

Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	3
2.3.1 Dynamische Histogenesekonzepte	3
2.3.2 Molekulare Pathomechanismen und Vulnerabilitäten der Tumorzelle	3
2.4 Risikofaktoren	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	4
4 Klinisches Bild	4
4.1 Symptome	4
5 Diagnose	5
5.2 Diagnostik	5
5.3 Klassifikation	7
5.3.3 Remissionskriterien	7
5.4 Prognostische Faktoren	9
6 Therapie	9
6.1 Therapiestruktur	9
6.1.1 Erstlinientherapie	10
6.1.1.1 Geeignet für intensive Therapie	12
6.1.1.2 Nicht fit für intensive Therapie	12
6.1.1.3 Zielgerichtete Arzneimittel	13
6.1.1.4 Isoliert kutaner Befall - Strahlentherapie	13
6.1.2 Konsolidierende Stammzelltransplantation	13
6.1.3 Rezidiv / Refraktärität	14
6.1.4 Experimentelle Therapieansätze	14
6.2 Besondere Situationen	15
6.2.1 Begleitende hämatologische Neoplasien	15
6.2.2 ZNS Beteiligung	15
6.2.3 Isoliert kutaner Befall	15
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	15
8.1 Verlaufskontrolle	15
9 Literatur	16
10 Aktive Studien	19
14 Links	19
15 Anschriften der Experten	20
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	21

Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN)

ICD-10: C86.4

Stand: Januar 2022

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Marco Herling, Paul Bröckelmann, Antonio Cozzio, Edgar Dippel, Peter Dreger, Emmanuella Guenova, Constanze Jonak, Markus G. Manz, Ilske Oschlies, Peter Reimer, Andreas Rosenwald, Ingrid Simonitsch-Klupp, Bernhard Wörmann

1 Zusammenfassung

Die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN) ist eine sehr seltene und meist aggressiv verlaufende hämatologische Neoplasie unreifer Vorläufer plasmazytoider dendritischer Zellen mit myeloischer und lymphatischer Prägung. Den mehrfachen Revisionen der Terminologie der Erkrankung (z.B. vormals *Blastisches NK-Zell Lymphom*) liegen Kontroversen zur Ursprungszelle und bzgl. ihrer Einordnung in Klassifikationsschemata zugrunde.

Die BPDCN tritt überwiegend bei älteren Erwachsenen und nur selten bei Kindern auf. Kutane singuläre oder multilokuläre, oft kontusiforme Läsionen stellen die häufigste Initialmanifestation dar. Meist liegt jedoch bereits zu diesem Zeitpunkt oder wenig später eine rasch progrediente systemische Ausbreitung mit Krankheitsmanifestation in Knochenmark, peripherem Blut und Lymphknoten vor. Ausgehend von Pathogenesemodellen gemeinsamer Vorläuferzellaberrationen und variabler Differenzierungspotenz besteht eine enge histogenetische Beziehung der BPDCN zu koexistierenden oder im Verlauf auftretenden myeloischen Neoplasien wie z.B. CMML, MDS oder AML.

Wegweisend in der Diagnostik ist der charakteristische Immunphänotyp der Tumorzellen mit Expression von CD123, CD4, CD56 bei Abwesenheit von pan-T, pan-B und myeloischen Markern. Voraussetzung für die rasch erforderliche, zielgerichtete Diagnostik und die Einleitung der Patient*innen-orientierten Therapie ist eine enge, interdisziplinäre Kooperation von Hämatologie, Dermatologie, Dermatopathologie und Pathologie.

Unbehandelt führt die BPDCN in kurzer Zeit zum Tod. Je nach Komorbiditäten und Allgemeinzustand der Patient*innen kommen in der Primärtherapie Polychemotherapien analog den Protokollen für akute Leukämien (z.B. nach GMALL) oder aggressive Lymphome sowie weniger intensive Lymphomregime oder Monosubstanzen zum Einsatz. Mit mittleren Gesamtüberlebenszeiten von <2 Jahren sind die therapeutischen Ergebnisse in der BPDCN bisher sehr unbefriedigend. Längerfristige Krankheitskontrollen werden lediglich mit einer konsolidierenden Stammzelltransplantation erreicht. Hoffnungsträger sind neue zielgerichtete Therapieansätze.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN) ist eine sehr seltene und meist aggressiv verlaufende hämatologische Neoplasie. Die Differenzierung der Tumorzelle entspricht der von Vorläufern dendritischer Zellen (DC) mit myeloischer und lymphatischer Prä-

gung. Trotz der meist kutanen Primärmanifestation ist die BPDCN eine hämatologische Systemerkrankung mit Manifestationen in Knochenmark, Blut und viszeralen (lymphatischen) Organen. Das hohe Rezidivrisiko nach konventionellen Systemtherapien mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 16-24 Monaten nach Diagnosestellung charakterisiert die aktuell schlechte Prognose der BPDCN.

2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der BPDCN liegt bei 0,04 / 100.000 / Jahr [1]. Sie tritt gehäuft bei männlichen Patienten mit einem Geschlechterverhältnis von 3 bis 4:1 und mit einem medianen Erkrankungsalter von ca. 64 Jahren v.a. im höheren Lebensalter auf. Es besteht ein zweiter Altersgipfel bei Patient*innen <20 Jahren [1, 2].

2.3 Pathogenese

2.3.1 Dynamische Histogenesekonzepte

Reife DC bestehen aus konventionellen („myeloischen“) DC (cDC, unterteilt in cDC1 und cDC2) und aus plasmazytoiden (p)DC. Sie alle nehmen unterschiedliche Funktionen in der Aktivierung spezifischer T-Zell Subpopulationen wahr. Die pDC sind phänotypisch Linien^{neg.} CD4⁺ CD123^{high} HLA-DR^{high} und produzieren große Mengen an Interferon Typ-I (IFN-I) als Reaktion auf Virusinfektionen [3]. Es ist allgemein anerkannt, dass sich normale pDC aus myeloischen und/oder aus lymphoiden Vorläufern des Knochenmarks entwickeln. Einige Studien suggerieren, dass die BPDCN eher mit ruhenden pDC myeloischen Ursprungs verwandt ist [4].

Aus aktuellen Analysen der Transkriptome, Genkopiezahlen und Mutationen von zwölf BPDCN im Vergleich zu 164 akuten Leukämien ergaben sich neue Erkenntnisse zur ontogenetischen Einschätzung der BPDCN [5]:

- Es besteht eine gewisse molekulare Heterogenität unter den BPDCN;
- Die Signaturen der BPDCN sind unter den akuten Leukämien denen der B-Zell akuten lymphoblastischen Leukämie (B-ALL) am ähnlichsten;
- BPDCN tragen prominente Signaturen von pDC, aber in einem Teil der Fälle auch von sogenannten AS-DC. AS-DC sind eine kürzlich definierte Population von prä-DC, welche sich durch eine AXL⁺ SIGLEC6⁺ Signatur innerhalb der CD123^{high} HLA-DR^{high} DC auszeichnen [6, 7]. Diese Population enthält pDC- und cDC-ähnliche angereicherte Signaturen. AS-DC haben zudem funktionelle Eigenschaften, die zwischen denen der pDC und der cDC liegen, sich aber näher an den cDC ansiedeln.

Es wird daher aktuell angenommen, dass BPDCN-Zellen nicht homogen differenziert sind und sich nicht aus einem streng uniformen Pool von Vorläufern generieren. Sie weisen daher in einem Teil der Fälle eine Ähnlichkeit mit pDC und in einer weiteren Fraktion Ähnlichkeiten mit AS-DC auf. Gemeinsam ist den Subtypen dieser DC und den Fraktionen der BPDCN Fälle aber die Koexistenz myeloischer und lymphatischer Eigenschaften.

2.3.2 Molekulare Pathomechanismen und Vulnerabilitäten der Tumorzelle

Einblicke in die Genetik der Erkrankung haben zwar bisher keine BPDCN-spezifischen Läsionen detektiert, jedoch finden sich typischerweise komplexe chromosomale Aberrationen mit ca. 9 pro Fall. Diese betreffen v.a. Verluste bekannter Tumorsuppressor-Gene wie *RB1*, *IKZF1/2/3*, *ETV6*, *NR3C1*, *CDKN2A/B* oder *TP53* [8]. Die häufigsten Genmutationen finden sich in 'myeloischen' Genen wie *TET2* (50-60%), *ASXL1* (40-50%) und *ZRSR2* (≈30%) in Assoziation mit 'lymphatischen' Mutationen wie in *IKZF1* sowie in Molekülen der Immunantwort wie *IFNGR*,

TGFB, *CLEC4C* und *IFNA* [5, 9, 10]. All dies mündet in prominenten Signaturen der epigenetischen Deregulation, der NFκB-Aktivierung, aberrantem SOX4, der Abhängigkeit von TCF4-/BRD4 transkriptionellen Netzwerken, der Zellzyklusderegulation und einer Apoptoseresistenz.

