RT (1990) Beta interferon therapy in patients with poor-prognosis Kaposi's sarcoma related to the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 112:582-589
63. Mintzer D, Real FX, Jovino L, Krown SE (1985) Treatment of Kaposi's sarcoma and thrombocytopenia with vincristine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 102: 200-202
64. Mitxelena J, Gomez-Ullate P, Aguirre A, Rubio G, Lampreabe I, Diaz-Perez JL (2003) Kaposi's sarcoma in renal transplant patients: experience at the Cruces Hospital in Bilbao. *Int J Dermatol* 42:18-22
65. Moore PS, Chang Y (1995) Detection of herpesvirus-like DNA in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 332:1181-1185
66. Newman S (1988) Treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with intralesional vinblastine injection (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 7:5
67. Nisce LZ, Safai B, Poussin-Rosillo (1981) Once weekly total or subtotal skin electron beam therapy for Kaposi's sarcoma. *Cancer* 47: 640-644

68. Nisce LZ, Kaufman T (1993) Radiation therapy for Kaposi's sarcoma. *Infect Med* 10: 54-58
69. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, Miller BJ, Fischl MA, Friedman-Kien A, Kaplan LD, Du Mond C, Mamelok RD, Henry DH (1998) 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* 16:2445-2451
70. Nunez M, Saballs P, Valencia ME, Santos J, Ferrer E, Santos I, Berrocal A, Galindo MJ, Podzamczar D, Gonzalez-Lahoz J; Caelyx/KS Spanish Study Group (2001). Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2:429-437.
71. Odom RB, Goette DK (1987) Treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma with intralesional vincristine. *Arch Derm* 114:1693
72. Opravil M, Hirschel B, Bucher HC, Luthy R (1999) A randomized trial of interferon-alpha2a and zidovudine versus bleomycin and zidovudine for AIDS-related Kaposi's sarcoma. Swiss HIV Cohort Study. *Int J STD AIDS* 10:369-375
73. Pfeffer U, Bisacchi D, Morini M, Benelli R, Minghelli S, Vacca A, Noonan DM, Albini A (2002) Human chorionic gonadotropin inhibits Kaposi's sarcoma associated angiogenesis, matrix metalloprotease activity, and tumor growth. *Endocrinology* 143:3114-3121
74. Piette WW (1987). The incidence of second malignancies in subsets of Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 16:855-861
75. Podzamczar D, Bolao F, Garcia P, Casanova A, Pagerols X, Gudiol F (1993) Low-dose interferon alpha combined with zidovudine in patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Intern Med* 233:244-253
76. Presant CA, Scolaro M, Kennedy P, Blayney D, Flanagan B, Presant J (1993) Objective remission and improved quality of life in HIV-associated Kaposi's sarcoma treatment with liposomal daunorubicin. *Lancet* 341:1242-1243
77. Rabkin CS, Bedi G, Musaba E, Sunkutu R, Mwansa N, Sidransky D, Biggar RJ (1995) AIDS-related Kaposi's sarcoma is a clonal neoplasm. *Clin Cancer Res* 1:257-260
78. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, De la Rosa-Garcia E, Volkow-Fernandez P, Suchil-Bernal L, Mohar A (2002) Intralesional vinblastine vs. 3% sodium tetradecyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. *Oral Oncol* 38:460-467
79. Rozenbaum W, Gharakhanian S, Navarette MS et al (1990) Long-term follow-up of 120 patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma treated with interferon alpha-2A. *Invest Dermatol* 95: 161-165
80. Samaniego F, Markham PD, Gallo RC, Ensoli B (1995) Inflammatory cytokines induce AIDS-Kaposi's sarcoma-derived spindle cells to produce and release basic fibroblast growth factor and enhance Kaposi's sarcoma-like lesion formation in nude mice. *J Immunol* 154:3582-3592
81. Saville MW, Lietzau J, Pluda JM, Feuerstein I, Odom J, Wilson WH, Humphrey RW, Feigal E, Steinberg SM, Broder S, et al. (1995) Treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma with paclitaxel. *Lancet* 346:26-28
82. Schöfer H, Ochsendorf FR, Hochscheid I, Milbradt R (1991) Kaposi-Sarkome im Gesicht: Palliative Behandlung mit Kryochirurgie, intraläsionaler Chemotherapie, Röntgenweichstrahltherapie und Camouflage. *Hautarzt* 42: 492-498
83. Sgadari C, Barillari G, Toschi E, Carlei D, Bacigalupo I, Baccarini S, Palladino C, Leone P, Bugarini R, Malavasi L, Cafaro A, Falchi M, Valdembri D, Rezza G, Bussolino F, Monini P, Ensoli B (2002) HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. *Nat Med* 8:225-232
84. Shepherd FA, Beaulieu R, Gelmon K, Thuot CA, Sawka C, Read S, Singer J (1998) Prospective randomized trial of two dose levels of interferon alfa with zidovudine for the treatment of Kaposi's sarcoma associated with human immunodeficiency virus infection: a Canadian HIV Clinical Trials Network study. *J Clin Oncol* 16:1736-1742
85. Solan AJ, Greenwald ES, Silvey O (1981) Long-term complete remissions of Kaposi's sarcoma with vinblastine therapy. *Cancer* 47:637-639
86. Sprinz E, Caldas AP, Mans DR, Cancela A, DiLeone L, Dalla Costa T, Schwartzmann G (2001) Fractionated doses of oral etoposide in the treatment of patients with aids-related kaposi sarcoma: a clinical and pharmacologic study to improve therapeutic index. *Am J Clin Oncol* 24:177-184.
87. Stein ME, Lachter J, Spencer D, Margolius L, Bezwoda WR (1996) Variants of Kaposi's sarcoma in Southern Africa. A retrospective analysis (1980-1992). *Acta Oncol* 35:193-199
88. Stelzer KJ, Griffin TW (1993) A randomized prospective trial of radiation therapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:1057-1061

89. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, Arasteh K, Spittle M, Rios A, Aboulafia D, Galleshaw J, Dezube BJ (1998) 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* 16:683-691
90. Tappero JW, Berger TG, Kaplan LD et al (1991) Cryotherapy for cutaneous Kaposi's sarcoma (KAPOSI-SAR-KOM) associated with acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a phase II trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 4: 839-846
91. Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF et al (1993) Kaposi's sarcoma: epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. *J Am Acad Dermatol* 28: 371-395
92. Tovey MG, Benizri E, Gugenheim J, Bernard G, Eid P, Blanchard B, Hofman P (1996) Role of the type I interferons in allograft rejection. *J Leukoc Biol* 59:512-517.
93. Tucker SB, Winkelmann RK (1976) Treatment of Kaposi's sarcoma with vinblastine. *Arch Dermatol* 112: 958-961
94. Trattner A, Reizis Z, David M, Ingber A, Hagler J, Sandbank M (1993) The therapeutic effect of intralesional interferon in classical Kaposi's sarcoma. *Br J Dermatol* 129: 590-593
95. Tulpule A, Scadden DT, Espina BM, Cabriaes S, Howard W, Shea K, Gill PS Results of a randomized study of IM862 nasal solution in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma (2000) *J Clin Oncol* 18:716-723
96. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, Harrington W Jr, Friedman-Kien A, Espina BM, Garces C, Mantelle L, Mettinger K, Scadden DT, Gill PS (2002) Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 95:147-154
97. Vadhan-Ray S, Wong G, Gnecco C, Cunningham-Rundles S, Krim M, Real FX, Oettgen HF, Krown S (1986) Immunological variables as predictors of prognosis in patients with Kaposi's sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer Res* 46: 417-425
98. Walmsley S, Northfelt DW, Melosky B, Conant M, Friedman-Kien AE, Wagner B (1999) 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* 22:235-246.
99. Volberding PA, Mitsuyasu RT, Golando JP, Spiegel RJ (1987) Treatment of Kaposi's sarcoma with interferon alpha-2b (Intron® A). *Cancer* 59: 620-625
100. Volberding, PA, Abrams DI, Conant M, Kaslow K, Vranizan K, Ziegler J (1985) Vinblastine therapy for Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 103:335-338
101. Welles L, Saville MW, Lietzau J, Pluda JM, Wyvill KM, Feuerstein I, Figg WD, Lush R, Odom J, Wilson WH, Fajardo MT, Humphrey RW, Feigal E, Tuck D, Steinberg SM, Broder S, Yarchoan R (1998) Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 16:1112-1121
102. Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M, Brink NS, Copas A, Boshoff C, Hatzioannou T, Suggett FE, Aldam DM, Denton AS, et al. (1995) Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet* 346: 799-802

7. Verfahren zur Konsensbildung

Das Manuskript wurde im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), sowie den nachstehend aufgeführten Fachgesellschaften erstellt. Die Abstimmung in der Konsensuskonferenz, unter den primär beteiligten Experten und den Autoren koordinierte Prof. Dr. med. Claus Garbe, Tübingen.

