

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie u. Stammzelltransplantation

■ Direktor: Prof. Dr. Arnold Ganser

Tel.: 0511/532-3021 • E-Mail: ganser.arnold@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/250.html

Forschungsprofil

Schwerpunkte der translationalen und klinischen Forschung der Klinik liegen in den Bereichen der Hämatologie (hier insbesondere Leukämie- und Transplantationsforschung), Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation. Frau Prof.'in Scherr (Molekulare Hämatologie) und Prof. Eder befassen sich mit der Regulation der Genexpression durch kleine nicht-kodierende RNAs (RNA-Interferenz, miRNAs) und untersuchen mittels lentiviralem Gentransfer und RNA-Interferenz Differenzierungsvorgänge in normalen und malignen hämatopoetischen Stammzellen (Arbeitsgruppenleiter: Univ.-Prof.'in Scherr, Univ.-Prof. Eder). Zusammen mit der Arbeitsgruppe Prof.'in Hilfiker-Kleiner der Klinik für Kardiologie und Angiologie der MHH werden von ihnen genregulatorische Vorgänge in der Kardiomyozytenentwicklung analysiert. Mehrere in der Leukämieforschung aktive Arbeitsgruppen befassen sich mit der Bedeutung von Genmutationen für Pathogenese und Prognose akuter Leukämien und myelodysplastischer Syndrome (Univ.-Prof. Heuser, PD Dr. Thol, Dr. Wagner) sowie mit gestörten Signalwegen bei der malignen Entartung (Dr. rer. nat. Venturini, Prof. Li). Prof. Heuser leitet seit 2010 eine Max-Eder-Forschungsgruppe der Deutschen Krebshilfe. Diese präklinischen Untersuchungen werden komplementiert durch die großen klinischen multizentrischen Studien der AMLSG zur akuten myeloischen Leukämie (zusammen mit Prof. Döhner, Ulm) und myelodysplastischen Syndromen (Prof. Ganser, Prof. Heuser, PD Dr. Thol). In der Transplantationsforschung ergänzen sich präklinische Projekte zur GvHD und GvL (Prof.'in Mischak-Weissinger, PD Dr. Könecke, PD Dr. Hambach PhD) und klinische Studien zu neuen Konditionierungsverfahren bzw. Risikofaktoren der GvHD bzw. Spätfolgen der Transplantation (Prof.'in Mischak-Weissinger, Prof. Ganser, Dr. Stadler PhD, Prof. Eder, Dr. Beutel, Dr. Lück). Grundlagenorientierte Projekte zur Transplantationsforschung werden innerhalb des SFB 738 (PD Dr. Könecke, Prof. Eder) und des SFB 900 (PD Dr. Könecke, Prof. Prinz, Institut für Immunologie) gefördert. Die prädiktiven Proteomanalysen bei stammzelltransplantierten Patienten (Prof.'in Mischak-Weissinger) sind international wegweisend. Eine BMBF-geförderte große prospektive Phase III-Studie zur präemptiven GvHD-Therapie anhand des Proteommusters wird multizentrisch durchgeführt und von Frau Prof.'in Mischak-Weissinger geleitet. Ein weiteres Projekt beinhaltet die Impfung von allogenen transplantierten Leukämiepatienten mit Minor-Antigenen (PD Dr. Hambach). PD Dr. Könecke, der auch Arbeitsgruppenleiter im Institut für Immunologie der MHH (Leiter Prof. Förster) ist, und Dr. Schultze-Florey untersuchen Pathophysiologie und neue Therapieansätze in tierexperimentellen GvHD-Modellen. Im Rahmen der Exzellenzinitiative REBIRTH untersucht die Arbeitsgruppe von Frau Prof.'in Striepecke den Einsatz lentiviral programmierter dendritischer Zellen zur tumor- und infektionsspezifischen Therapie in präklinischen Modellen. Ein weiterer Therapieansatz ist die Induktion virusspezifischer T-Zellen mittels der SMART-DC's bei CMV- bzw. EBV-Infekt bei transplantierten Patienten. Die zunehmende Bedeutung der intensivmedizinischen Behandlung von hämatologisch-onkologischen Patienten nimmt zu. In einem bundesweiten Netzwerk wird dieses Gebiet von Dr. Beutel maßgeblich bearbeitet. Schwerpunkte der hämostaseologischen Forschung sind innerhalb dieses größten Zentrums in Norddeutschland Untersuchungen zur Entstehung und Behandlung der Hemmkörperhämophilie (Univ.-Prof. Tiede, Dr. Werwitzke) und die klinische Versorgung von Patienten mit seltenen angeborenen und erworbenen Störungen der Blutgerinnung. Prof. Tiede leitet eine international beachtete multizentrische Studie zur Immuntherapie von Patienten mit Hemmkörperhämophilie. Die onkologische Forschung konzentriert sich auf klinische Phase I-III-Studien u. a. innerhalb

der EORTC (Prof. Reuter, Prof. Grünwald). Die Arbeitsgruppe von Frau Dr. Zeidler betreut innerhalb des MHH-Zentrums für seltene Erkrankungen Patienten mit chronischen Zytopenien im Kinder-, Jugend- und Erwachsenenalter.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

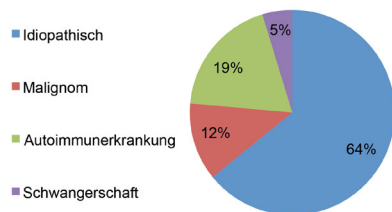
Erworbene Hämophilie durch Autoantikörper gegen Faktor VIII

Der Gerinnungsfaktor VIII spielt eine zentrale Rolle in der Blutstillung, wenngleich er erst relativ spät in das Geschehen eingreift. Bei einer Verletzung des Gefäßbettes wird zunächst Faktor VII aktiviert, durch diesen dann Faktor X, der wiederum Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin aktiviert. Diese Aktivierung der Gerinnung, die auch als exogener Weg oder als Initiation bezeichnet wird, erschöpft sich jedoch schnell und führt nur zur Bildung sehr geringer Mengen Thrombin.

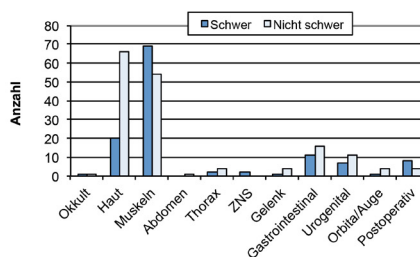
Thrombin aktiviert aber auch in geringen Mengen Faktor VIII, der den von Faktor VIIa aktivierten Faktor IX sehr effektiv in der Aktivierung von großen Mengen Faktor X unterstützt und zu einer Explosion („Burst“) der Thrombin-Bildung führt. Man bezeichnet diese Phase als Amplifikation der Gerinnung. Fehlt Faktor VIII, ist die Thrombin-Bildung stark reduziert und es resultiert eine schwere Blutungsneigung.

Ursache einer erworbenen Hämophilie sind Autoantikörper gegen Faktor VIII. Sie treten vor allem in höherem Lebensalter auf, aber auch in Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen, malignen Tumoren und nach Schwangerschaften (Abb. 1).

A



B



C



Abb. 1: Typische klinische Charakteristika der erworbenen Hämophilie A mit Autoantikörpern gegen Faktor VIII. (A) Assoziierte Erkrankungen sowie (B) Blutungslokalisationen und Schweregrad der Blutungen bei 102 Patienten aus der GTH-AH 01/2010 Studie [1]. (C) Typischer klinischer Aspekt subkutaner Blutungen bei erworbener Hämophilie A.

Die ursächliche Behandlung von Autoantikörpern gegen Faktor VIII bei der erworbenen Hämophilie besteht in einer immunsuppressiven Therapie mit Steroiden, Cyclophosphamid und/oder Rituximab. Die mittlere Dauer bis zum Ansprechen beträgt 5 Wochen. Einige Patienten sprechen schon nach wenigen Tagen an, während andere Patienten viele Wochen benötigen, bis sie eine Remission erreichen. In dieser Zeit sind die Patienten einem hohen Risiko von Blutungen, aber auch Infekten und anderen Nebenwirkungen durch die Immunsuppression ausgesetzt.