Der E-Box-Transkriptionsfaktor TCF4 wurde mittels RNAi-Screen als Masterregulator des onkogenen Programms von BPDCN identifiziert. Seine experimentelle Herunterregulierung führte zum Verlust des BPDCN-spezifischen Genexpressionsprogramms und zur Apoptose [11]. Hochregulierte TCF4-abhängige Gene beinhalteten solche, die für die Entwicklung und Funktion von pDC essentiell sind, aber auch bekannte Onkogene wie *MYC*, *BCL2* oder *TCL1*. Ein Hochdurchsatz-Substanzscreen mit >1,910 *small molecules* fand in BPDCN-Zellen besonders prominente Sensitivitäten gegenüber *bromodomain und extra-terminal domain* (BET) Inhibitoren, welche in Xenograft-Modellen auch das Wachstum der BPDCN Zellen hemmten [11].

2.4 Risikofaktoren

Große epidemiologische Analysen zur BPDCN existieren nicht. In den größeren klinisch-retrospektiven Analysen werden keine genetisch-prädisponierenden oder eindeutige Umweltfaktoren, die mit einem erhöhten Risiko für eine BPDCN assoziiert wären, berichtet [2, 12, 13]. Es besteht aber eine histogenetische Beziehung der BPDCN zu myeloischen Neoplasien, mit zum Teil gemeinsamen genetischen Vorläuferläsionen. Besonders häufig findet sich daher eine Assoziation der BPDCN mit dem [myelodysplastischen Syndrom \(MDS\)](#), der [chronischen myelomonozytären Leukämie \(CMML\)](#) oder der [akuten myeloischen Leukämie \(AML\)](#). Die Häufigkeitsangaben zu solchen myeloischen Co-Malignomen schwanken zwischen 20-40% der BPDCN-Fälle. Diese Neoplasien treten teils auch als der BPDCN vorangehende oder nachfolgende Ereignisse auf [12, 14, 15]. Neben den *de-novo* BPDCN sind sehr selten auch Fälle von BPDCN mit einer Assoziation zu Vortherapien, z. B. mit Alkylanzien, für eine andere Tumorerkrankung beschrieben worden [16].

3 Vorbeugung und Früherkennung

Spezifische Empfehlungen zur Vorbeugung oder Früherkennung können aus den epidemiologischen Daten nicht abgeleitet werden. Es liegt derzeit keine Evidenz zu wirksamen Maßnahmen der Vorbeugung vor. Auch gibt es bisher keine Hinweise auf die Existenz von fakultativen Vorläuferläsionen. Eine Assoziation mit der klonalen Hämatopoese von unbestimmtem Potential (CHIP) wird nur sporadisch berichtet [17]. Ein systematisches Screening zur Früherkennung wird nicht empfohlen.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Die BPDCN manifestiert sich in nahezu allen Patient*innen primär kutan (86-94%). Es zeigen sich in der Regel asymptomatische, meist schnell progrediente Hautläsionen heterogener Größe und Morphologie, siehe [Abbildung 1](#). Knoten und kontusiforme livide Makulae stellen die häufigste Morphologie kutaner BPDCN Läsionen dar.

Abbildung 1: Kutane Manifestationen der BPDCN



Hautmanifestationen von 2 BPDCN Patienten (links und 3 Abbildungen rechts). Eine umfassendere, bildliche Darstellung charakteristischer Veränderungen einschl. einer Analyse der Morphologie findet sich unter https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/183821/1/833_bruggen_mc_et_al_clinical_diversity_and_treatment_approaches_to_blastic_plasmacytoid_dendritic_cell_neoplasm_a_retrospective_multicentre_study_jeadv_2020

Häufig (>70%) sind die primären Hautläsionen tumorös-nodulär, Plaques oder Papeln und imponieren in ihrer Färbung wegen der überdurchschnittlich häufigen Hämorrhagien als rötlich-violette kontusiforme, bis hin zu Hämatom-artigen, Läsionen. Bei knapp 50% der Patient*innen tritt zuerst ein isolierter Hautbefall auf. Es werden ungefähr gleich häufig singuläre kutane Läsionen wie ein multilokulärer Befall beobachtet (55% vs. 45%) [2]. Als Infiltrat kann die Ausbreitung bis hin zu einer Purpura reichen; letztere findet man in bis zu 30% der Fälle [18, 19, 20].

Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf kommt es nach im Median 2,5 Monaten zu klinisch manifesten extrakutanen Manifestationen. Wegen häufiger diagnostischer Verzögerung zwischen Auftreten der ersten kutanen Läsionen bis zur bioptischen Sicherung des Infiltrats liegt bei bestätigter BPDCN-Erstdiagnose in ca. 90% der Fälle bereits eine Systemerkrankung mit kutaner und leukämischer Manifestation vor, nachweisbar im Knochenmark und/oder peripheren Blut. Sonderfälle sind Präsentationen, die auf die Haut beschränkt sind (4-8%), oder solche mit einem isoliert leukämischen Verlauf ohne Hautbeteiligung (7%) [21, 22, 23, 24]. Nach aktueller Datenlage hat die Art der (Erst-)Manifestation keine prognostische Relevanz [12].

Erkrankungslokalisationen außerhalb der Haut sind das Knochenmark (49-68%), Lymphknoten (27-56%), Milz (17-44%), peripheres Blut (17-28%) oder sonstige extramedulläre Gewebe oder Organe (21-42%) inkl. des ZNS (4-9%, bis zu 30% im Rezidiv) [2, 24, 25, 26, 27, 28]. Aus diesen spezifischen Organmanifestationen ergeben sich auch spezielle Symptome, wie z.B. Zytopenien bei Knochenmarkinsuffizienz. BPDCN-assoziierte Blutbildveränderungen sind in der Regel eine Anämie oder Thrombozytopenie und seltener Leukozytopenien. Höhergradige Leukozytosen treten in der Regel nicht auf. Die Häufigkeit anderer möglicher krankheitsassoziiierter Zeichen wie B-Symptomatik, Infektneigung oder Blutungskomplikationen sind bisher unzureichend untersucht.

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

Die durch die Seltenheit und die häufigen Änderungen der Nomenklatur der Erkrankung bedingten Unsicherheiten haben in der Vergangenheit zu erheblichen Verzögerungen von im Median 4-6 Monaten nach meist kutaner Erstmanifestation bis zur akkuraten histologischen Diagnose geführt. Ein empfohlenes diagnostisches Vorgehen ist in [Tabelle 1](#) abgebildet. Die diagnostischen Maßnahmen und vor allem die Ausbreitungsdiagnostik stellen eine Kombination aus dem gängigen Vorgehen bei akuten Leukämien in Bezug auf die Knochenmarkdiagnostik (siehe

onkopedia Leitlinie [Myelodysplastische Syndrome \(MDS\)](#), [Akute Lymphatische Leukämie \(ALL\)](#), bei aggressiven B-Zell-Lymphomen in Bezug auf die bildgebende Diagnostik (siehe [onkopedia Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom](#)) und bei kutanen Lymphomen dar (siehe [29, 30] und [onkopedia Leitlinie Extranodales Marginalzonen-Lymphom](#)].

Tabelle 1: Diagnostik bei Verdacht auf BPDCN

Ziel	Untersuchung
Diagnosesicherung und Erkrankungsausbreitung	Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund Allgemeinzustand (ECOG/WHO Score) Befallene Körperoberfläche mit Kalkulation des mSWAT* [30]
	Blutbild <ul style="list-style-type: none"> Differenzialblutbild Ggf. Immunphänotypisierung
	Hautbiopsie <ul style="list-style-type: none"> Histologie Immunhistochemie Knochenmarkaspiration <ul style="list-style-type: none"> Zytologie Zytochemie Immunphänotypisierung Fakultativ: Zytogenetik, Panel-Sequenzierung Knochenmarkbiopsie <ul style="list-style-type: none"> Histologie Immunhistochemie Ggf. Biopsie aus weiteren Manifestationen Liquorpunktion <ul style="list-style-type: none"> Zellzahl Differenzierung Ggf. Immunphänotypisierung
	Bildgebung <ul style="list-style-type: none"> CT Hals/Thorax/Abdomen/Becken im Sinne eines „Lymphomstagings“
Ergänzende Untersuchungen / Maßnahmen	Evaluierung der Komorbiditäten (z.B. HCT-CI Score)
	Klinische Chemie, Gerinnung, Urinanalyse, Schwangerschaftstest
	HLA-Typisierung (ggf. auch der Geschwister, Eltern, Kinder) + CMV Status (bei für die allogene Stammzelltransplantation geeigneten Patient*innen)
	Hepatitis- und HIV-Serologie
	EKG, Echokardiographie, Lungenfunktionsdiagnostik

Legende:

* Der mSWAT-Score wurde für *Mycosis fungoides* und das *Sézary Syndrom* entwickelt. Mangels eines eigenen Scores wird seine Anwendung auch für BPDCN empfohlen.

Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch den charakteristischen Immunphänotyp anhand der Immunhistochemie und/oder der Durchflusszytometrie des Haut- und Knochenmarkbiopsates (-aspirates) bzw. der sonstigen betroffenen Gewebe. Das in der Regel zytomorphologisch monomorph blastär imponierende Infiltrat zeigt folgenden Immunphänotyp:

- Expression von mindestens vier der folgenden fünf Marker*: CD123 (≈95%), CD4 (≈95%), CD56 (≈95%), TCL1 (≈90%), BDCA2 (≈90%); Eine simultane Expression von CD123, CD4, CD56, TCL1 und BDCA2 konnte lediglich in 46% von 91 Patient*innen detektiert werden [29]. Das Antikörperpanel sollte immer CD123 enthalten. Expressionen von CD43, TdT, CD68, CD33 sind möglich, selten auch von CD34 oder/und CD117 in Abhängigkeit vom Reifegrad der Zellen [28].bei Abwesenheit Linien-spezifischer Marker; das heißt keine Expression von pan-T Antigenen wie CD3; keine Expression von pan-B Antigenen wie CD79a, keine Expression von myeloisch / Precursor-definierenden Markern wie Lysozym, Myeloperoxidase, CD14, CD11c.

In 20-40% der Fälle wird die Koexistenz einer myeloischen Neoplasie (MDS, CMML, AML) beschrieben. Französische Registerdaten zeigen das Vorliegen von Knochenmarkdysplasien in ≥ 1 Zellreihe(n) in 31% der BPDCN bei Erstdiagnose [2]. Eine Vermehrung von Blasten (BPDCN oder myeloisch) im Knochenmark findet sich in über 90% der BPDCN mit einem mittleren Infiltrationsgrad von etwa 65% (0-100%) [2, 24]. Bei einigen Patient*innen kommt es mit zunehmender Krankheitsausbreitung zu einem leukämischen Verlauf mit Blasten im peripheren Blut.

Zytogenetik (konventionell oder FISH) oder Gensequenzierungen sind für die Etablierung der Diagnose entbehrlich. Sie stellen aber informative Zusatzmethoden dar, wenn es um die Abgrenzung von myeloischen Neoplasien, inklusive von AML mit klonalen pDC Populationen geht [31, 32].

Rearrangements von 8q24 (*MYC*) treten bei 10-15 % der BPDCN auf. Sie sind im Gegensatz zu B-Zell Lymphomen oft mit nicht-Immunglobulin-Loci als Partner vergesellschaftet. In einer Studie bei 118 Patient*innen mit BPDCN wurden 41 (38%) MYC-positive (Umlagerung und Expression) *versus* 59 (54%) MYC-negative Fälle (beide Strata negativ) identifiziert. Die MYC-positiven Fälle waren bei Präsentation älter und wiesen häufiger lokalisierte Hauttumoren auf, hatten aber eine schlechtere Prognose als die MYC-negative Subgruppe [33]. Allgemein gilt aber, dass prognostische oder prädiktive Marker von klinischer Relevanz aktuell nicht etabliert sind; dies gilt auch für den immunphänotypischen Reifegrad der dendritischen Tumorzelle [28].

5.3 Klassifikation

Die Nomenklatur und die histogenetischen Konzepte um die BPDCN unterlagen seit Beginn der frühen 2000er Jahre einem sehr dynamischen Wandel [14], was systematische Analysen zusätzlich erschwerte. In vorangehenden Klassifikationen wurde zunächst noch die Abstammung von natürlichen Killerzellen (NK Zellen) zugrunde gelegt (*Blastic NK-cell Lymphoma*, WHO Klassifikation 2001). Mit neueren immunphänotypischen Daten seit ca. 2002 und offiziell seit der 2008er Ausgabe der WHO Klassifikation hämatopoetischer Erkrankungen gilt, dass die Erkrankung von pDC bzw. deren Vorläufern abstammt oder ihnen zumindest in ihrer Differenzierung sehr ähnlich ist [14, 34, 35]. In der 2016er Klassifikation der WHO ist die BPDCN unter den myeloischen Neoplasien im Kapitel der akuten Leukämien geführt.

5.3.3 Remissionskriterien

Eine Remissionskontrolle erfolgt in der Regel nach Erreichen der empfohlenen Zykluszahl bzw. Therapiedauer oder bei klinischen Hinweisen auf Erreichen einer Remission bzw. Auftreten eines Progresses oder Rezidivs. Bei Patient*innen, die intensiviert z.B. analog ALL-Protokollen behandelt werden, sollte nach Induktionszyklus 1 eine erste Remissionskontrolle erfolgen und sofern machbar frühzeitig eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) in erster CR oder guter PR angestrebt werden.

Die Beurteilung des Therapieansprechens muss die verschiedenen Krankheitsmanifestationen mit kutanem, Knochenmark- und/oder viszeralem (v.a. nodalem) Befall berücksichtigen. Es bestehen bislang keine international konsentierten Remissionskriterien für die BPDCN. In der bislang größten prospektiven Studie wurden u.a. Untersuchungen der Haut, des Differenzialblutbildes, des Knochenmarks sowie bildgebende Verfahren z.B. bei nodalen Manifestationen eingesetzt [25]. Es erscheint derzeit sinnvoll, in der klinischen Praxis eine vergleichbare Strategie wie die von Pemmeraju et al. anzuwenden [25]. Auch erscheint eine Kombination der Methoden zur Remissionskontrolle von akuten Leukämien (Knochenmark), nodalen (CT-basiert) und kutanen Lymphomen (z.B. mSWAT, entwickelt für die häufigsten Formen - Mycosis fungoides und das Sézary Syndrom) sinnvoll.

Die derzeit empfohlenen Remissionskriterien sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Kriterien zur Evaluation des Therapieansprechens der BPDCN sowie Definition eines Progresses/Rezidivs (adaptiert nach Pemmaraju et al. [25])

Status	Lokalisation	Kriterien
CR	KM	Blastenanteil $\leq 5\%$
	pB	Neutrophile $\geq 1.000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$, keine Blasten
	Haut	Komplette Normalisierung aller Läsionen entsprechend mSWAT ¹ , keine neuen Läsionen
	LK/Milz/E _x	Normalisierung (CT)
CRi	KM	Blastenanteil $\leq 5\%$
	pB	Inkomplette Erholung Neutrophile und/oder Thrombozyten, keine Blasten
	Haut	Komplette Normalisierung aller Läsionen entsprechend mSWAT ¹ , keine neuen Läsionen
	LK/Milz/E _x	Normalisierung (CT)
CRc	KM	Blastenanteil $\leq 5\%$
	pB	Neutrophile $\geq 1.000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$, keine Blasten
	Haut	Rückgang aller Läsionen (mSWAT ¹) mit residuellen Veränderungen (+/- BPDCN-Nachweis in Biopsie)
	LK/Milz/E _x	Normalisierung (CT)
PR	KM	$\geq 50\%$ Reduktion des Blastenanteils auf 5 - 25%
	pB	Neutrophile $\geq 1.000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$
	Haut	50 - <100% Normalisierung der Läsionen entsprechend mSWAT ¹ , keine neuen Läsionen
	LK/Milz/E _x	$\geq 50\%$ Reduktion der Manifestationen (CT, SPD analog Luganokriterien ²), keine neuen und/oder progredienten Läsionen
SD		PR nicht erfüllt, aber kein Progress für mindestens 8 Wochen
Rezidiv nach CR/CRi/CRc	KM	>5% Blasten
	pB	Blastennachweis
	Haut	Zunahme der Läsionen entsprechend mSWAT ¹ um mehr als die Summe des Nadirs + 50% Ausgangsbefall
	LK/Milz/E _x	Neue Läsionen > 1,5 cm, $\geq 50\%$ Zunahme der Manifestationen des Nadirs (CT, SPD analog Luganokriterien ²)
Progress nach PR	KM	$\geq 25\%$ Blasten
	pB	Nicht definiert (vgl. Appendix Pemmaraju et al. NEJM 2020)
	Haut	Zunahme der Läsionen (mSWAT ¹) um mehr als die Summe des Nadirs + 50% Ausgangsbefall
	LK/Milz/E _x	Neue Läsionen >1,5 cm, $\geq 50\%$ Zunahme der Manifestationen des Nadirs (CT, SPD analog Luganokriterien ²)
PD	KM	$\geq 50\%$ Anstieg des Blastenanteils, >5% Blasten
	pB	≥ 1 der folgenden Kriterien (und nach Ausschluss anderer Ursachen): <ul style="list-style-type: none"> $\geq 50\%$ Abfall von Neutrophilen und/oder Thrombozyten Hb-Wert Abfall um min. 2 g/dL Transfusionsbedarf
	Haut	≥ 1 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> >25% Zunahme der Läsionen (mSWAT¹) Neue Läsionen

Status	Lokalisation	Kriterien
	LK/Milz/Ex	Neue Läsionen >1,5 cm, \geq 50% Zunahme der Manifestationen (CT, SPD analog Luganokriterien ²)

Legende:

CR: Komplette Remission, CRi: Komplette Remission mit inkompletter hämatopoetischer Erholung, CRc: Klinische komplette Remission, PR: Partielle Remission, SD: Stabile Erkrankung, PD: Progress, KM: Knochenmark, pB: Peripheres Blut, LK: Lymphknoten, Ex: Sonstiger extranodaler Befall, CT: Computertomographie, SPD: Summe der Produkte der Durchmesser.

