

Das Karl Landsteiner Institut für Nephrologie und Hämato-Onkologie beschäftigt sich mit wissenschaftlichen Fragen auf den Gebieten der Nierenerkrankungen sowie den Krebs- und Bluterkrankungen. Die Forschungstätigkeit erfolgt zum einen in Form von klinischen Studien, zum anderen in Form von wissenschaftlichen Untersuchungen.

## 1) KLINISCHE STUDIEN

Auf dem Gebiet der klinischen Studien wurden folgende Studien durchgeführt bzw. initiiert.

### MIRACLE

Die Studie dient der Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit eines neuartigen Erythropoetin stimulierenden Agens (ESA) namens Mircera mit langer Halbwertszeit mit einer einmonatigen intravenösen Applikation bei chronischen Hämodialysepatienten mit Anämie.

### IMPENDIA

In dieser Studie werden die Auswirkungen einer glucosereduzierten Zusammenstellung von Peritonealdialyselösungen auf die Stoffwechselkontrolle von terminal niereninsuffizienten Diabetikern an der Peritonealdialyse untersucht.

### X-ACT

An open-label randomized phase 3 study comparing Xeloda™ (Capecitabine) with i.v. bolus 5-fluorouracil in combination with low-dose leucovorin as adjuvant chemotherapy in patients who underwent surgery for Dukes C colon cancer.

In dieser Studie wurde der Stellenwert einer oralen Chemotherapie im Vergleich zu einer 5-tägigen i.v. Chemotherapie verglichen, mit dem Ziel, die Gleichwertigkeit der Therapien zu zeigen. Mittlerweile liegen 5-Jahres-Daten für das Überleben vor, die zeigen, dass die orale Therapie nicht nur gleichwertig ist, sondern möglicherweise sogar überlegen sein könnte. In jedem Fall bedeutet die orale Therapie einen enormen Fortschritt für die Lebensqualität der Patienten und aus gesamtökonomischer Sicht auch eine Einsparung für die Volkswirtschaft, da insbesondere im Krankenhaus finanzielle Ressourcen geschont werden.

### H3E-MC-JMDB

A randomized phase 3 trial of Alimta and Cisplatin versus Gemzar and Cisplatin in Patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer.

In diese Studien wurden Patienten mit der Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms aufgenommen, die nicht mehr operiert werden konnten, oder die erstmals einen Rückfall nach einer Operation erlitten. Ziel war es, die Gleichwertigkeit von Alimta/Cisplatin zu zeigen im Vergleich zu Gemzar/Cisplatin, um die Palette der Erstbehandlungsmöglichkeiten zu erweitern. Eine Auswertung der Studie liegt noch nicht vor.

### CRYSTAL

Open, randomized, controlled, multicenter phase III study comparing 5-FU/FA plus irinotecan plus cetuximab versus 5-FU/FA plus irinotecan as first line treatment for epidermal growth factor receptor-expressing metastatic colorectal cancer.

In dieser Studie wurden Patienten aufgenommen, die entweder einen ersten Rückfall nach Operation eines Darmkrebs erlitten, oder bereits bei Diagnosestellung Metastasen hatten. Mittlerweile liegen Ergebnisse vor, die zeigen, dass die Anwendung des Antikörpers Erbitux

in der Erstlinienbehandlung einen Überlebensvorteil für die Patienten bringt. Die Zulassung wird aber voraussichtlich nur für Patienten erfolgen, die eine spezifische Mutation für ein Gen, das K-Ras Onkogen aufweisen. Derzeit werden diese Daten ausgewertet.

#### NKV 102549

A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active controlled, parallel group study of the safety and efficacy of the intravenous and oral formulations of the neurokinin-1 receptor antagonist, casopitant (GW679769) in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy.

In diese Studie wurden Patienten aufgenommen, die eine moderat emetogene Chemotherapie erhalten, mit dem Ziel zu zeigen, dass die Gabe eines Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten in dieser Indikation einer bisherigen Standardtherapie überlegen ist. Die besondere Innovation an dieser Studie war, dass die Prüfsubstanz intravenös oder oral gegeben wurde. Bisher steht aus dieser Substanzklasse nur ein orales Medikament zur Verfügung.

#### NHL-13

Eine multizentrische Phase III Studie von Rituximab als Erhaltungstherapie im Vergleich mit reiner Beobachtungstherapie bei Patienten mit aggressivem B-Zell Lymphom.