Angesichts der großen Varianz im Ansprechen der immunsuppressiven Therapie kann es sinnvoll sein, prognostische Faktoren für die Zeit bis zum Ansprechen zu erforschen. Diese könnten in der Zukunft für die Steuerung der Therapie-Intensität eingesetzt werden. Patienten mit einer schlechten Prognose, d.h. einer vorhersagbar langen Dauer bis zum Ansprechen der Therapie, könnten von vornherein intensiver behandelt werden als Patienten mit einer guten Prognose.

Wir haben eine multizentrische Registerstudie [1] in 29 spezialisierten Behandlungseinrichtungen in Deutschland und Österreich durchgeführt, deren Ziel die Etablierung prognostischer Faktoren für Remission und Überleben der erworbenen Hämophilie war. Als potentiell prognostische Faktoren wurden untersucht:

- die Höhe des Anti-Faktor-VIII-Autoantikörpers, gemessen als sogenannter Inhibitor in einem funktionellen Bethesda-Test („Inhibitor“)
- die residuale Aktivität von Faktor VIII, die trotz Inhibitor noch im Patientenplasma gefunden wird („FVIII:C“)
- vorhandene Grunderkrankungen (Autoimmunerkrankung, Malignom, Schwangerschaft)
- demographische Faktoren (Alter, Geschlecht)
- klinischer Allgemeinzustand (Performance Status nach Definition der Weltgesundheitsorganisation, WHO-PS)

Wichtig in der Anlage der Studie war, dass vermutete prognostische Faktoren nicht die Therapie beeinflussen. So könnten Ärzte je nach individueller Einschätzung der Prognose die immunsuppressive Therapie möglicherweise mehr oder weniger intensiv gestalten. Eine Analyse zur Therapie in der klinischen Routine bestätigte diesen Eindruck [2]. Um einen solchen Confounder auszuschließen, wurde zunächst in den teilnehmenden Zentren ein gemeinsamer Konsens zur Durchführung der immunsuppressiven Therapie etabliert. Dieser Prozess resultierte in einem Stufenschema, das in Abb. 2 dargestellt ist. Patienten erhielten zunächst nur Kortikosteroide, gefolgt von Cyclophosphamid und Rituximab. Die Eskalation zur jeweils nächsten Stufe erfolgte nur, wenn noch keine Remission erreicht wurde. Für den Fall von Kontraindikationen gegen einzelne Medikamente wurden Ausnahmen von diesem Schema vordefiniert.

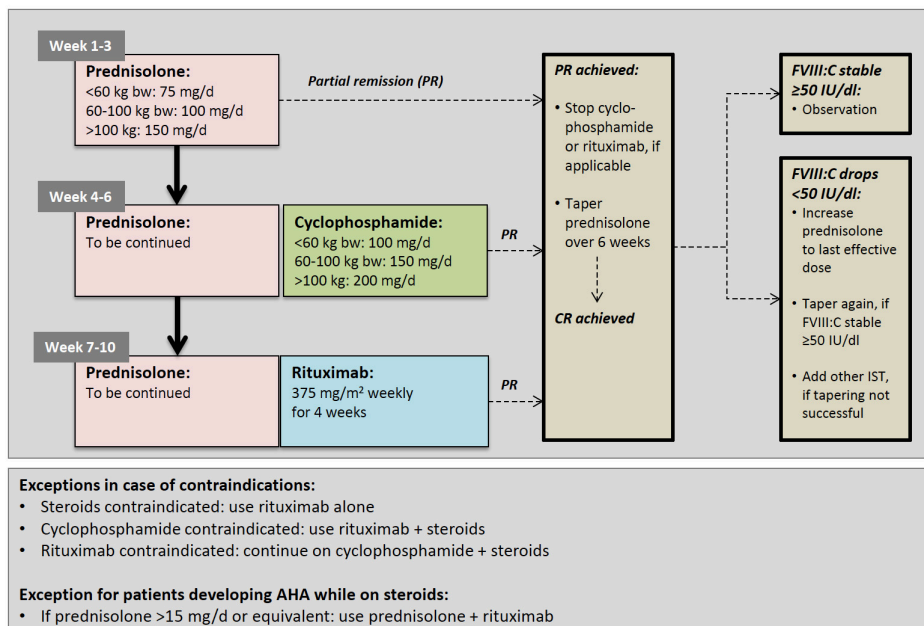


Abb. 2: Konsensprotokoll zur immunsuppressiven Therapie der erworbenen Hämophilie [3].

Endpunkte der Studie waren:

- partielle Remission (PR, definiert als FVIII:C angestiegen auf $\geq 50\%$ der Norm, keine aktive Blutung mehr, kein Einsatz hämostatischer Medikamente in den letzten 24 h)
- komplette Remission (CR, definiert als PR sowie Inhibitor nicht mehr nachweisbar, Steroid ausgeschlichen auf <15 mg/d Prednisolon oder Äquivalent, andere Immunsuppressiva beendet)
- Rezidiv (definiert als erneuter Abfall von FVIII:C auf $<50\%$ der Norm)
- Gesamtüberleben

Der Einschluss in die Studie musste innerhalb von 7 Tagen nach Start jedweder Therapie erfolgen, um den prospektiven Charakter der Untersuchung nicht zu gefährden und eine Selektion hin zu Patienten mit besserer Prognose zu vermeiden.

Es wurden in 3 Jahren in den teilnehmenden Zentren 102 Patienten eingeschlossen, womit ca. 35 % der in Deutschland und Österreich zu erwartenden Patienten mit dieser Erkrankung im Studienzeitraum entspricht. Bei Diagnosestellung hatten die Patienten im Median einen Faktor-VIII-Inhibitor von 20 (Spannweite 1,1 bis 1449) Bethesda-Einheiten (BE) und eine residuale FVIII:C Aktivität von 1% ($<1\%$ bis 31%). Eine PR wurde von 83% der Patienten nach median 31 (7 bis 362) Tagen erreicht; eine CR wurde 61% der Patienten nach median 79 (26-856) Tagen erreicht. Die Mortalität betrug 33%.

Eine FVIII:C Aktivität von $<1\%$ bei Diagnosestellung erwies sich als signifikanter, unabhängiger Prädiktor der Zeit bis PR (Ereignisrate 0,52 [95% Konfidenzintervall 0,33-0,81], $p<0,01$) bzw. CR (Ereignisrate 0,49 [0,29-0,85], $p<0,05$). Ihr Einfluss ist in Abb. 3 grafisch dargestellt. Ein FVIII:C $<1\%$ bei Diagnosestellung war auch ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Versterben an der Erkrankung (Ereignisrate 2,40 [1,10-5,22], $p<0,05$). Prädiktoren einer erhöhten Mortalität waren ebenfalls das Vorliegen einer malignen Erkrankung (2,91 [1,12-7,52], $p<0,05$) und ein schlechter Allgemeinzustand (WHO-PS >2 , 3,38 [1,55-7,37], $p<0,01$). Diese Faktoren waren allerdings nicht mit dem Erreichen von PR und CR assoziiert. Alter und Grunderkrankung hatten keinen signifikanten Einfluss.

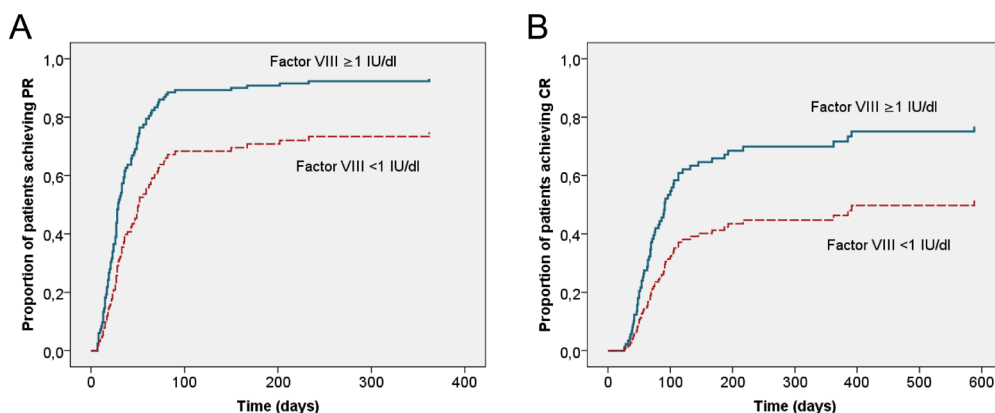


Abb. 3: Zeit bis zum Erreichen einer (A) partiellen Remission (PR) oder (B) kompletten Remission (CR) in Abhängigkeit von der residualen FVIII:C Aktivität bei Erstdiagnose der erworbenen Hämophilie [1].