¹ mSWAT: Modified Severity Weighted Assessment Tool [30];

² Lugano-Kriterien [42]

Zur umfassenden Beurteilung ist neben einer gründlichen Untersuchung der gesamten Haut ein Differenzialblutbild, eine Knochenmarkdiagnostik inkl. Biopsie sowie ggf. eine Bildgebung extramedullärer Manifestationen notwendig. Die prognostische Bedeutung einer CR gegenüber einer CRi oder CRc ist fraglich. Weitere Techniken zur Detektion einer molekularen minimalen Resterkrankung (MRD) sind bei der BPDCN nicht standardisiert, werden in Einzelfällen aber zur Therapiesteuerung und Remissionskontrolle nach alloSZT in Analogie zu anderen hämatologischen Neoplasien angewendet.

5.4 Prognostische Faktoren

In einer multivariablen Analyse der bisher größten, retrospektiven Fallserie mit 398 Patient*innen waren hohes Lebensalter (Hazard Ratio, HR: 1,02; 95%CI 1,01-1,03), systemischer Befall inkl. Hautbefall (HR 5,37; 95%CI 3,15-9,17) und extranodaler Befall (HR 4,68; 95%CI 2,61-8,40) mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben (OS) assoziiert. Ein günstigeres OS wurde bei Patient*innen mit ECOG <2 (HR 0,44; 95%CI 0,29-0,66), lymphatischen Therapieprotokollen mit anschließender alloSZT (HR 0,21; 95%CI 0,12-0,39) bzw. autologer SZT (HR 0,24; 95%CI 0,10-0,59) beobachtet, während Immunphänotyp oder Karyotyp keine prognostische Signifikanz zeigten [13].

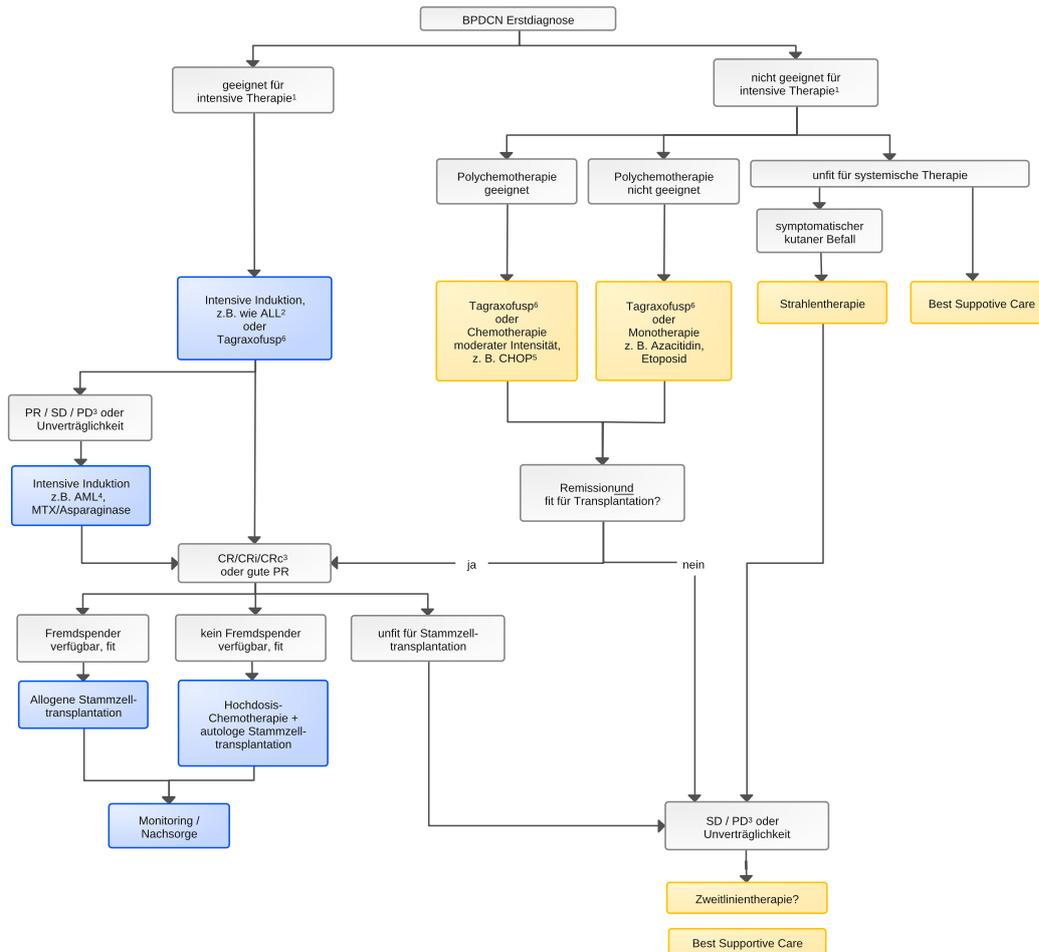
6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Unbehandelt führt die BPDCN rasch zum Tod. Daher ist bei therapiefähigen Patient*innen die umgehende Einleitung einer Behandlung, die alle therapeutischen Optionen sowie den Allgemeinzustand und Komorbiditäten berücksichtigt, indiziert. Bei potenziell transplantationsgeeigneten Patient*innen ist das Therapieziel kurativ und beruht auf der Strategie der Induktion einer CR durch eine geeignete Primärtherapie, gefolgt von einer konsolidierenden, myeloablativen alloSZT oder ggf. autoSZT. Bei allen anderen Patient*innen besteht das Therapieziel in Lebensverlängerung, Symptomlinderung und -vermeidung sowie Verbesserung und Erhalt der Lebensqualität durch möglichst langdauernde Phasen therapiefreier Remission.

Ein Therapiealgorithmus ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

Abbildung 2: Therapie der blastischen plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie (BPDCN)



Legende:

■ kurative Therapie; ■ nicht-kurative Therapie

¹ Parameter sind ECOG-Status </>2, Alter, Komorbidität, u. a.; ² ALL - Akute lymphatische Leukämie; ³ CR: Komplette Remission, CRi: Komplette Remission mit inkompletter hämatopoetischer Erholung, CRc: Klinische komplette Remission mit residuellem Hautbefund ohne histologischen Nachweis von BPDCN, PR: partielle Remission, SD: stabile Erkrankung, PD: Progress; ⁴ Akute Myeloische Leukämie; ⁵ CHOP - Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n; ⁶ Zulassung nur für die Erstlinientherapie

Patient*innen sollten in klinische Studien eingebracht und im Rahmen von Registern dokumentiert werden.

6.1.1 Erstlinientherapie

Nach Diagnosestellung einer BPDCN sollte eine Erstlinientherapie eingeleitet werden, auch wenn die verfügbaren Daten aktuell keine vergleichende Beurteilung einer sofortigen gegenüber einer verzögerten Therapieeinleitung zulassen. Aufgrund der Seltenheit und klinisch heterogenen Präsentation besteht für die BPDCN kein einheitlicher bzw. ausreichend Evidenz-basierter Behandlungsstandard. So wurden in einer retrospektiven Analyse von 59 in den USA behandelten BPDCN Patient*innen 22 unterschiedliche Therapieregime eingesetzt [12].

Abhängig von Alter, Komorbiditäten, Allgemeinzustand und Patientenpräferenzen sowie der Verfügbarkeit einer allogenen Stammzellspende wird entweder eine intensive Induktionsbehandlung gefolgt von einer potenziell kurativen SZT oder eine symptomorientierte weniger intensive Therapie in nicht-kurativer Intention durchgeführt. Sollte sich bei grundsätzlich transplantationsfähigen Patient*innen im Anschluss an eine dem Alter oder dem krankheitsbedingten reduzierten Allgemeinzustand angepasste weniger intensive Induktion mit z.B. Tagraxofusp

ein ausreichendes Ansprechen zeigen, kann eine dann potenziell kurative, konsolidierende alloSZT nach individualisierter Konditionierung erwogen werden.

Basierend auf retrospektiven Fallserien werden die Behandlungsansätze meist in niedrig, mittel und hoch intensive Therapien und nach „myeloischen“ vs. „lymphatischen“ Therapieregimen unterschieden [2, 12, 13]. Das Erreichen einer möglichst kompletten Remission (CR) vor einer alloSZT ist prognostisch günstig und wird je nach Therapieregime in 41-91% der Fälle erreicht [13, 24, 27, 28, 36, 37]. Hierbei zeigte sich in verschiedenen Serien eine tendenziell höhere CR-Rate mit intensiven v.a. für akute lymphatische Leukämien konzipierten Polychemotherapien, z. B. analog GMALL/LBL. Es fehlen jedoch dezidierte „real world“ Daten zum genauen Anteil der Patient*innen mit BPDCN, die einer solch intensiven Therapie zugeführt werden können. Wir schätzen, dass der Anteil bei etwa 30% liegt. Die Intensität der Protokolle kann möglicherweise auf die vermutlich effektivsten Substanzen wie Asparaginase und Methotrexat (Aspa-MTX) reduziert werden [3]. Des Weiteren kommen AML-typische Regime (z.B. 7+3 aus Cytarabin + Daunorubicin) oder weniger intensive Lymphomprotokolle, wie z.B. CHOP, zum Einsatz. Bei ausbleibender Remission unter z.B. initial ALL-typischer Induktion kann basierend auf Einzelfallberichten der Wechsel auf ein alternatives z.B. AML-typisches Induktionsregime empfohlen werden [20].