In diese Studie werden Patienten aufgenommen, die eine Vollremission unter einer Standardchemotherapie erreichen, mit dem Ziel zu zeigen, dass die alleinige Weitergabe eines monoklonalen Antikörpers (Rituximab) einen Überlebensvorteil darstellt oder zumindest die Dauer bis zum Rückfall verlängert.

#### pANCHO

p53-adjusted neoadjuvant chemotherapy for potentially resectable esophageal cancer. A multicenter, randomized controlled, predictive marker clinical trial.

In diese Studie werden Patienten mit Speiseröhrenkrebs aufgenommen, mit dem Ziel zu zeigen, dass anhand von molekulargenetischen Analysen vorhergesagt werden kann, auf welche Behandlung die Patienten voraussichtlich ansprechen werden. Diese Studie ist weltweit einzigartig und wird sicher dazu beitragen, sinnlose Behandlungen bei Patienten mit Speiseröhrenkrebs zu vermeiden und wird damit auch helfen, Kosten zu senken.

#### XELOX

Offene randomisierte Phase II Studie mit Capecitabine und Oxaliplatin (XELOX) + Bevacizumab bei Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom: Vergleich einer 4-monatigen Therapiedauer (mit erneuter Gabe bei Verschlechterung des Tumorleidens) gegen eine längerfristige Behandlung (solange der Eindruck eines therapeutischen Benefits besteht).

In diese Studie werden Patienten mit einem ersten Rückfall nach Darmkrebs und solche mit gleichzeitigem Auftreten von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose aufgenommen. Die Patienten werden nicht wie üblich mit 6 Zyklen standardmäßig behandelt, sondern entweder bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder mit Therapieunterbrechung nach 4 Monaten und Fortsetzung erst bei Wiederauftreten der Erkrankung. Ziel ist es zu zeigen, dass die Patienten bei einer Behandlung, die nicht andauernd verabreicht wird, keinen Nachteil im Überleben haben, sondern eine bessere Lebensqualität durch weniger Therapie. In der Summe könnte sich dadurch auch eine Kostenersparnis ergeben.

#### A6181122

Phase III randomized double blind study of sunitinib versus placebo in metastatic colorectal cancer patients receiving FOLFIRI (Irinotecan, 5-fluorouracil and Leucovorin) as first line treatment.

In dieser Studie, die bei Patienten mit einem ersten Rückfall von Darmkrebs nach Operation oder bei solchen, die zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen haben, durchgeführt wird, soll gezeigt werden, dass die Gabe eines neuartigen Medikamentes (Sutent), das die Gefäßneubildung noch umfangreicher hemmt als ein bisheriges Medikament (Avastin), einen Überlebensvorteil bringt. Die Studie wird in Österreich exklusiv in St. Pölten und bei den Barmherzigen Brüdern in Wien durchgeführt, insgesamt an über 60 Zentren weltweit.

#### DEP NHL-P 001.A

A phase II prospective non-comparative multicenter clinical trial to determine the efficacy and safety of intrathecal liposomal cytarabine (Depocyte®) in preventing CNS-relapse in patients with aggressive Non-Hodgkin-Lymphomas at risk for CNS metastasis.

Diese Studie untersucht den Stellenwert einer prophylaktischen Gabe von intrathekalem liposomalem Ara-C bei Hochrisiko Patienten mit Non-Hodgkin Lymphom. Aufgrund der sehr engen Einschlusskriterien und der dadurch bedingten Seltenheit von Patienten wurde die Einbringung in die Studie mit Jänner 2008 beendet.

#### KRK 0504

Zweitlinien-Therapie AIO-IRI/FOLFIRI/CAPIRI/XELIRI +/- Bevacizumab bzw. FUFOX/FOLFOX/CAPOX/XELOX +/- Bevacizumab bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach Progress unter Erstlinientherapie mit Fluoropyrimidin/Oxaliplatin-Bevacizumab bzw. Fluoropyrimidin/Irinotecan-Bevacizumab. In dieser Studie werden Patienten mit Darmkrebs in Zweitlinientherapie behandelt, die zuvor eine Erhaltungstherapie mit dem Antikörper Bevacizumab erhalten haben. Es soll gezeigt werden, dass diese Patienten nochmals auf eine derartige Behandlung ansprechen und auch einen Überlebensvorteil haben.

#### 26866138-MMY-0007

A non-interventional study to observe the treatment patterns, efficacy and tolerability of 2<sup>nd</sup> and later line Velcade treatment of multiple myeloma.