Überraschend spielte die Höhe des Anti-FVIII-Autoantikörpers, gemessen als Inhibitor im funktionellen Bethesda-Test, keine entscheidende Rolle für das Erreichen der Remission oder das Überleben. Hintergrund ist wahrscheinlich die schlechte Standardisierung dieses komplexen Tests. In der primären Analyse wurden protokollgemäß die Daten aus den lokalen Laboratorien der Studienzentren verwendet. Wir haben die Messung im MHH-Labor wiederholt und fanden mit diesen Daten einen signifikanten Einfluss des Inhibitor-Titers auf das Erreichen der PR [4]. In diesem Satellitenprojekt

der Studie konnten wir auch etablieren, dass die Bestimmung der Anti-FVIII-Autoantikörper im immunologischen Test (ELISA) sehr präzise ist und besser mit der Prognose korreliert als der im Lokallabor gemessene Bethesda-Inhibitor [4].

In einer weiteren Posthoc-Analyse haben wir die Autoantikörper gegen Faktor VIII genauer untersucht [5]. Es zeigt sich, dass diese - wie schon früher berichtet - häufig der Immunglobulin-Subklasse IgG4 angehören. Die Konzentration dieser Antikörper korreliert mit dem Bethesda-Inhibitor-Titer. Einige Patienten haben jedoch auch Anti-FVIII-Autoantikörper anderer Immunglobulin-Klassen. Anti-FVIII Autoantikörper der Klasse IgA korrelieren interessanterweise nicht mit dem Bethesda-Inhibitor (Abb. 4). Sie könnten deshalb zusätzlich zum Bethesda-Inhibitor prognostische Informationen liefern.

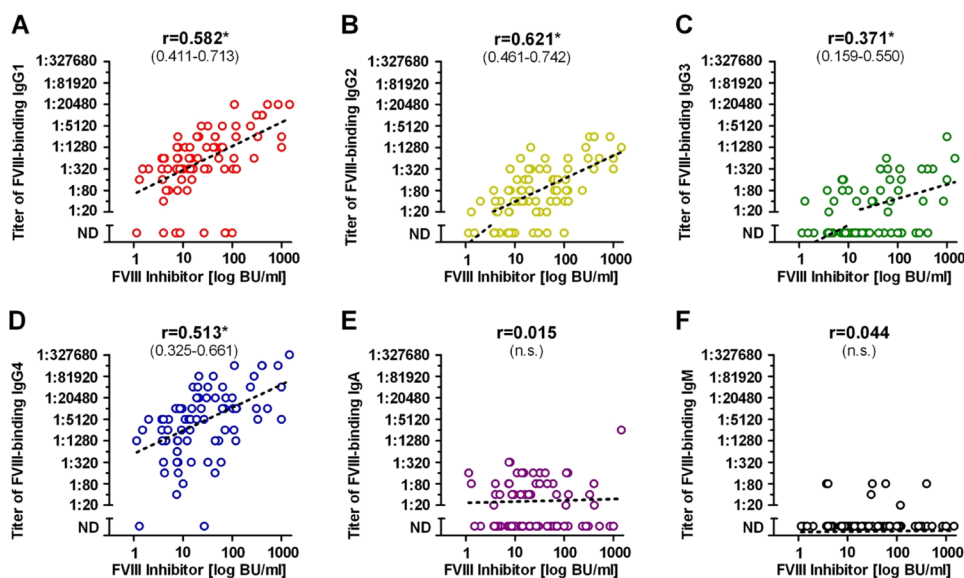


Abb. 4: Idiotypen und Subklassen von Anti-FVIII-Autoantikörpern bei erworbener Hämophilie. Alle Patienten sind für mindestens eine Klasse bzw. Subklasse positiv. Über den Grafiken ist der Korrelationskoeffizient r mit seinem 95% Konfidenzintervall angegeben [5].

Wir haben im Folgenden untersucht, ob das Vorhandensein von Autoantikörpern der Klasse IgA mit klinischen Endpunkten assoziiert ist. In der multivariaten Analyse hatten diese Antikörper keinen Einfluss auf das Erreichen der PR, wohl aber großen Einfluss auf das Erreichen der CR. Dies konnte dadurch erklärt werden, dass Patienten mit einer hohen Konzentration von IgA-Antikörpern gegen FVIII wesentlich häufiger Rezidive erlitten als Patienten mit niedrigen oder nicht nachweisbaren IgA-Antikörpern.

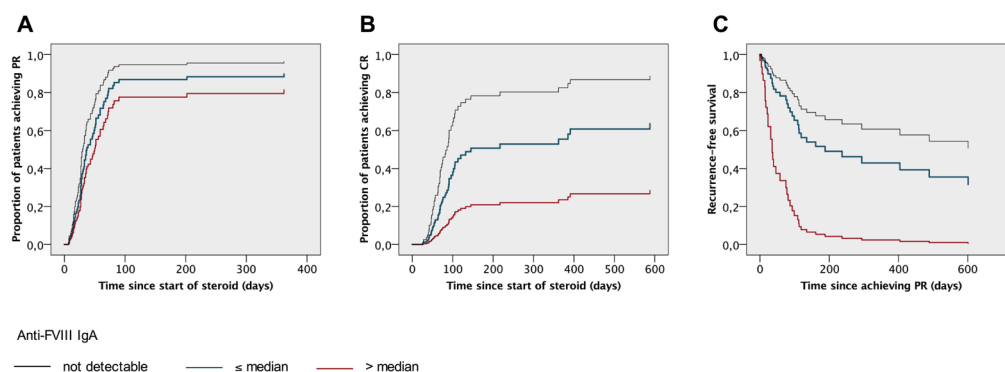


Abb. 5: (A) Partielle Remission (PR), (B) komplette Remission (CR) und (C) rezidivfreies Überleben nach Erreichen der PR in Abhängigkeit des Nachweises von IgA-Autoantikörpern gegen Faktor VIII [5].

Zusammenfassend haben wir in dieser Studie Prädiktoren für das Erreichen einer PR (FVIII:C bei Diagnosestellung), CR (FVIII:C, Anti-FVIII IgA), Rezidiv (Anti-FVIII IgA) und Überleben (FVIII:C, Malignom, Allgemeinzustand bei Diagnosestellung) etabliert. Wesentlich waren das prospektive Design und die Vereinheitlichung des immunsuppressiven Therapieprotokolls, um Verzerrungen in der Analyse prognostischer Faktoren zu reduzieren. Künftige Therapieempfehlungen und weitere Studien können auf diesen Ergebnissen aufbauen, indem die Intensität der immunsuppressiven Therapie nach Risikofaktoren stratifiziert wird.

Referenzen:

1. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kuhne A, Gottstein S, Geisen U, Schenk J, Scholz U, Schilling K, Neumeister P, Miesbach W, Manner D, Greil R, von Auer C, Krause M, Leimkuhler K, Kalus U, Blumtritt JM, Werwitzke S, Budde E, Koch A, Knobl P. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2015; 125: 1091-1097.
2. Tiede A, Huth-Kuhne A, Oldenburg J, Grossmann R, Geisen U, Krause M, Brand B, Alberio L, Klamroth R, Spannagl M, Knobl P. Immunosuppressive treatment for acquired haemophilia: current practice and future directions in Germany, Austria and Switzerland. *Ann Hematol*. 2009; 88: 365-370.
3. Tiede A, Scharf RE, Döbelstein C, Werwitzke S. Management of acquired haemophilia A. *Hämostaseologie*. 2015; 35: 311-318.
4. Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Göttl U, Eichler H, Stephan B, Scholz U, Holstein K, Klamroth R, Knoebl P, Huth-Kühne A, Bomke B, Tiede A. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. *J Thromb Haemost*. 2016; in press.
5. Tiede A, Hofbauer CJ, Werwitzke S, Knöbl P, Gottstein S, Scharf RE, Heinz J, Gross J, Holstein K, Döbelstein C, Scheiflinger F, Koch A, Reipert BM. Anti-Factor VIII IgA as a potential marker of poor prognosis in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2016; prepublished online, doi: blood-2015-09-672774.