Relevante Fallserien, die seit der etablierten Diagnose „BPDCN“ publiziert wurden, sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Tabelle 3: Ergebnisse von Kohortenstudien zur Erstlinientherapie der BPDCN

Serie	N	Rate kompletter Remissionen*	Primäre Stammzelltransplantation erreicht (allo- oder auto-SZT)*
Valentini et al, 2020 [24]	68	Polychemotherapie: 54%	45%
Yun et al, 2020 [27]	42	<ul style="list-style-type: none"> • HyperCVAD 91% • CHOP 50% • Tagraxofusp 50% 	Polychemotherapie: 52% Tagraxofusp: 25%
Brüggen et al, 2020 [38]	37	nicht angegeben	30% (bzw. 69% aller Patient*innen nach 2008)
Pemmaraju et al, 2019 [25] #	29	Tagraxofusp 72%	45%
Taylor et al, 2019 [12]	59	nicht angegeben	42%
Garnache-Ottou, 2019 [2]	78	ALL-Therapie 75-79% AML-Therapie 68% CHOP-Therapie 38%	38-50% 37-54% 13-33%
Martin-Martin et al, 2015 [28]	46	55%	20% (der intensiv induzierten Patient*innen)
Pagano et al, 2013 [24]	43	AML-Therapie 27% ALL-Therapie 67%	14%
Dalle et al, 2010 [39]	47	47%	21%
Reimer et al, 2004 [36]	97	CHOP-Therapie 55% ALL/AML-Therapie 94%	11%
Serie	N	Gesamtüberlebenszeit (Median)	
Laribi et al., 2020 [13]	398	<ul style="list-style-type: none"> • NHL/AL-Therapie + allo SZT: Median nicht erreicht • NHL/AL-Therapie + auto SZT: 68 Monate • AL-Therapie ohne Konsolidierung: 18 Monate • NHL-Therapie ohne Konsolidierung: 14 Monate 	

Legende:

* keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieformen; # bisher einzige prospektive Interventionsstudie

Daraus kann mit Vorbehalten aufgrund des heterogenen und retrospektiven Datencharakters postuliert werden:

- Die mediane Gesamtüberlebenszeit scheint über den langen Publikationszeitraum dieser Serien mit früher 8-12 Monaten auf zuletzt 16-24 Monate tendenziell verbessert.
- Ein Effektivitätsvorteil scheint für ALL-gegenüber AML- oder CHOP-Protokollen zu bestehen.
- Langfristige Remissionen sind lediglich durch eine SZT zu erzielen; die mediane Gesamtüberlebenszeit wird um das 3-5-fache verlängert.
- Es existiert weiterhin kein internationaler Konsensus zu uniformen Kriterien des Therapieansprechens.

Nach Analyse von 398 BPDCN-Patient*innen aus 75 weltweiten Zentren beobachtete eine internationale Autorengruppe die günstigsten Therapieergebnisse nach Einsatz intensiver „lymphatischer“ Regime gefolgt von einer SZT (allo- oder autoSZT) [13].

6.1.1.1 Geeignet für intensive Therapie

Bezüglich der Eignung für intensive Primärtherapien bei Patient*innen mit BPDCN existieren keine Daten zu Altersgrenzen. Prinzipiell sollte zur Prüfung eines potenziell kurativen Ansatzes die primäre Eignung für eine konsolidierende alloSZT durch frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum evaluiert werden. Diesbezüglich kann bei Patient*innen mit primär, z.B. krankheitsbedingt, eingeschränktem Allgemeinzustand auch versucht werden, mit potenziell weniger intensiven Regimen, wie z.B. CHOP oder auch Tagraxofusp, siehe Kapitel 6.1.1.3, eine CR zu erreichen und anschließend eine alloSZT nach Toxizitäts-adaptierter Konditionierung oder ggf. eine autoSZT durchzuführen.

In einer französischen Fallserie wurden zuletzt vergleichbare CR-Raten für Aspa-MTX (75%, mOS 15 Monate), ALL/LBL-Protokolle (79%, mOS 15 Monate) und AML-typische Regime (68%, mOS 18 Monate) berichtet [2]. Diese intensivierten Therapieansätze resultierten in günstigeren Ergebnissen als für CHOP (38% CR-Rate, mOS 11 Monate) oder noch weniger intensive Behandlungsansätze mit Monosubstanzen (10% CR-Rate, mOS 4 Monate) [2].

Basierend auf retrospektiven Auswertungen kommen bei jüngeren Patient*innen meist intensive Polychemotherapien z.B. analog aggressiver lymphatischer Malignome (Methotrexat/Asparaginase, HyperCVAD oder analog ALL/LBL Protokoll) oder myeloischer Leukämien (z.B. Cytarabin + Anthrazyklin) gefolgt von einer alloSZT zum Einsatz. Nach erfolgreicher Durchführung einer potenziell kurativen alloSZT zeigt sich ein deutlich günstigeres medianes Gesamtüberleben [2, 12, 27].

6.1.1.2 Nicht fit für intensive Therapie

Für viele Patient*innen ist bei einem medianen Erkrankungsalter von ca. 65 Jahren und häufig reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2 in 35% der Fälle) [13] eine intensive Induktionstherapie analog ALL/LBL- oder AML-Protokollen mit anschließender SZT nicht ohne relevante therapieassoziierte Mortalität durchführbar. Da die Auswahl der Therapieform in den zur Verfügung stehenden Publikationen nicht randomisiert erfolgte und durch Patientencharakteristika und -präferenzen beeinflusst wird, ist ein valider Vergleich der einzelnen Modalitäten derzeit nicht möglich. Bei ausbleibender Konsolidierung mittels SZT ist ein Progress/Rezidiv der Erkrankung meist unausweichlich und die Mehrzahl der Patient*innen verstirbt innerhalb von 2 Jahren [13].

Moderat intensive Chemotherapieregime wie z.B. CHOP kommen in dieser Situation ebenso zum Einsatz wie Einzelsubstanzen (Etoposid, Bendamustin, Azacitidin, Gemcitabin) oder Tagraxofusp. Darüber hinaus stellt bei lokalisiertem Befall eine symptomorientierte Radiotherapie eine Behandlungsoption dar [26].

6.1.1.3 Zielgerichtete Arzneimittel

Seit November 2020 ist das Fusionsprotein Tagraxofusp für die EU zugelassen. Tagraxofusp bindet zielgerichtet an die CD123-positiven BPDCN Zellen, die toxische Komponente ist modifiziertes Diphtherietoxin. In der Zulassungsstudie wurden 29 therapienaive und 15 vorbehandelte BPDCN-Patient*innen mit einem medianen Alter von 70 Jahren (22 - 84 Jahre) behandelt [25]. Die Einschlusskriterien umfassten u.a. einen guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und eine normale Herzfunktion. Tagraxofusp führte bei nicht vorbehandelten Patient*innen zu einer Rate kompletter Remissionen (CR) von 72%, einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) von 4,1 Monaten und einer Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten von 51,5%. 45% der Patient*innen erhielten eine alloSZT. Zwischenzeitlich vorgestellte Daten einer Ausweitung der Studie auf 65 therapienaive Patient*innen mit längerer Nachbeobachtungszeit zeigen eine Gesamtansprechrates von 75% mit einer CR-Rate von 57%. Dabei erhielten 19 von 37 CR-Patient*innen (51%) eine konsolidierende Stammzelltransplantation [54]. Relevante Nebenwirkungen waren Leberwerterhöhungen, Hypalbuminämie, Ödeme und Thrombozytopenien sowie ein Capillary Leak Syndrome. Im Unterschied zur Zulassung von Tagraxofusp durch die FDA ist die Zulassung durch die EMA auf die Erstlinientherapie beschränkt.

Ob eine Induktion mit Tagraxofusp sowie anschließender alloSZT eine Reduktion der Toxizität und/oder eine Steigerung der Effektivität erlaubt und dadurch mehr Patient*innen einer primär konsolidierenden SZT zugeführt werden können, ist derzeit unklar.

6.1.1.4 Isoliert kutaner Befall - Strahlentherapie

Die Datenlage zur optimalen Versorgung von BPDCN-Patient*innen mit isoliertem kutanen Befall ist gering und heterogen [36, 41]. In Einzelfällen sind anhaltende Remissionen nach lokaler Radiotherapie beschrieben, so dass dieses Konzept v.a. für Patient*innen in reduziertem Allgemeinzustand, höherem Lebensalter, vordergründigen kutanen Symptomen oder bei Ablehnung einer systemischen Therapie eine Behandlungsoption darstellt.