In dieser Studie soll der Stellenwert von Velcade in zweiter oder höherer Behandlungslinie untersucht werden.

## 2) WISSENSCHAFTLICHE UNTERSUCHUNGEN

Auf dem Gebiet der wissenschaftlichen Untersuchungen wurde im Jahre 2007 folgende Arbeit abgeschlossen:

Influence of Dialysis Modality on Serum Free Light Chains in Patients on Maintenance Hemodialysis treatment

M. Wiesholzer, B. Pfaller-Eiwegger, F. Harm, F. Fiedler and P. Balcke

Die Bestimmung der freien leichten Ketten stellt heute die Screening Methode der Wahl bei Verdacht auf Multiples Myelom dar. Leichte Ketten als Bestandteil der Immunglobuline werden bei deren Synthese auch in Form freier Moleküle freigesetzt. Der Quotient der Serumkonzentrationen aus den leichten Ketten  $\kappa$  und  $\lambda$  liegt bei Gesunden zwischen 0,31 und 1,2. Eine Abweichung außerhalb dieses Bereiches wird als Hinweis auf ein multiples Myelom gewertet und als Indikation für eine Knochenmarkbiopsie angesehen. Da ein multiples Myelom bei etwa 50% der Patienten zu einer Niereninsuffizienz führt, stellt die Diagnosestellung gerade bei Patienten mit Niereninsuffizienz einen besonders wichtigen Schritt dar, zumal im Frühstadium eine Chemotherapie zur Rückbildung der Nierenbeteiligung führen kann.

Da andererseits bei Dialysepatienten eine Vielzahl von Einflüssen auf die Höhe der leichten Ketten angenommen werden kann, untersuchten wir Einflüsse auf die Höhe der leichten Ketten sowie auf den diagnostischen Quotienten. Unsere Ergebnisse erbrachten neben erhöhten Konzentrationen insgesamt als Ausdruck eines verminderten Abbaus eine Verschiebung des Normbereiches nach oben, was als Ausdruck einer stärkeren Beeinträchtigung des Abbaus der  $\kappa$  Ketten bei Niereninsuffizienz zu werten ist. Der bei Dialysebehandlung abweichende Quotient ist von Bedeutung, da sonst unbegründet der Verdacht auf das Vorliegen eines Multiplen Myeloms gestellt wird.

### 3) KONGRESSE

Vom Leiter des Institutes wurde die Jahrestagung 2007 der österreichischen Gesellschaft für Nephrologie ausgerichtet, die als gemeinsame Tagung mit der österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie am 12. und 13.10.2007 in Mautern an der Donau stattfand. Sie stieß mit etwa 300 Teilnehmern auf hohe Akzeptanz und war auch in wissenschaftlicher Hinsicht ein großer Erfolg.

### 4) STATISTIK

Die Untersuchungen werden vom Institutsleiter sowie Oberärzten und Assistenzärzten durchgeführt.

Die Finanzierung erfolgte aus bestehenden Rücklagen.

Im Jahr 2007 erschienene Arbeiten:

Friess H, Langrehr JM, Oettle H, Raedle J, Niedergethmann M, Dittrich C, Hossfeld DK, Stöger H, Neyns B, Herzog P, Piedbois P, Dobrowolski F, Scheithauer W, Hawkins R, Katz F, Balcke P, Vermorken J, van Belle S, Davidson N, Esteve AA, Castellano D, Kleeff J, Tempia-Caliera AA, Kovar A, Nippgen J.

A randomized multi-center phase II trial of the angiogenesis inhibitor Cilengitide (EMD 121974) and gemcitabine compared with gemcitabine alone in advanced unresectable pancreatic cancer.

BMC Cancer. 2006 Dec 11;6:285.

In Vorbereitung zur Publikation:

Influence of Dialysis Modality on Serum Free Light Chains in Patients on Maintenance Hemodialysis Treatment

M.Wiesholzer, B.Pfaller-Eiwegger, F. Harm, F.Fiedler and P.Balcke

Prevalence of Anti-Phospholipid Antibodies in Patients on Chronic Hemodialysis Treatment

M.Wiesholzer, B.Pfaller-Eiwegger, F. Harm, F.Fiedler and P.Balcke

Im Jahre 2008 werden wiederum eine Vielzahl von klinischen Studien sowie wissenschaftliche Untersuchungen bei Niereninsuffizienz und hämato-onkologischen Erkrankungen vorgenommen werden.