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, Novo Nordisk, Baxalta

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

A phase III randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) (IND 'TBD) or placebo in newly diagnosed patients < 60 years of age with FLT3 mutated acute myeloid leukemia (AML) - RATIFY

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (Prof. Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Novartis

Phase I/II study on cytarabine and idarubicine combined with escalating doses of clofarabine as induction therapy in patients with acute myeloid leukemia and high risk for induction failure (CIARA) - AMLSG 17-10

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (Prof. Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Genzyme

Modulation of the myeloid differentiation block in acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Entwicklung eines funktionellen humanen MDS Modells

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Zentrale Biobank und molekulare Charakterisierung von MDS-Proben

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Kooperationspartner: Gattermann, Norbert (Prof. Dr.), Universität Düsseldorf; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Assessment of AML-associated antigens for targeted adoptive transfer of T cell precursors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sauer, Martin (Prof. Dr.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, MHH; Schambach, Axel (Prof. Dr.), Experimentelle Hämatologie, MHH; Förderung: IFB-Tx/BMBF

Evaluation neuer Mutationen als Marker für minimale Resterkrankung in Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung

Prospective study for minimal residual disease (MRD) analysis using next generation sequencing in patients with acute myeloid leukemia (AML) undergoing allogeneic stem cell transplantation

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: IFB-Tx/BMBF

Functional characterization and small molecule targeting of mutant IDH1 in acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Personalized nanomedicines for leukemia patients

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: European Research Council

Klinische und prognostische Bedeutung von Mutationen in Casein-Kinase 1A1 für Patienten mit MDS und Deletion 5q

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Dieter Schlag Stiftung

Heisenberg Professur für Molekulare Therapien in der Hämatologie

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Identifizierung von onkogen- und miRNA-regulierten Programmen in myeloischen Zellen

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG

miRNA in myelopoiesis

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.); Förderung: REBIRTH

Identifizierung und funktionelle Analyse von miR-125b regulierten Zielgenen in myeloischen Zellen

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung

Immune regenerative therapies applied - Unit 6.4

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG/REBIRTH

Lentiviral vector-programmed dendritic cells for enhancement of expansion and engraftment of antigen-reactive T cells (A6)

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Virologie, MHH; Förderung: DFG/SFB738

Initiation of international collaboration between the Hannover Medical School and Baylor College of Medicine Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.)

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Brenner, Malcolm (Prof. Dr.), Baylor College of Medicine, Houston, USA; Förderung: DFG (STR 472/7-1)

Function of the Stem Cell Zinc Finger 1 (SZF1)/ZNF589 protein in hematopoietic stem cell survival and differentiation

■ Projektleitung: Venturini, Letizia (Dr. rer. nat.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Steinemann Doris (Prof. Dr. rer. nat.); Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Institut für Zell- und Molekularpathologie; Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Toxikologie; Förderung: DFG

Identifizierung FLT3-ITD kooperierender Onkogene in der akuten myeloischen Leukämie

■ Projektleitung: Li, Zhixiong (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Prevention of acute Graft-versus-Host Disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by molecular targeting of anti-apoptotic proteins in activated donor T cells

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG (SFB 738 TP A8)

Untersuchungen zur adoptiven T-Zell-Therapie mittels CMV-spezifischer gamma delta T-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: Prinz, Immo (Prof. Dr.), Institut für Immunologie, MHH; Förderung: DFG (SFB900 TP B8)

Prä-emptive Therapie (plazebo-kontrolliert) der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung basierend auf einem Proteinmuster spezifisch für aGvHD nach allogener, hämatopoetischer Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Humoral, cellular and miRNA determinants of the clinical outcome after HLA-matched allogeneic stem cell transplantation (ISI-1)

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Hambach, Lothar (PD Dr.); Förderung: BMBF/IFB-Tx II

Adoptive T cell therapy (ACT) treating infectious diseases

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Busch, Dirk H. (Prof. Dr.), Institute of

Med. Microbiology, Immunology and Hygienics, Technische Universität München; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Monitoring CMV reactivation and use of cellular therapy products (specific T-cells) for CMV infection post HSCT

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dickinson, Anne M (Prof. Dr.), University of Newcastle, et al.; Förderung: Celleurope (ITN)

Evaluation von Biomarkern der chronischen Graft-versus-Host (cGvHD) Erkrankung

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wolff, Daniel (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Regensburg; Förderung: Deutsche José Carreras-Leukämie-Stiftung

Development of novel cellular intervention strategies in allogeneic stem cell transplantation based on the isolation and manipulation of donor regulatory T cells

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Förderung: IFB-Tx (BMBF)

Granzyme molecules in Tregs as immune regulatory target following stem cell transplantation

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Förderung: José Carreras Leukämie-Stiftung

Molekulargenetische Untersuchung des c-MET Proto-Onkogens bei Nierenkarzinomen

■ Projektleitung: Ivanyi, Philipp (Dr.); Kooperationspartner: Hussein, Kais (PD Dr.), Institut für Pathologie, MHH; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

A randomized phase II trial comparing pazopanib with doxorubicin as first line treatment in elderly patients with metastatic or advanced soft tissue sarcoma (EPAZ)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: Novartis/GSK

Cardiovascular disease after transplantation - causes and prevention

■ Projektleitung: Beutel, Gernot (Dr.); Kooperationspartner: Melk, Anette (Prof. Dr.), Päd. Nierenerkrankungen, MHH; Schmidt, Bernhard, Klinik für Nephrologie, MHH; Förderung: IFB-Tx/BMBF

Intensivmedizinische Versorgung hämatologischer und onkologischer Patienten

■ Projektleitung: Beutel, Gernot (Dr.); Förderung: Junge Akademie MHH, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (Arbeitskreis Intensivmedizin der DGHO), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin (Sektion hämatologische und onkologische Intensivmedizin der DGIIN), Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients, iCHOP-Initiative

International Cooperation within the Severe Chronic Neutropenia International Registry

■ Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr.); Förderung: National Institute of Health (NIH), USA

Deutsches Netzwerk und Beratungszentrum für Patienten mit dem Risiko für sekundäre Leukämien bei schweren angeborenen Neutropenien

■ Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr.); Förderung: José Carreras Stiftung für Leukämieforschung

Originalpublikationen

Abbas M, Dämmrich ME, Braubach P, Kramer MW, Grünwald V, Merseburger AS, Herrmann TR, Becker JU, Kreipe HH. Role of immunohistochemistry and fluorescence in-situ hybridization (FISH) in the diagnosis of spindle and round cell tumors of the kidney. *J Egypt Natl Canc Inst* 2015;27(3):173-178

Ahrens HE, Petersen B, Herrmann D, Lucas-Hahn A, Hassel P, Ziegler M, Kues WA, Baulain U, Baars W, Schwinzer R, Denner J, Rataj D, Werwitzke S, Tiede A, Bongoni AK, Garimella PS, Despont A, Rieben R, Niemann H. siRNA mediated knockdown of tissue factor expression in pigs for xenotransplantation. *Am J Transplant* 2015;15(5):1407-1414

Basak GW, Wiktor-Jedrzejczak W, Labopin M, Schoemans H, Ljungman P, Kobbe G, Beguin Y, Lang P, Koenecke C, Sykora KW, Te Boome L, van Biezen A, van der Werf S, Mohty M, de Witte T, Marsh J, Dreger P, Kroger N, Duarte R, Ruutu T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in solid organ transplant recipients: a retrospective, multicenter study of the EBMT. *Am J Transplant* 2015;15(3):705-714

Becker H, Suciu S, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, Germing U, Salih HR, Muus P, Pflüger KH, Hagemeijer A, Schaefer HE, Fiaccadori V, Baron F, Ganser A, Aul C, de Witte T, Wijermans PW, Lübbert M. Decitabine versus best supportive care in older patients with refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt) - results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group (GMDSSG). *Ann Hematol* 2015;94(12):2003-2013

Cahu X, Labopin M, Giebel S, Aljurf M, Kyrz-Krzemien S, Socie G, Eder M, Bonifazi F, Bunjes D, Vigouroux S, Michallet M, Stelljes M, Zuckerman T, Finke J, Passweg J, Yakoub-Agha I, Niederwieser D, Sucak G, Sengelov H, Polge E, Nagler A, Esteve J, Mohty M. Impact of conditioning with TBI in adult patients with T-cell ALL who receive a myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a report from the acute leukemia working party of EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(3):351-357