6.1.2 Konsolidierende Stammzelltransplantation

Da die Remissionsdauer ohne konsolidierende SZT trotz guter Gesamtansprechraten (90-95%) und CR-Raten (50-80%) auch nach intensiver Systemtherapie häufig kurz ist, sollte bei Erreichen einer Remission rasch eine - möglichst allogene - SZT angestrebt werden [36]. Monozentrische Daten von 17 Patienten unterstreichen dabei die Relevanz der CR1 vor alloSZT [55]. In der großen internationalen Fallserie erhielten 56% der 398 Patient*innen zwar eine systemische Chemotherapie aber keine konsolidierende SZT [13]. Im Vergleich zu den Patient*innen mit konsolidierender SZT zeigte sich eine deutlich höhere Rezidivrate (78% vs. 27%) und ein schlechteres 3-Jahres OS (11% vs. 72%) [13]. Eine alleinige Systemtherapie ohne konsolidierende SZT ist daher nur in Einzelfällen mit einer langfristigen Remission und potenziellen Heilung verbunden [13, 27].

Diskutiert wird die Intensität der Konditionierung. Eine Meta-Analyse der 4 bis dato informativsten Fallserien zur allo-SZT [26, 37, 49, 50] mit insgesamt 128 Patienten, von denen 61 eine reduzierte und 68 eine myeloablative Konditionierung erhalten hatten, zeigte für die myeloablative Konditionierung ein deutlich reduziertes Rezidivrisiko (18% vs. 40% mit reduzierter Konditionierung), die sich in ein besseres OS (55% vs. 44%) übersetzte [51]. In einer aktuellen, retro-

spektiven Analyse der EBMT Lymphoma and Acute Leukemia Working Parties wurden Ergebnisse von 167 Patient*innen nach allogener (n=151) bzw. autologer (n=16) Stammzelltransplantation analysiert. Dabei zeigte sich eine OS-Rate nach 7 Jahren von 67% nach alloSZT [52]. 53% der Patient*innen erhielten eine myeloablative, 47% eine intensitätsreduzierte Konditionierung. Hierbei ergab sich hinsichtlich Rezidivinzidenz, PFS und OS ein 4,6-, 3,8- bzw. 2,8-faches Risiko zuungunsten der reduzierten Konditionierung. In der Gruppe der 16 Patient*innen mit autoSZT als Konsolidierung lag die Langzeitüberlebensrate nach 7 Jahren bei 70% [52].

Aus den vorliegenden Daten leitet sich daher die Empfehlung für eine myeloablative Konditionierung vor alloSZT ab. Bei dafür ungeeigneten Patient*innen sollte die Option einer Konsolidierung mit autoSZT erwogen werden, auch wenn sie angesichts der limitierten Datenbasis derzeit noch nicht als der allo-SZT gleichwertige Alternative angesehen werden kann.

6.1.3 Rezidiv / Refraktärität

Sollte es zu einem Progress oder Rezidiv der Erkrankung kommen, richtet sich die Therapie u.a. nach dem Allgemeinzustand, aber auch der stattgehabten Vortherapie sowie dem jeweiligen daraus resultierenden klinischen Nutzen. Bei primärem Progress im Rahmen eines potenziell kurativen Therapieansatzes sollte frühzeitig eine alternative Induktionsbehandlung mit möglichst nicht-kreuzresistenten Substanzen erfolgen. Sollte es nach längerer Remission zu einem Rezidiv kommen, ist abhängig von z.B. der individuellen Anthrazyklinreserve eine Reinduktion entsprechend der initial verabreichten Therapie möglich.

Weitere Optionen auf der Basis von Daten aus Kohortenstudien sind Tagraxofusp [25], Pralatrexat [12], Enasidenib vor allem bei IDH2 Mutation [12], Azacitidin [43] oder Venetoclax [44, 45]. Für die genannten Arzneimittel ist der Einsatz bei der BPDCN ein Off-Label-Use; auch Tagraxofusp besitzt in der EU keine Zulassung in der r/r BPDCN.

6.1.4 Experimentelle Therapieansätze

Das zunehmende Verständnis der biologischen Grundlagen und des Immunphänotyps der BPDCN haben bereits zur Zulassung von Tagraxofusp geführt. Darüber hinaus sind weitere experimentelle Therapieansätze in Prüfung und könnten in den nächsten Jahren die verfügbaren Behandlungsoptionen ergänzen:

IMGN632 ist ein gegen CD123 gerichtetes Antikörperwirkstoffkonjugat. Im Gegensatz zum zugelassenen Tagraxofusp richtet sich dieses Konstrukt jedoch gegen ein anderes CD123 Epitop. Die zytotoxische Komponente ist das Zweitgenerationsalkylanz IGN anstelle des Diphtherietoxins. Bei 23 Patient*innen mit rezidivierter Erkrankung zeigte sich in einer Zwischenauswertung bei guter Verträglichkeit eine Gesamtansprechrate von 30% mit einer CR-Rate von 22%, u.a. auch bei Patient*innen mit Rezidiv nach Tagraxofusp [46]. Eine möglicherweise zulassungsrelevante internationale Phase I/II Studie rekrutiert BPDCN-Patient*innen derzeit sowohl in der Erstliniensituation als auch im Rezidiv (NCT03386513).

Darüber hinaus werden Kombinationen von gegen CD123 gerichteten Substanzen mit z.B. Venetoclax und/oder Azacitidin (NCT03113643, NCT03485547, NCT04109482) sowie intensive Chemotherapieregime (NCT04216524) untersucht. Außerdem wird die Rolle einer konsolidierenden anti-CD123 Therapie nach SZT geprüft (NCT04317781). Präklinische *in vitro* und *in vivo* Daten in verschiedenen BPDCN Modellen sowie vorläufige klinische Daten sprechen für eine grundsätzliche Machbarkeit und Wirksamkeit einer gegen CD123 gerichteten CAR T-Zelltherapie [47, 48]. Aktuelle Studien (NCT02159495, NCT04230265) prüfen dieses innovative Therapiekonzept bei weiteren BPDCN-Patient*innen.

6.2 Besondere Situationen

6.2.1 Begleitende hämatologische Neoplasien

Bei gleichzeitigem Vorliegen weiterer, weniger aggressiver hämatologischer Neoplasien wie CMML führt hinsichtlich der Behandlungsindikation und Prognose in der Regel die BPDCN. Eine Behandlung sollte grundsätzlich analog [Abbildung 2](#) erfolgen. Bei gleichzeitig vorliegenden aggressiven myeloischen Neoplasien wie Hochrisiko-MDS oder AML sollte in einem individuellen Konzept eine Induktionstherapie mit einem AML-Regime sowie eine frühzeitige alloSZT durchgeführt werden.

6.2.2 ZNS Beteiligung

Ein ZNS-Befall bei Erstdiagnose wird je nach Fallserie bei 4-9 % beschrieben, im Rezidiv jedoch bei bis zu 30% der Patient*innen beobachtet [[2](#), [24](#), [25](#), [26](#), [27](#), [28](#), [40](#)]. Der Trend zu besseren Therapieergebnissen mit lymphoiden Leukämierégimen könnte auch mit der ZNS-Gängigkeit der darin eingesetzten Therapeutika zusammenhängen. Eine routinemäßige ZNS-Prophylaxe ist in zwei Fallserien beschrieben und daher nicht als Standard etabliert [[40](#), [53](#)]. Abhängig von der ZNS-Wirksamkeit der Systemtherapie ist eine intrathekale Prophylaxe analog ALL/LBL-Protokoll auch bei fehlendem Nachweis eines ZNS-Befalls im Rahmen des initialen Stagings zu diskutieren. Bei Nachweis eines ZNS-Befalls sollte in jedem Fall entweder eine ZNS-gerichtete Systemtherapie (z.B. MTX-basiert) oder eine intrathekale Therapie erfolgen.

6.2.3 Isoliert kutaner Befall

Siehe Kapitel [6.1.1.4](#)

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

In der Nachsorge und Verlaufskontrolle sollte der Fokus auf der hohen Rezidivwahrscheinlichkeit sowie dem Auftreten myeloischer Neoplasien wie MDS, CMML oder AML liegen. Darüber hinaus sollten Patient*innen regelmäßig hinsichtlich therapieassoziierter Folgen wie Infektneigung, Organschäden oder ggf. GvHD untersucht werden. In Analogie zu aggressiven Lymphomen und Leukämien sollte eine klinische Nachsorge mit Anamnese, körperlicher Untersuchung inkl. Beurteilung der gesamten Körperoberfläche und Differenzialblutbild in den ersten drei Monaten im 4-wöchigen und anschließend im 3-monatigen Intervall erfolgen. Für allogene transplantierte Patient*innen im ersten Jahr nach Transplantation gelten die diesbezüglich spezifischen engmaschigeren Kontrollen (siehe [onkopedia Allogene Stammzelltransplantation](#)).

Bei Verdacht auf ein Rezidiv oder einen Progress der Erkrankung erfolgt eine Immunphänotypisierung aus peripherem Blut und ggf. aus Knochenmark bzw. die histologische Abklärung suspekter kutaner Läsionen oder anderer betroffener Organe.