7.1 Experten-Konsensuskonferenz

Ein Konsens über alle Grundsatzfragen der Leitlinie „Kaposi-Sarkom“ wurde auf der Experten-Konsensuskonferenz am 14.-15. Feb. 2003 erreicht. Die Federführung liegt bei der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), deren Vorstandsmitglieder Axel Hauschild, Kiel, Reinhard Dummer, Zürich und Claus Garbe, Tübingen, zur Tagung eingeladen haben. Teilnehmer waren:

Prof. Dr. med. Jürgen Becker, Würzburg, Dr. med. Jörg Böttjer, Minden, Prof. Dr. med. Reinhard Dummer, Zürich, Prof. Dr. med. Alexander Enk, Heidelberg, Prof. Dr. med. Claus Garbe, Tübingen, PD. Dr. med. Sylke Gellrich, Berlin, Prof. Dr. med. Axel Hauschild, Kiel, Prof. Dr. med. Roland Kaufmann, Frankfurt, PD Dr. med. Christoph Kettelhack, Basel, Prof. Dr. med. Ruthild Linse, Erfurt, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Cornelia Mauch, Köln, Dr. med. Peter Mohr, Buxtehude, Prof. Dr. med. Dorothee Nashan, Freiburg, Prof. Dr. med. Uwe Reinhold, Bonn, Prof. Dr. med. Günther Sebastian, Dresden, Prof. Dr. med. Wilhelm Stolz, München, Prof. Dr. med. Wolfgang Tilgen, Homburg, Dr. med. Uwe Trefzer, Berlin, PD. Dr. med. Selma Ugurel, Mannheim, Prof. Dr. med. Matthias Volkenandt, München

Die Veranstaltung wurde mit einer Reisekostenunterstützung der Firma Hoffmann-LaRoche, Grenzach-Whylen, Deutschland, durchgeführt.

7.2 Abstimmung der Manuskripte über Email-Versand

Ein Konsens über alle Detailfragen der Leitlinie „Kaposi-Sarkom“ wurde mit allen Teilnehmern der Experten-Konsensuskonferenz (s.o.) hergestellt, unter Einbeziehung weiterer Teilnehmer des Konsensus-Prozesses:

Prof. Dr. med. Helmut Breuninger, Tübingen, Prof. Dr. med. Ulrich Keilholz, Berlin, Prof. Dr. med. Hans Christian Korting, München, Prof. Dr. med. Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig, Prof. Dr. med. Andreas Mackensen, Regensburg, Dr. med. Rolf Ostendorf, Mönchengladbach, Dr. med. Michael Reusch, Hamburg, Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf, Mannheim, Dr. med. Martin Schlaeger, Oldenburg, Prof. Dr. med. Helmut Schöfer, Frankfurt, Prof. Dr. med. Gerold Schuler, Erlangen, Prof. Dr. med. Rudolph Stadler, Minden, Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin, PD. Dr. med. Jens Ulrich, Magdeburg, PD Dr. med. Michael Weichenthal, Kiel

7.3 Abstimmung mit den wissenschaftlichen Fachgesellschaften über das Informationszentrum über Standards in der Onkologie (ISTO)

Die Leitlinie wurde den folgenden Institutionen zur Stellungnahme vorgelegt und deren Änderungswünsche wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator berücksichtigt

Arbeitsgemeinschaften

AEK-P

AGO

AHMO

AIO

ARO

ARNS

CAO

AK Supportivmaßnahmen in der Onkologie (ASO)

Fachgesellschaften:

Deutsche Aids Gesellschaft

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)

Deutsche Röntgengesellschaft

Kooperierende Institutionen:

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)

7.4 Redaktionelle Unabhängigkeit

Die DKG hat für diese S 2-Leitlinie keine finanziellen oder andere Unterstützung von kommerziellen Interessengruppen erhalten. Hinweise auf mögliche Verpflichtungen, Interessenkonflikte oder Einflussnahmen von Dritten sind nicht bekannt.

Alle Teilnehmer der Leitliniengruppe haben schriftlich dargelegt, dass keinerlei finanzielle oder sonstige kommerzielle Interessenskonflikte gegenüber Dritten vorliegen, die eine Einflussnahme auf die Formulierung der Leitlinieninhalte begründen könnten.

Erstellungsdatum: 25. Januar 1998

Datum der letzten Überarbeitung: 3. Februar 2005

Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis Ende Januar 2007 gültig.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Helmut Schöfer

Zentrum der Dermatologie und Venerologie

Klinikum der J.W. Goethe-Universität Frankfurt/M

Theodor-Stern-Kai 7

60596 Frankfurt/M

Tel.: 069-6301-5704 (6833)

Fax: 069-6301-5981

Email: Schoefer@em.uni-frankfurt.de

Anpassung für die Homepage der ADO

Korrektur einzelner Rechtschreib- oder Formatierungsfehler sowie Konversion in das PDF-Format (jedoch keinerlei inhaltliche Änderungen): 9. Februar 2005

Dr. med. Charis Papavassilis (Email: webmaster@ado-homepage.de)