Chao MM, Ebell W, Bader P, Beier R, Burkhardt B, Feuchtinger T, Handgretinger R, Hanenberg H, Koehl U, Kratz C, Kremens B, Lang P, Meisel R, Mueller I, Roessig C, Sauer M, Schlegel PG, Schulz A, Strahm B, Thol F, Sykora KW. Consensus of German transplant centers on hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia. *Klin Padiatr* 2015;227(3):157-165

Daenthanasanmak A, Salguero G, Sundarasetty BS, Waskow C, Cosgun KN, Guzman CA, Riese P, Gerasch L, Schneider A, Ingendoh A, Messerle M, Gabaev I, Woelk B, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, von Kaisenberg C, Ganser A, Stripecke R. Engineered dendritic cells from cord blood and adult blood accelerate effector T cell immune reconstitution against HCMV. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2015;1:14060

Ding J, Dirks WG, Ehrentraut S, Geffers R, MacLeod RA, Nagel S, Pommerenke C, Romani J, Scherr M, Vaas LA, Zaborski M, Drexler HG, Quentmeier H. BCL6-regulated by AhR/ARNT and wild-type

MEF2B-drives expression of germinal center markers MYBL1 and LMO2. *Haematologica* 2015;100(6):801-809

Dorn DC, Dorn A. Stem cell autotomy and niche interaction in different systems. *World J Stem Cells* 2015;7(6):922-944

Fiedler W, Kayser S, Kebenko M, Janning M, Krauter J, Schittenhelm M, Götze K, Weber D, Göhring G, Teleanu V, Thol F, Heuser M, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF. A phase I/II study of sunitinib and intensive chemotherapy in patients over 60 years of age with acute myeloid leukaemia and activating FLT3 mutations. *Br J Haematol* 2015;169(5):694-700

Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J, Aljurf M, Peters C, Calvillo M, Matthes-Martin S, Morreale G, van 't Veer-Tazelaar N, de Wreede L, Al Seraihy A, Yesilipek A, Fischer A, Bierings M, Ozturk G, Smith O, Veys P, Ljungman P, Peffault de Latour R, Sanchez de Toledo Codina J, Or R, Ganser A, Afanasyev B, Wynn R, Kalwak K, Marsh J, Dufour C. Severe Aplastic Anemia the Inborn Error and the Pediatric Disease Working Parties of the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) and Stem Cell Transplant for Immunodeficiencies in Europe (SCETIDE). Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2015;126(16):1885-92; quiz 1970

Fox CP, Boumendil A, Schmitz N, Finel H, Luan JJ, Sucak G, Blaise D, Finke J, Pflüger KH, Veelken H, Gorin NC, Poire X, Ganser A, Dreger P, Sureda A. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for extra-nodal NK/T lymphoma in patients from the Western hemisphere: a study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Leuk Lymphoma* 2015;56(12):3295-3300

Gentner B, Pochert N, Rouhi A, Boccalatte F, Plati T, Berg T, Sun SM, Mah SM, Mirkovic-Hösle M, Ruschmann J, Muranyi A, Leierseder S, Argiropoulos B, Starczynowski DT, Karsan A, Heuser M, Hogge D, Camargo FD, Engelhardt S, Döhner H, Buske C, Jongen-Lavrencic M, Naldini L, Humphries RK, Kuchenbauer F. MicroRNA-223 dose levels fine tune proliferation and differentiation in human cord blood progenitors and acute myeloid leukemia. *Exp Hematol* 2015;43(10):858-868.e7

Gratwohl A, Pfirrmann M, Zander A, Kröger N, Beelen D, Novotny J, Nerl C, Scheid C, Spiekermann K, Mayer J, Sayer HG, Falge C, Bunjes D, Döhner H, Ganser A, Schmidt-Wolf I, Schwerdtfeger R, Baurmann H, Kuse R, Schmitz N, Wehmeier A, Th Fischer J, Ho AD, Wilhelm M, Goebeler ME, Lindemann HW, Bormann M, Hertenstein B, Schlimok G, Baerlocher GM, Aul C, Pfreundschuh M, Fabian M, Staib P, Edinger M, Schatz M, Fauser A, Arnold R, Kindler T, Wulf G, Rosselet A, Hellmann A, Schäfer E, Prümmer O, Schenk M, Hasford J, Heimpel H, Hossfeld DK, Kolb HJ, Büsche G, Haferlach C, Schnittger S, Müller MC, Reiter A, Berger U, Saussele S, Hochhaus A, Hehlmann R. Long-term outcome of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a randomized comparison of stem cell transplantation with drug treatment. *Leukemia* 2016;30(3):562-569

Grünwald V. T-cell checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2015;25(5):411-415

Grünwald V, McKay RR, Krajewski KM, Kalanovic D, Lin X, Perkins JJ, Simantov R, Choueiri TK. Depth of remission is a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2015;67(5):952-958

Hafer C, Golla P, Gericke M, Eden G, Beutel G, Schmidt JJ, Schmidt BM, De Reys S, Kielstein JT. Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective crossover study. *Int Urol Nephrol* 2016;48(1):133-138

Hartmann JT, Issels RD, Nicolo KS, Grünwald V, Hertenstein B, Papesch E, Krause S, Sturm I. Topotecan plus cyclophosphamide in adults with relapsed or refractory pediatric-type sarcoma: a retrospective analysis from the German Sarcoma Medical Oncology Group (AIO). *Invest New Drugs* 2015;33(5):1115-1122

Henkenberens C, Merseburger AS, Bengel F, Derlin T, Hueper K, Grünwald V, Christiansen H. Radiotherapy for isolated lymph node metastases in patients with locally advanced prostate cancer after primary therapy. *World J Urol* 2015;DOI: 10.1007/s00345-015-1733-y

Heuser M, Meggendorfer M, Cruz MM, Fabisch J, Klesse S, Köhler L, Göhring G, Ganster C, Shimeshan K, Gutermuth A, Cerny-Reiterer S, Krönke J, Panagiota V, Haferlach C, Koenecke C, Platzbecker U, Thiede C, Schroeder T, Kobbe G, Ehrlich S, Stamer K, Döhner K, Valent P, Schlegelberger B, Kroeger N, Ganster A, Haase D, Haferlach T, Thol F. Frequency and prognostic impact of casein kinase 1A1 mutations in MDS patients with deletion of chromosome 5q. *Leukemia* 2015;29(9):1942-1945

Hoffmann D, Göhring G, Heuser M, Ganster A, Schambach A, Morgan MA. Letter to the Editor: Production of Mature Healthy Hematopoietic Cells from Induced Pluripotent Stem Cells Derived from an AML Diagnostic Sample Containing the t(8;21) Translocation. *Stem Cells* 2015;DOI: 10.1002/stem.2207

Ivanyi P, Koenig J, Trummer A, Busch JF, Seidel C, Reuter CW, Ganster A, Grünwald V. Does the onset of bone metastasis in sunitinib-treated renal cell carcinoma patients impact the overall survival? *World J Urol* 2015;DOI: 10.1007/s00345-015-1707-0

Jaekel N, Lieder K, Albrecht S, Leismann O, Hubert K, Bug G, Kröger N, Platzbecker U, Stadler M, de Haas K, Altamura S, Muckenthaler MU, Niederwieser D, Al-Ali HK. Efficacy and safety of deferasirox in non-thalassemic patients with elevated ferritin levels after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(1):89-95

Jedlickova Z, Schmid C, Koenecke C, Hertenstein B, Baurmann H, Schwerdtfeger R, Tischer J, Kolb HJ, Schleuning M. Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015;DOI: 10.1038/bmt.2015.234

John K, Rösner I, Keilholz U, Gauler T, Bantel H, Grünwald V. Baseline caspase activity predicts progression free survival of temsirolimus-treated head neck cancer patients. *Eur J Cancer* 2015;51(12):1596-1602

Kashani E, Föhse L, Raha S, Sandrock I, Oberdörfer L, Koenecke C, Suerbaum S, Weiss S, Prinz I. A clonotypic $V\gamma 4J\gamma 1/V\delta 5D\delta 2J\delta 1$ innate $\gamma\delta$ T-cell population restricted to the CCR6⁺ CD27⁻ subset. *Nat Commun*. 2015 Mar 13;6:6477. doi: 10.1038/ncomms7477. PubMed PMID: 25765849

Kessler C, Oldenburg J, Ettingshausen CE, Tiede A, Khair K, Negrier C, Klamroth R. Spotlight on the human factor: building a foundation for the future of haemophilia A management: report from a symposium on human recombinant FVIII at the World Federation of Hemophilia World Congress, Melbourne, Australia on 12 May 2014. *Haemophilia* 2015;21 Suppl 1:1-12

Korf-Klingebiel M, Reboll MR, Klede S, Brod T, Pich A, Polten F, Napp LC, Bauersachs J, Ganster A, Brinkmann E, Reimann I, Kempf T, Niessen HW, Mizrahi J, Schönfeld HJ, Iglesias A, Bobadilla M, Wang Y, Wollert KC. Myeloid-derived growth factor (C19orf10) mediates cardiac repair following myocardial infarction. *Nat Med* 2015;21(2):140-149

Lachmann N, Czarnecki K, Brenning S, Phaltane R, Heise M, Heinz N, Kempf H, Dilloo D, Kaever V, Schambach A, Heuser M, Moritz T. Deoxycytidine-kinase knockdown as a novel myeloprotective strategy in the context of fludarabine, cytarabine or cladribine therapy. *Leukemia* 2015;29(11):2266-2269

Lübbert M, Suci S, Hagemeyer A, Rüter B, Platzbecker U, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, Gerding U, Salih HR, Muus P, Pflüger KH, Schaefer HE, Bogatyreva L, Aul C, de Witte T, Ganster A, Becker H, Huls G, van der Helm L, Vellenga E, Baron F, Marie JP, Wijermans PW, EORTC Leukemia Group and the German MDS Study Group. Decitabine improves progression-free survival in older high-risk MDS patients with multiple autosomal monosomies: results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group. *Ann Hematol* 2016;95(2):191-199

Lucena-Araujo AR, Kim HT, Thome C, Jacomo RH, Melo RA, Bittencourt R, Pasquini R, Pagnano K, Gloria AB, Chauffaille Mde L, Athayde M, Chiattoni CS, Mito I, Bendlin R, Souza C, Bortolheiro C, Coelho-Silva JL, Schrier SL, Tallman MS, Grimwade D, Ganster A, Berliner N, Ribeiro RC, Lo-Coco F, Löwenberg B, Sanz MA, Rego EM. High DeltaNp73/TAp73 ratio is associated with poor prognosis in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2015;126(20):2302-2306

Madan V, Kanojia D, Li J, Okamoto R, Sato-Otsubo A, Kohlmann A, Sanada M, Grossmann V, Sundaresan J, Shiraiishi Y, Miyano S, Thol F, Ganster A, Yang H, Haferlach T, Ogawa S, Koeffler HP. Aberrant splicing of U12-type introns is the hallmark of ZRSR2 mutant myelodysplastic syndrome. *Nat Commun* 2015;6:6042

Manukjan G, Ripberger T, Santer L, von Neuhoff N, Ganster A, Schambach A, Schlegelberger B, Steinemann D. Expression of the ETS transcription factor GABPalpha is positively correlated to the BCR-ABL1/ABL1 ratio in CML patients and affects imatinib sensitivity in vitro. *Exp Hematol* 2015;43(10):880-890

Miller K, Bergmann L, Doehn C, Grünwald V, Gschwend J, Kuczyk M. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Aktuelle Urol* 2015;46(2):151-157

- Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, Herzig JK, Aulitzky T, Bullinger L, Späth D, Teleanu V, Kündgen A, Köhne CH, Brossart P, Held G, Horst HA, Ringhoffer M, Götze K, Nachbaur D, Kindler T, Heuser M, Thol F, Ganser A, Döhner H, Döhner K. ASXL1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: a study by the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Haematologica* 2015;100(3):324-330
- Potthoff A, Attia D, Pischke S, Mederacke I, Beutel G, Rifai K, Deterding K, Heiringhoff K, Klempnauer J, Strassburg CP, Manns MP, Bahr MJ. Long-term outcome of liver transplant patients with Budd-Chiari syndrome secondary to myeloproliferative neoplasms. *Liver Int* 2015;35(8):2042-2049
- Ramackers W, Klose J, Tiede A, Werwitzke S, Rataj D, Friedrich L, Johanning K, Vondran FW, Bergmann S, Schuettler W, Bockmeyer CL, Becker JU, Klempnauer J, Winkler M. Effect of TNF-alpha blockade on coagulopathy and endothelial cell activation in xenoperfused porcine kidneys. *Xenotransplantation* 2015;22(4):284-294
- Ravandi F, Ritchie EK, Sayar H, Lancet JE, Craig MD, Vey N, Strickland SA, Schiller GJ, Jabbour E, Erba HP, Pignaux A, Horst HA, Recher C, Klimek VM, Cortes J, Roboz GJ, Odenike O, Thomas X, Havelange V, Maertens J, Derigs HG, Heuser M, Damon L, Powell BL, Gaidano G, Carella AM, Wei A, Hogge D, Craig AR, Fox JA, Ward R, Smith JA, Acton G, Mehta C, Stuart RK, Kantarjian HM. Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1025-1036
- Rini BI, Melichar B, Fishman MN, Oya M, Pithavala YK, Chen Y, Bair AH, Grünwald V. Axitinib dose titration: analyses of exposure, blood pressure and clinical response from a randomized phase II study in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26(7):1372-1377
- Rothermundt C, Bailey A, Cerbone L, Eisen T, Escudier B, Gillissen S, Grünwald V, Larkin J, McDermott D, Oldenburg J, Porta C, Rini B, Schmidinger M, Sternberg C, Putora PM. Algorithms in the First-Line Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma-Analysis Using Diagnostic Nodes. *Oncologist* 2015;20(9):1028-1035
- Sanz MA, Montesinos P, Kim HT, Ruiz-Arguelles GJ, Undurraga MS, Uriarte MR, Martinez L, Jacomo RH, Gutierrez-Aguirre H, Melo RA, Bittencourt R, Pasquini R, Pagnano K, Fagundes EM, Vellenga E, Holowiecka A, Gonzalez-Huerta AJ, Fernandez P, De la Serna J, Brunet S, De Lisa E, Gonzalez-Campos J, Ribera JM, Krsnik I, Ganser A, Berliner N, Ribeiro RC, Lo-Coco F, Lowenberg B, Rego EM, IC-APL and PETHEMA and HOVON Groups. All-trans retinoic acid with daunorubicin or idarubicin for risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukaemia: a matched-pair analysis of the PETHEMA LPA-2005 and IC-APL studies. *Ann Hematol* 2015;94(8):1347-1356
- Savani BN, Labopin M, Blaise D, Niederwieser D, Ciceri F, Ganser A, Arnold R, Afanasyev B, Vigouroux S, Milpied N, Hallek M, Cornelissen JJ, Schwerdtfeger R, Polge E, Baron F, Esteve J, Gorin NC, Schmid C, Giebel S, Mohty M, Nagler A. Peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow after reduced intensity conditioning regimens for acute leukemia - A report from the ALWP of the EBMT. *Haematologica* 2016;101(2):256-262
- Schreder A, Moschovakis GL, Halle S, Schlue J, Lee CW, Schippers A, David S, Bernhardt G, Ganser A, Pabst O, Förster R, Koenecke C. Differential Effects of Gut-Homing Molecules CC Chemokine Receptor 9 and Integrin-beta7 during Acute Graft-versus-Host Disease of the Liver. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2069-2078
- Schuler E, Giagounidis A, Haase D, Shirmeshan K, Büsche G, Platzbecker U, Nolte F, Götze K, Schlenk RF, Ganser A, Letsch A, Bräukle F, Lübbert M, Bug G, Schaffhausen P, Bacher U, Gattermann N, Wulfert M, Haas R, Germing U. Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5). *Leukemia* 2015;DOI: 10.1038/leu.2015.340
- Sommer W, Knöfel AK, Madrahimov N, Avsar M, Jonigk D, Salman J, Dreckmann K, Jansson K, Salguero G, Maus UA, Welte T, Haverich A, Warnecke G. Allogeneic CD4+CD25high T cells regulate obliterative bronchiolitis of heterotopic bronchus allografts in both porcine and humanized mouse models. *Transplantation* 2015;99(3):482-491
- Sommer W, Marsch G, Kaufeld T, Rontgen P, Beutel G, Töngers J, Warnecke G, Tudorache I, Schieffer B, Haverich A, Kühn C. Cardiac Awake Extracorporeal Life Support-Bridge to Decision? *Artif Organs* 2015;39(5):400-408
- Sundarasetty BS, Chan L, Darling D, Giunti G, Farzaneh F, Schenck F, Naundorf S, Kuehlcke K, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Rothe M, Hoon DS, Gerasch L, Figueiredo C, Koehl U, Blasczyk R, Gutzmer R, Striepecke R. Lentivirus-induced 'Smart' dendritic cells: Pharmacodynamics and GMP-compliant production for immunotherapy against TRP2-positive melanoma. *Gene Ther* 2015;22(9):707-720
- Stahlhut M, Schwarzer A, Eder M, Yang M, Li Z, Morgan M, Schambach A, Kustikova OS. Lentiviral vector system for coordinated constitutive and drug controlled tetracycline-regulated gene co-expression. *Biomaterials*. 2015 Sep;63:189-201. Epub 2015 Jun 16.
- Symeonidis A, van Biezen A, de Wreede L, Piciocchi A, Finke J, Beelen D, Bornhäuser M, Cornelissen J, Volin L, Mufti G, Chalandon Y, Ganser A, Bruno B, Niederwieser D, Kobbe G, Schwerdtfeger R, de Witte T, Robin M, Kröger N; Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2015 Jul 26. doi:10.1111/bjh.13576. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26212516.
- Tiede A, Oldenburg J, Lissitchkov T, Knaub S, Bichler J, Manco-Johnson MJ. Prophylaxis vs. on-demand treatment with Nuwiq (Human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2015;DOI: 10.1111/hae.12859
- van der Torren CR, van Hensbergen Y, Luther S, Aghai Z, Rychnavska ZS, Slot M, Scherjon S, Kröger N, Ganser A, Weissinger EM, Goulmly E, Hambach L. Possible role of minor h antigens in the persistence of donor chimerism after stem cell transplantation; relevance for sustained leukemia remission. *PLoS One* 2015;10(3):e0119595

Velaga S, Ukena SN, Dringenberg U, Alter C, Pardo J, Kershaw O, Franzke A. Granzyme A Is Required for Regulatory T-Cell Mediated Prevention of Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *PLoS One* 2015;10(4):e0124927

Venturini L, Stadler M, Manukjan G, Scherr M, Schlegelberger B, Steinemann D, Ganser A. The Stem Cell Zinc Finger 1 (SZF1)/ZNF589 Protein has a human-specific evolutionary nucleotide DNA change and acts as a regulator of cell viability in the hematopoietic system. *Exp Hematol*. 2015 Dec 28. In press.

Weissinger EM, Borchers S, Silvani A, Provasi E, Radrizzani M, Beckmann IK, Benati C, Schmidtke J, Kuehnau W, Schweier P, Luther S, Fernandez-Munoz I, Beutel G, Ciceri F, Bonini C, Ganser A, Hertenstein B, Stadler M. Long term follow up of patients after allogeneic stem cell transplantation and transfusion of HSV-TK transduced T-cells. *Front Pharmacol* 2015;6:76

Wellbrock J, Latuske E, Köhler J, Wagner K, Stamm H, Vettorazzi E, Vohwinkel G, Klokow M, Uibeleisen R, Ehm P, Riecken K, Loges S, Thol F, Schubert C, Amling M, Jücker M, Bokemeyer C, Heuser M, Krauter J, Fiedler W. Expression of Hedgehog Pathway Mediator GLI Represents a Negative Prognostic Marker in Human Acute Myeloid Leukemia and Its Inhibition Exerts Antileukemic Effects. *Clin Cancer Res* 2015;21(10):2388-2398

Werwitzke S, Vollack N, von Homung M, Kalippke K, Kutzschbach J, Trummer A, Ganser A, Tiede A. Deletion or inhibition of Fc gamma receptor 2B (CD32) prevents FVIII-specific activation of memory B cells in vitro. *Thromb Haemost* 2015;114(6):1127-1135

Übersichtsarbeiten

Di Minno G, Perno CF, Tiede A, Navarro D, Canaro M, Güertler L, Ironside JW. Current concepts in the prevention of pathogen transmission via blood/plasma-derived products for bleeding disorders. *Blood Rev* 2016;30(1):35-48

Heuser M, Araujo Cruz MM, Goparaju R, Chaturvedi A. Enigmas of IDH mutations in hematology/oncology. *Exp Hematol* 2015;43(8):685-697

Ivanyi P, Grünwald V. Die Systemische Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms - Zurück in die Zukunft? *Aktuelle Urol* 2015;46(6):467-472

Schmidt JJ, Beutel G, Kielstein JT. Diagnostik und Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung / des akuten Nierenversagens - Prävention möglich? *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140(4):245-249

Thol F, Heuser M, Ganser A. Myelodysplastische Syndrome. *Internist (Berl)* 2015;56(4):364-373

Thol F, Schlenk RF, Heuser M, Ganser A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126(3):319-327

Tiede A. Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015;13 Suppl 1:S176-9

Tiede A, Amano K, Ma A, Arkhammar P, El Fegoun SB, Rosholm A, Seremetis S, Baudo F. The use of recombinant activated factor VII in patients with acquired haemophilia. *Blood Rev* 2015;29 Suppl 1:S19-25

Tiede A, Klamroth R, Oldenburg J. Turoctocog alfa (recombinant factor VIII). Manufacturing, characteristics and clinical trial results. *Hamostaseologie* 2015;35(4):364-371

Tiede A, Scharf RE, Döbelstein C, Werwitzke S. Management of acquired haemophilia A. *Hamostaseologie* 2015;35(4):311-318

Abstracts

2015 wurden 75 Abstracts publiziert.

Promotionen

Barkam, Corinna (Dr. med.): Verbesserung der Sicherheit der präemptiven Therapie mit oralem Valganciclovir bei Cytomegalievirusinfektion nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation Bewertung der Effektivität und Sicherheit der präemptiven Therapien von 1996-2006 der Medizinischen Hochschule Hannover.

Human, Christin Elisa (Dr. rer. nat.): Biomarker in Urin und Blutplasma zur Früherkennung und Diagnose von Graft-versus-Host Disease (GvHD) in der Stammzelltransplantation.

Jakobi-Tilk, Margot (Dr. med.): Komplexe Veränderungen der Hämostase in der normalen, unkomplizierten Schwangerschaft Evaluierung der Thrombinbildung und neuerer hämostaseologischer Parameter.

Jyotsana, Nidhi (PhD): Genetic and nano-therapeutic interventions to understand and target myeloid leukemia.

Kamal, Haytham (Dr. med.): Improving safety of preemptive therapy with oral valganciclovir for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Klimiankou, Maksim (PhD M.Sc. Biology): Novel defects in G-CSFR and its downstream signalling in CN patients.

Samareh Abolhasani, Bardia (PhD M.Sc. Microbiology): NAMPT-dependent cytokine-triggered mechanisms of myelopoiesis.

Siebek, Antje (Dr. med.): Expression von mRNA verschiedener Proteasen und Rezeptoren aus Neuroblastom- und Hepatoblastomzellen und deren Bedeutung für die Pathogenese thromboembolischer Komplikationen im Kindesalter.

Struckmeyer, Jan Philipp (Dr. med. dent.): Korrelationen zwischen F-XIII-Mangel und klinisch manifesten Blutungen, dem Auftreten von akuten oder chronischen Wundheilungsstörungen und Erfolg der Therapien.

Stipendien

Mandhanja, Madhvi: HBRS Fellowship 2015 - 2017 from Hannover Medical School.

Queiros, Debora: DAAD/REBIRTH Ph.D-Stipendium.

Schreder, Alina (Dr.): Lack of Donor-Derived IL-17A and IL-17F Accelerates Graft-versus-Host Disease by Alteration of Recipient's Intestinal Barrier.

Theobald, Sebastian: REBIRTH Ph.D-Stipendium.

Wissenschaftspreise

Araujo-Cruz, Michelle: GSK Travel Grant for Keystone Conference in Colorado, USA.

Beutel, Gernot (Dr.), Lück, Catherine (Dr.): Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin: Wohlfarth P, Beutel G, Lebedz P, Stemmler HJ, Tischer J, Liebrechts T, Lück C, Hermann A, Rabitsch W, Sperr WR, Staudinger T, Schellongowski P. Venö-venöse ECMO bei Patienten mit ARDS nach allogener Stammzelltransplantation. DGIIN 2015, June 17. - 19. Köln, Germany.

Jyotsana, Nidhi (Dr.): ASH abstract achievement award (American Society of Hematology).

Schreder, Alina (Dr.): Ernest McCulloch and James Till Award for best basic science article by a young investigator.

Auszeichnungen

Heuser, Michael (Prof. Dr.): Heisenberg-Professur zum Thema Molekulare Therapien in der Hämatologie.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ganser, Arnold (Univ.-Prof. Dr.): Mitglied des Vorstands des Zentrums Innere Medizin der MHH. Stellvertretender Sprecher des Sonderforschungsbereichs 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“. Vorstandsmitglied des Deutsche Transplantationskohorte e.V. im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) des BMBF. Mitglied des Nomination Committee der American Society of Hematology. Chairman des Consortium Acute Leukemia der American Society of Hematology. Mitglied des Education Committee der European Association of Haematology. Mitglied des Vorstandes des BMBF-Kompetenznetzes Akute und chronische Leukämien. Sprecher der German MDS Study Group. Chairman der AMLSG (German-Austrian AML Study Group). Mitglied des Früherkennungsausschusses der Deutschen Krebshilfe. Mitglied der Transfusionskommission der Bundesärztekammer. Internationaler Berater bei der Schweizer Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK). Vertrauensdozent der Studienstiftung des Deutschen Volkes. Vertrauensdozent des Katholischen Akademischen Ausländer-Dienstes (KAAD). Editor-in-Chief der Annals of Hematology, Mitglied des Editorial Board weiterer Zeitschriften (International Journal of Hematology, World Journal of Hematology, BioDrugs, Stem Cell Research and Therapy). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Organisationen: DFG, BMBF, Deutsche Krebshilfe, Sanderstiftung, Fresenius-Stiftung, Carreras-Stiftung, Leukemia & Lymphoma Research UK, und GFI. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Journal of Clinical Oncology, Lancet Haematology, Lancet Oncology, u.a.

Beutel, Gernot (Dr.): Gründungsmitglied und Sektionsvorsitz der Sektion Hämato-Onkologische Intensivmedizin der DGIIN, Gründungsmitglied des Arbeitskreises Hämato-Onkologische Intensivmedizin der DGHO, Gründung der deutsch-österreichischen Initiative "Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients, iCHOP", Internationale Kooperation mit der französisch-belgischen Arbeitsgruppe "Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie" für kritisch kranke Krebspatienten.

Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, Critical Care, European Respiratory Journal, Nephrology Dilaysis Transplantation.

Eder, Matthias (Prof. Dr.): Mitglied der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (DAG-KBT). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: DFG, Wellcome Trust, FWF START Programm (Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Österreich). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Journal of Clinical Investigation, Blood, Leukemia, Cancerogenesis, Leukemia & Lymphoma.

Grünwald, Viktor (Prof. Dr.): Erweitertes Präsidium bei der Central European Society for Anticancer Drug Research (CESAR) (Stellv. Sprecher Phase III), Vorstand bei der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, Beirat der DGHO (Vertreter der Arbeitsgemeinschaft der Internistischen Onkologie), Wissenschaftlicher Beirat RCC: Das Lebenshaus, Patientenorganisation, S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom - AG Leiter Systemtherapie, S3 Leitlinie Blasenkarzinom - Mitglied. Mitgliedschaften in folgenden internationalen Gesellschaften/interdisziplinären Arbeitsgruppen: Kopf-Hals-Tumor (Mitglied), Blasenkarzinom (Vertreter der AIO), Nierenzellkarzinom (Sprecher), Weichteilsarkome (Mitglied). Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO): Arbeitsgruppen: Kopf-Hals-Tumore (Sprecher), Nierenzellkarzinom (Sprecher), Weichteilsarkome (Sprecher), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC): Arbeitsgruppen: Head & Neck-Carcinomas (Mitglied), Genitourinary Cancers (Mitglied), Soft tissue and bone sarcoma (Mitglied). German interdisciplinary sarcoma group (GISG), American Association of Cancer Research (AACR) (Mitglied), Netzwerk Nierenzelltumore (Mitglied). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: BMC Cancer, Annals of Oncology, CGUC, Future Science, Onkologie, Pharmacogenomics, Target Oncology.

Hambach, Lothar (PD Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für den EBMT-Kongress.

Heuser, Michael (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: Leukaemia and Lymphoma Research, UK, Wellcome Trust UK, Deutsche Forschungsgemeinschaft, KiKa Netherlands. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Cancer Cell, Blood, Leukemia, Annals of Hematology, BBA Gen, Plos One, American Journal of Hematology, Leukemia Research.

Könecke, Christian (PD Dr.): Aktives Mitglied der "Chronic Malignancies Working Party", Deutsche Arbeitsgemeinschaft Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (DAG-KBT). Gutachterliche Tätigkeiten für internationale Fachzeitschriften: Haematologica, European Journal of Immunology, Bone Marrow Transplantation, Annals of Hematology, European Journal of Haematology, Annals of Transplantation, PLOSone, Mucosal Immunology, American Journal of Transplantation.

Li, Zhixiong (Prof. Dr.): Editorial Board von Annals of Hematology, World Journal of Hematology, Stem Cell Biology and Research, International Journal of Hematology Research, Austin Oncology Case Reports. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften:

Leukemia, Annals of Hematology, World Journal of Hematology, Journal of Stem cell Biology Research. Gutachter für Verleihung eines Forschungspreises der Chinesischen Regierung (Vertretung durch die Chinesische Botschaft in Berlin).

Lück, Catherine (Dr.): Mitglied des Arbeitskreises Hämato-Onkologische Intensivmedizin der DGHO, Mitarbeit in der deutsch-österreichischen Initiative "Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients, iCHOP".

Mischak-Weissinger (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Proteomica, European Journal of Haematology.

Scherr, Michaela (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: DFG. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Leukemia.

Stadler, Michael (Dr. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology.

Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: As Committee Member: American Society of Gene and Cell Therapy (ASGCT, USA): Scientific Committee Member for "Immune responses to Gene and Cell Therapy", Scientific Committee Member "International Committee", Reviewer for Scientific Committee "Immune Responses". Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD), Germany; Concern Foundation, USA. Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO), Belgium; Fund for Scientific Research, Belgium, Margarete von Wrangell-Habilitationsprogramm für Frauen, Germany. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Human Gene Therapy Methods, Human Gene Therapy Clinical Development, Annals of Hematology,

Gene Therapy, Human Gene Therapy, Leukemia, Molecular Therapy Methods and Clinical Development, Molecular Therapy.

Thol, Felicitas (PD Dr.): Mitglied des „Committee for Education“ der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH). Mitglied der „Alpha Omega Alpha“ (American Medical Honor Society). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Haematologica, Biology and Bone Marrow Transplant, Genes, Chromosomes and Cancer, Annals of Hematology and others.

Tiede, Andreas (Prof. Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Sekretär und Mitglied des Vorstands der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Stellvertretender Vorsitzender des Ärztlichen Beirats der Deutschen Hämostasegesellschaft, Associate Editor der Zeitschriften Thrombosis and Haemostasis, Annals of Hematology und Hämostaseologie. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Haemophilia, Annals of Hematology, Journal of Thrombosis and Haemostasis.

Patente

Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), Salguero, Gustavo (Dr. rer. nat.), Daenthasanmak, Anusara (Dr. rer. nat.): Induced dendritic cells and uses thereof" (PCT/EP2013/052485). Priority date 07 February 2013; International Filing Date 24 January 2014; Published August 14 2014. Since 2015 in national phases in USA, Japan, China and Canada.

Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), Theobald, Sebastian: Lentiviral vectors pseudotyped with gB as functional vaccines (Erfindungsmeldung 04.08.2015).