Patient*innen mit abgeschlossener Therapie sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie zu weiteren Ansprüchen, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden. Impfungen gegen z.B. Influenza und Pneumokokken werden empfohlen, vor Reiseimpfungen sollte Rücksprache mit dem betreuenden Facharzt erfolgen, da z.B. Lebendimpfstoffe die häufig immunsupprimierten Patient*innen gefährden können. Daten hinsichtlich der Sicherheit und Effektivität einer SARS-CoV-2 Impfung liegen bei BPDCN-Patient*innen nicht ausreichend vor. Die Entscheidung zur Durchführung einer SARS-

CoV-2 Impfung inkl. Impfstoff und -schema sollte unter Berücksichtigung der Daten bei sonstigen hämatologischen Neoplasien individuell getroffen werden.

9 Literatur

1. Guru Murthy GS, Pemmaraju N, Atallah E: Epidemiology and survival of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leuk Res* 75:21-23, 2018. DOI:[10.1016/j.leukres.2018.08.014](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.08.014)
2. Garnache-Ottou F, Vidal C, Biichlé S et al.: How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? *Blood Advances* 3: 4238-4251, 2019. DOI:[10.1182/bloodadvances.2019000647](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000647)
3. Petrella T, Facchetti F: Tumoral aspects of plasmacytoid dendritic cells: What do we know in 2009? *Autoimmunity* 43, 210-214, 2010. DOI:[10.3109/08916930903510898](https://doi.org/10.3109/08916930903510898)
4. Sapienza MR, Fuligni F, Agostinelli C et al.: Molecular profiling of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm reveals a unique pattern and suggests selective sensitivity to NF- κ B pathway inhibition. *Leukemia* 28: 1606-1616, 2014. DOI:[10.1038/leu.2014.64](https://doi.org/10.1038/leu.2014.64)
5. Renosi F, Roggy A, Gieueley A et al.: Transcriptomic and genomic heterogeneity in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: from ontogeny to oncogenesis. *Blood Advances* 5: 1540-1551, 2021. DOI:[10.1182/bloodadvances.2020003359](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003359)
6. Rodrigues PF, Alberti-Servera L, Eremin A et al.: Distinct progenitor lineages contribute to the heterogeneity of plasmacytoid dendritic cells. *Nature Immunology* 19: 711-722, 2018. DOI:[10.1038/s41590-018-0136-9](https://doi.org/10.1038/s41590-018-0136-9)
7. Villani AC, Satija R, Reynolds G et al.: Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors. *Science* 356: eaah4573, 2017. DOI:[10.1126/science.aah4573](https://doi.org/10.1126/science.aah4573)
8. Lucioni M, Novara F, Fiandrino G et al.: Twenty-one cases of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: focus on biallelic locus 9p21.3 deletion. *Blood* 118: 4591-4594, 2011. DOI:[10.1182/blood-2011-03-337501](https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-337501)
9. Stenzinger A, Endris V, Pfarr N et al.: Targeted ultra-deep sequencing reveals recurrent and mutually exclusive mutations of cancer genes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Oncotarget* 5:6404-6413, 2014. DOI:[10.18632/oncotarget.2223](https://doi.org/10.18632/oncotarget.2223)
10. Sapienza MR, Abate F, Melle F et al.: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: genomics mark epigenetic dysregulation as a primary therapeutic target. *Haematologica* 104: 729-737, 2019. DOI:[10.3324/haematol.2018.202093](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.202093)
11. Ceribelli M, Hou ZE, Kelly PN et al.: A Druggable TCF4- and BRD4-Dependent Transcriptional Network Sustains Malignancy in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Cancer Cell* 30: 764-778, 2016. DOI:[10.1016/j.ccell.2016.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.002)
12. Taylor J, Haddadin M, Upadhyay VA et al.: Multicenter analysis of outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm offers a pretargeted therapy benchmark. *Blood* 134: 678-687, 2019. DOI:[10.1182/blood.2019001144](https://doi.org/10.1182/blood.2019001144)
13. Laribi K, Baugier de Materre A, Sobh M et al.: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: results of an international survey on 398 adult patients. *Blood Adv* 4: 4838-4848, 2020. DOI:[10.1182/bloodadvances.2020002474](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002474)
14. Herling M, Jones D: CD4+/CD56+ Hematodermic Tumor: The Features of an Evolving Entity and Its Relationship to Dendritic Cells. *American Journal of Clinical Pathology* 127: 687-700, 2007, DOI:[10.1309/FY6PK436NBK0RYD4](https://doi.org/10.1309/FY6PK436NBK0RYD4)
15. Tsagarakis NJ, Paterakis G: Dendritic Cell Leukemia: a Review. *Curr Oncol Rep* 22: 55, 2020. DOI:[10.1007/s11912-020-00921-y](https://doi.org/10.1007/s11912-020-00921-y)

16. Kaur V, Swami A, Shebli A et al.: A rare case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with deletion 7q.31, in the setting of heavy pre-treatment with alkylating chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 23: 552-556, 2017. DOI:[10.1177/1078155216665245](https://doi.org/10.1177/1078155216665245)
17. Suma S, Sakata-Yanagimoto M, Nguyen TB et al.: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm arising from clonal hematopoiesis. *Int J Hematol* 108: 447-451, 2018. DOI:[10.1007/s12185-018-2461-z](https://doi.org/10.1007/s12185-018-2461-z)
18. Reichard KK: Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: How do You Distinguish It from Acute Myeloid Leukemia? *Surg Pathol Clin* 6: 743-765, 2013. DOI:[10.1016/j.path.2013.08.010](https://doi.org/10.1016/j.path.2013.08.010)
19. Riaz W, Zhang L, Horna P, Sokol L: Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: Update on Molecular Biology, Diagnosis, and Therapy. *Cancer Control* 21: 279-289, 2014. DOI:[10.1177/107327481402100404](https://doi.org/10.1177/107327481402100404)
20. Sullivan JM, Rizzieri DA: Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 16-23, 2016. DOI:[10.1182/asheducation-2016.1.16](https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.16)
21. Amitay-Laish I, Sundram U, Hoppe RT et al.: Localized skin-limited blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A subset with possible durable remission without transplantation. *JAAD Case Rep* 3: 310-315, 2017. DOI:[10.1016/j.jdcr.2017.03.015](https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2017.03.015)
22. Facchetti F, . et al. Neoplasms derived from plasmacytoid dendritic cells. *Mod Pathol* 29: 98-111, 2016. DOI:[10.1038/modpathol.2015.145](https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.145)
23. Zhang X, Sun J, Yang M et al.: New perspectives in genetics and targeted therapy for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Crit Rev Oncology/Hematology* 149: 102928, 2020. DOI:[10.1016/j.critrevonc.2020.102928](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102928)
24. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A et al.: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica* 98: 239-246, 2013. DOI:[10.3324/haematol.2012.072645](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.072645)
25. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL et al.: Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *N Engl J Med* 380: 1628-1637, 2019. DOI:[10.1056/NEJMoa1815105](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815105)
26. Aoki T, Suzuki R, Kuwatsuka Y et al.: Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood* 125: 3559-3562, 2015. DOI:[10.1182/blood-2015-01-621268](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621268)
27. Yun S, Chan O, Kerr D et al.: Survival outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm by first-line treatment and stem cell transplant. *Blood Advances* 4: 3435-3442, 2020. DOI:[10.1182/bloodadvances.2020001875](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001875)
28. Martín-Martín L, Lopez A, Vitriales B et al.: Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. *Oncotarget* 6:19204-19216, 2015. DOI:[10.18632/oncotarget.4146](https://doi.org/10.18632/oncotarget.4146)
29. Julia F, Petrella T, Beylot-Barry M et al.: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *Brit J Dermatol* 169: 579-586, 2013. DOI:[10.1111/bjd.12412](https://doi.org/10.1111/bjd.12412)
30. Olsen EA, Whittaker S, Willemze R et al.: Primary Cutaneous Lymphoma: Recommendations for Clinical Trial Design and Staging Update from the ISCL, USCLC, and EORCE. *Blood* 2021, online ahead of print. DOI:[10.1182/blood.2021012057](https://doi.org/10.1182/blood.2021012057)
31. Xiao W, Chan A, Waarts MR et al.: Plasmacytoid dendritic cell expansion defines a distinct subset of RUNX1-mutated acute myeloid leukemia. *Blood* 137: 1377-1391, 2021. DOI:[10.1182/blood.2020007897](https://doi.org/10.1182/blood.2020007897)
32. Hamadeh F, Awadallah A, Meyerson HJ, Beck RC: Flow Cytometry Identifies a Spectrum of Maturation in Myeloid Neoplasms Having Plasmacytoid Dendritic Cell Differentiation. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* 98, 43-51, 2020. DOI:[10.1002/cyto.b.21761](https://doi.org/10.1002/cyto.b.21761)

33. Sakamoto K, Kattayama R, Asaka R et al.: Recurrent 8q24 rearrangement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: association with immunoblastoid cytomorphology, MYC expression, and drug response. *Leukemia* 32, 2590-2603, 2018. DOI:10.1038/s41375-018-0154-5
34. Petrella T, Comeau MR, Maynadié M et al.: Agranular CD4+ CD56+ Hematodermic Neoplasm' (Blastic NK-Cell Lymphoma) Originates From a Population of CD56+ Precursor Cells Related to Plasmacytoid Monocytes. *Am J Surg Pathol* 26:852-862, 2002. DOI:10.1097/00000478-200207000-00003
35. Chaperot L, Bendriss N, Manches O et al.: Identification of a leukemic counterpart of the plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 97: 3210-3217, 2001. DOI:10.1182/blood.v97.10.3210
36. Reimer P, Rüdiger T, Kraemer D et al.: What is CD4+CD56+ malignancy and how should it be treated? *Bone Marrow Transplant* 32: 637-646, 2003. DOI:10.1038/sj.bmt.1704215
37. Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A et al.: Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 121: 440-446, 2013. DOI:10.1182/blood-2012-08-448613
38. Brüggem, MC, Valencak J, Stranzenbach et al.: Clinical diversity and treatment approaches to blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective multicentre study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34, 1489-1495, 2020. DOI:10.1111/jdv.16215
39. Dalle S, Beylot-Barry M, Bagot M et al.: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is transplantation the treatment of choice? *Brit J Dermatol* 162, 74-79, 2010. DOI:10.1111/j.1365-2133.2009.09373.x
40. Martín-Martín L, Almeida J, Pomares H et al.: Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm frequently shows occult central nervous system involvement at diagnosis and benefits from intrathecal therapy. *Oncotarget* 7, 10174-10181, 2016. DOI:10.18632/oncotarget.7101
41. Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T et al.: Radiation therapy for cutaneous blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A case report and review of the literature. *Int J Clin Exper Med* 8: 8204-8209, 2015. PMID:26221394
42. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al.: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol* 32: 3059-3067, 2014. DOI:10.1200/JCO.2013.54.8800
43. Khwaja R, Daly A, Wong M et al.: Azacitidine in the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a report of 3 cases. *Leuk Lymphoma* 57: 2720-2722, 2016. DOI:10.3109/10428194.2016.1160084
44. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C et al.: Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol* 93: 401-407, 2018, DOI:10.1002/ajh.25000
45. Montero J, Stephansky J, Cai T et al.: Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Is Dependent on BCL2 and Sensitive to Venetoclax. *Cancer Discov* 7: 156-164, 2017. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-0999
46. Pemmaraju N, Martinelli G, Todisco E et al.: Clinical Profile of IMGN632, a Novel CD123-Targeting Antibody-Drug Conjugate (ADC), in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN). *Blood* 136, 11-13, 2020. DOI:10.1182/blood-2020-139903
47. Budde L, Song JY, Kim Y et al.: Remissions of Acute Myeloid Leukemia and Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Following Treatment with CD123-Specific CAR T Cells: A

- First-in-Human Clinical Trial. Blood 130, 811, 2017. DOI:10.1182/blood.V130.Suppl_1.811.811
48. Bôle-Richard E, Fredon M, Biichlé S et al.: CD28/4-1BB CD123 CAR T cells in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Leukemia 34, 3228-3241, 2020. DOI:10.1038/s41375-020-0777-1
 49. Kharfan-Dabaja MA, Al Malki MM, Deotare U, et al. Haematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a North American multicentre collaborative study. Br J Haematol 179:781-789, 2017. DOI:10.1111/bjh.14954
 50. Leclerc M, Peffault de Latour R, Michallet M, et al. Can a reduced-intensity conditioning regimen cure blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm? Blood 129:1227-1230. 2017. DOI:10.1182/blood-2016-09-726653
 51. Kharfan-Dabaja M, Reljic T, Murthy HS et al.: Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Is an Effective Treatment for Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm in First Complete Remission: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 18:703-709.e.1., 2021. DOI:10.1016/j.clml.2018.07.295
 52. Dietrich S, Finel H, Boumendil A et al.: Hematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: Conditioning intensity matters. A study by the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Lymphoma and Acute Leukemia Working Parties. Submitted
 53. Pemmaraju N, Wilson NR, Khoury JD et al.: Central nervous system involvement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Blood 138:1373-1377, 2021. DOI:10.1182/blood.2021011817
 54. Pemmaraju N, Lane A, Sweet K et al.: Tagraxofusp in patients with Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: long-term follow up and additional clinical experience. EHA 2021.
 55. Bashir Q, Milton DR, Popat UR et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN). Bone Marrow Transplant: 57(1):51-56, 2022. DOI:10.1038/s41409-021-01478-5

10 Aktive Studien

Substanz	Phase	Kollektiv	Clinicaltrials.gov
UniCAR02-T-CD123	I	Vorbehandelte BPDCN	NCT04230265
IMGN632	I/II	Unbehandelte und vorbehandelte BPDCN	IMGN632-0801 NCT03386513

14 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe e. V.

<https://www.leukaemie-hilfe.de/startseite.html>

15 Anschriften der Experten

PD Dr. med. Marco Herling

Universitätsklinikum Leipzig
Klinik und Poliklinik für Hämatologie,
Zelltherapie und Hämostaseologie
Johannisallee 32A
04103 Leipzig
marco.herling@medizin.uni-leipzig.de

Dr. med. Paul Bröckelmann

Uniklinik Köln
Klinik für Innere Medizin I
Kerpener Str. 62
50935 Köln
paul.broeckelmann@uk-koeln.de

Prof. Dr. Dr. Antonio Cozzio

Kantonsspital St. Gallen KSSG
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Rorschacherstrasse 95
CH-9007 St. Gallen
antonio.cozzio@kssg.ch

Prof. Dr. Edgar Dippel

Hautklinik Ludwigshafen
Hauttumorzentrum Rheinpfalz
Bremsersstrasse 79
67063 Ludwigshafen
dippele@klilu.de

Prof. Dr. med. Peter Dreger

Universitätsklinikum Heidelberg
Abteilung Innere Medizin V
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
peter.dreger@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. Emmanuella Guenova

Universitätsklinik Lausanne (CHUV) & Fakultät für Biologie und Medizin, Universität Lausanne (UNIL)
Dermatologische Klinik
Av. de Beaumont 291011
CH-1011 Lausanne
emmanuella.guenova@unil.ch

Assoc. Prof. PD Dr. Constanze Jonak

Universitätsklinik für Dermatologie
Medizinische Universität Wien
Währingergürtel 18-20
A-1090 Wien
constanze.jonak@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Markus G. Manz

Universitätsspital Zürich
Zentrum für Hämatologie und Onkologie USZ
Rämistr. 100
CH-8091 Zürich
Markus.Manz@usz.ch

Prof. Dr. med. Ilske Oschlies

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Sektion für Hämatopathologie
Arnold-Heller-Straße
24105 Kiel
Ilske.Oschlies@uksh.de

Prof. Dr. med. Peter Reimer

KEM I Evangelische Kliniken Essen-Mitte
Klinik für Hämatologie, Internistische
Onkologie und Stammzelltransplantation
Pattbergstr. 1-3
45239 Essen
p.reimer@evk-werden.de

Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald

Universitätsklinikum Würzburg
Institut für Pathologie
Joseph-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
rosenwald@uni-wuerzburg.de

Ao. Univ. Prof. Dr. Ingrid Simonitsch-Klupp

Klinisches Institut für Pathologie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
ingrid.simonitsch-klupp@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Amb. Gesundheitszentrum der Charité
Campus Virchow-Klinikum
Med. Klinik m.S. Hämatologie & Onkologie
Augustenburger Platz 1
13344 Berlin
bernhard.woermann@charite.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Bröckelmann, Paul	Universitätsklinikum Köln	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Cozzio, Antonio	Kantonsspital St. Gallen, Schweiz	Ja Beratungstätigkeit für Abbvie, Janssen, Kyowa Kirin, Leo, Lilly, Merck, Novartis, Sanofi	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dippel, Edgar	Klinikum Ludwigshafen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dreger, Peter	UKHD	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Guenova, Emmanuela		Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herling, Marco	- Uniklinik Leipzig seit 02/2021 - Uniklinik Köln 2006 - 20021	Ja Beigene Stemline Menarini	Nein	Nein	Ja Stemline Menarini für Tagraxofusp und für BPDCN	Nein	Ja Kongresssponsoring (Reisekosten) durch Stemline Menarini und Jazz	Nein
Jonak, Constanze	Medizinische Universität Wien	Ja Lilly, Novartis, LEO, 4SC	Nein	Nein	Ja AbbVie, Amgen, Janssen, LEO, Lilly, Kyowa Kirin, Novartis, Pfizer, Recordati Rare Diseases, Sandoz, Takeda, UCB	Ja Lilly, Novartis, LEO, 4SC	Ja Lilly, Novartis, LEO, 4SC	Nein
Manz, Markus G.	Universität Zürich Universitätsspital Zürich	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Oschlies, Ilske		Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Reimer, Peter	KEM Evang. Kliniken Essen-Mitte gGmbH	Ja Gilead, Incyte, Sanofi, Stemline, Takeda, GSK, Kite, Iquone, Hexal	Ja Pfizer	Nein	Ja Clinigen, Novartis, Aurikamed	Nein	Ja Celgene, AOP Orphan, Abbvie,	Nein
Rosenwald, Andreas	Institut für Pathologie, Universität Würzburg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Simonitsch-Klupp, Ingrid	Institut für Klinische Pathologie Medizinische Universität Wien	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wörmann, Bernhard	DGHO Charité Universitätmedizin Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft