



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„In-vivo Untersuchungen zur Modulation der Pharmakokinetik von Capecitabin durch den monoklonalen Antikörper Cetuximab“

verfasst von

Marie Kathrin Kitzmüller

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Martin Czejka

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Martin Czejka bedanken, der es mir ermöglicht hat, in einem der interessantesten Bereiche der Pharmazie, meine Diplomarbeit zu schreiben. Bei Fragen konnte er mir immer weiterhelfen.

Mein Dank gilt auch Frau Mag. Veronika Schreiber die mir, mit ihrer sehr freundlichen und offenen Art, die Arbeit an der Division für klinische Pharmazie von Anfang an zu einer sehr schönen Zeit gemacht hat. Sie stand mir immer bei Fragen und Problemen sehr hilfreich zur Seite.

Großer Dank gebührt jedoch vor allem meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und die mich stets unterstützt haben. In stressigen Zeiten konnten sie mich immer beruhigen und motivieren. Auch bei meinem Bruder möchte ich mich bedanken, weil er mir bei allen technischen Fragen zu jeder Uhrzeit weiterhelfen konnte.

Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer, als der angegebenen Hilfsmittel, angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch nicht veröffentlicht.

Wien, im Mai 2014

Inhalt

1. Einleitung.....	1
1.1. Darmkrebs.....	1
1.2. Das kolorektale Karzinom	2
1.2.1. Entstehung.....	2
1.2.2. Symptome.....	2
1.2.3. Diagnostik	3
1.2.4. Therapie	4
1.2.5. Prävention.....	7
2. Rationale	8
3. Methodik.....	9
3.1. Klinisches Setting	9
3.2. Studiendesign.....	9
3.3. Patientenprofile	11
3.4. Analytik	12
3.4.1. Laborausstattung	12
3.4.2. Erstellung der Eichgeraden	14
3.4.3. Ergebnisse der Eichgeraden von CCB und seinen Metaboliten.....	17
3.4.4. Vorbereitung und Aufarbeitung der Patientenproben.....	19
3.4.5. Quantifizierung von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	20
3.5. Berechnungen.....	20
3.5.1. Biometrie	20
3.5.2. Deskriptive Statistik	21
3.5.3. Induktive Statistik	21
3.5.4. Pharmakokinetische Parameter	22
3.6. Verwendete Software	23
4. Ergebnisse und Diskussion	24
4.1. Zeitlicher Verlauf der Plasmakonzentration von CCB im Blut der Chemotherapie-Patienten	24
4.2. Zeitliche Verläufe der Plasmakonzentrationen von 5'-DFCR und 5'-DFUR im Blut der Chemotherapie-Patienten	27
4.3. Patientendaten	30

4.3.1.	Patienten Arm A.....	31
4.3.1.1.	Patient 16.....	31
4.3.1.2.	Patient 17.....	33
4.3.1.3.	Patient 19.....	35
4.3.1.4.	Patient 23.....	37
4.3.1.5.	Patient 24.....	39
4.3.1.6.	Patient 26.....	41
4.3.2.	Patienten Arm B.....	43
4.3.2.1.	Patient 14.....	43
4.3.2.2.	Patient 15.....	45
4.3.2.3.	Patient 18.....	47
4.3.2.4.	Patient 20.....	49
4.3.2.5.	Patient 21.....	51
4.3.2.6.	Patient 22.....	53
4.4.	Patientendaten im Vergleich	55
4.4.1.	Arm A	55
4.4.2.	Arm B	61
4.5.	Biometrische Auswertung.....	67
4.6.	Statistische Auswertung	70
4.6.1.	T-Test über die biometrischen Werte.....	70
4.6.2.	T-Test über die maximale Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$) von CCB, 5'-DFCR und 5'-DFUR.....	72
4.7.	Pharmakokinetische Auswertung.....	80
5.	Zusammenfassung.....	94
6.	Summary	95
	Abkürzungsverzeichnis	I
	Abbildungsverzeichnis	III
	Tabellenverzeichnis	VI
	Literaturverzeichnis	XI
	Lebenslauf.....	XIV

1. Einleitung

1.1. Darmkrebs

Darmkrebs umfasst bösartige Neubildungen des Dickdarms und des Enddarms und ist mit 13% die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern (2.465 Fälle absolut im Diagnosejahr 2011) und mit 11% die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen (1.883 Fälle).

Knapp zwei Drittel der Erkrankungen treten im Dickdarm auf und knapp 30% betreffen den Enddarm. Die übrigen verteilen sich auf den Übergang zwischen Dick- und Enddarm bzw. den Analkanal. Die sehr seltenen Dünndarmtumoren werden, wie international üblich, dieser Erkrankungsgruppe nicht zugerechnet.

Bei Männern ist die Neuerkrankungsrate um das 1,7-fache und die Sterberate um das 1,8-fache höher als jene der Frauen. Bei beiden Geschlechtern ging die Neuerkrankungsrate in den vergangenen zehn Jahren um rund 25% und die Sterberate sogar um 30% zurück.

Die höchste Neuerkrankungsrate der Diagnosejahre 2009-2011 wiesen die Steiermark und Niederösterreich auf, die niedrigsten Raten Salzburg und das Burgenland. Die Sterblichkeitsraten waren in Wien und Niederösterreich am höchsten und in Kärnten und Tirol am niedrigsten. 41% der Diagnosen, die zwischen 2009 und 2011 gestellt wurden, wurden erst gestellt, als der Tumor die Organgrenzen bereits durchbrochen hatte.

Mit fortschreitendem Lebensalter steigt das Erkrankungsrisiko stetig an. Mehr als 70% aller Betroffenen erkranken jenseits des 65. Lebensjahres (Statistik Austria, 2013).

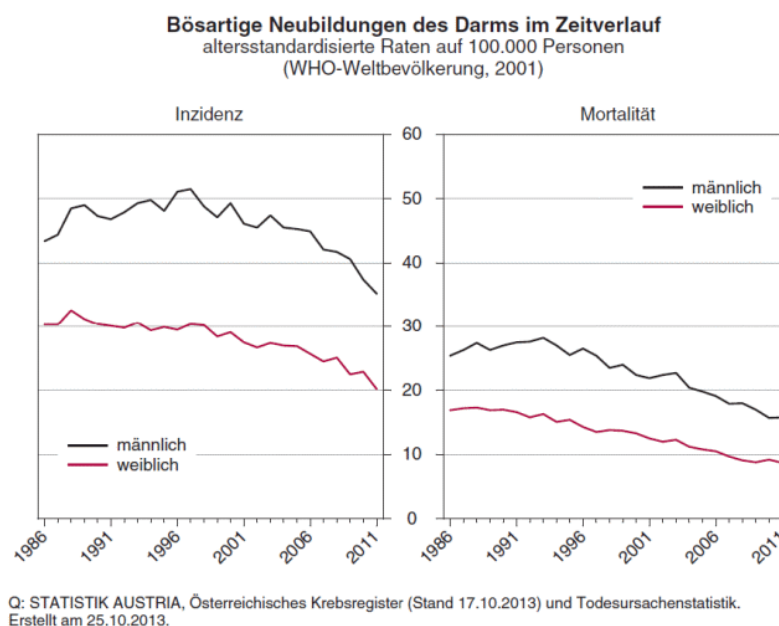


Abbildung 1: Statistik Austria, Darmkrebs Inzidenz und Mortalität (Statistik Austria, 2013)

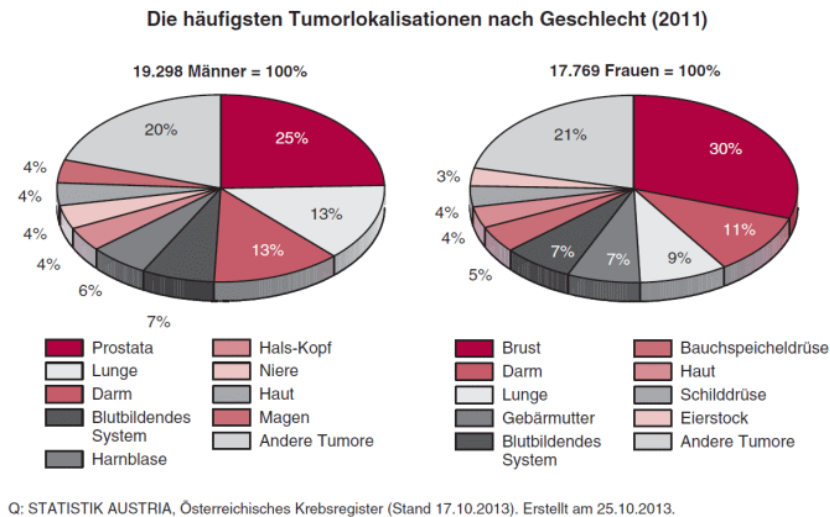


Abbildung 2: Statistik Austria, Tumorerkrankungen 2011 (Statistik Austria, 2013)

1.2. Das kolorektale Karzinom

1.2.1. Entstehung

An der Krankheitsentstehung sind viele endogene und exogene Einflüsse beteiligt.

Die typisch „westliche“ Ernährung mit viel Fleisch, viel tierischen Fetten und wenig Ballaststoffen spielt vermutlich eine große Rolle.

Allgemein haben Patienten mit Adenomen ein größeres Risiko zu erkranken, da sich die meisten Kolonkarzinome durch Entartung von Adenomen bilden.

Auch Colitis ulcerosa und Morbus Crohn fördern die Entstehung der Erkrankung.

Liegen Genetische Faktoren wie ein hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom (HNPCC, Lynch Syndrom) oder eine familiäre adenomatöse Polyposis vor, so steigt das Erkrankungsrisiko auf 50-75%. (Bürger-Mildenberger, 2009)

1.2.2. Symptome

In den frühen Stadien fehlen häufig hinweisende Symptome (Gerlach, Wagner, & Wirth, 2011).

Erst in späteren Stadien treten deutlichere Symptome, wie der Wechsel von Stuhlgewohnheiten, Teerstuhl bei Tumoren im Colon ascendens, sichtbare Blutbeimengungen im Stuhl, Schmerzen im Abdomen, Ileussymprome durch die Tumorstenose, Anämie durch chronische Blutverluste und verminderte Leistungsfähigkeit sowie Gewichtsverlust auf (Bürger-Mildenberger, 2009).

1.2.3. Diagnostik

Liegt der Verdacht auf ein kolorektales Karzinom vor, erfolgt eine Koloskopie mit Biopsie. CT- oder MR-Kolonographie werden nur durchgeführt, wenn wegen einer tumorbedingten Darmstenose keine komplette Koloskopie möglich ist.

Im Fall eines schon fortgeschrittenen Karzinoms werden zur Metastasensuche eine Sonographie, ein CT des Abdomens sowie eine Röntgenaufnahme des Thorax durchgeführt. Die Einstufung des kolorektalen Karzinoms erfolgt nach dem TNM System (Bürger-Mildenberger, 2009). Die Abkürzung TNM steht für: T= Tumor, N= Nodus =Lymphknotenbeteiligung, M= Metastasen.

Postoperativ wird vom Pathologen das Tumorstadium festgestellt. Die Klassifikation erfolgt nach der UICC-Einteilung (Union Internationale Contre le Cancer), welche folgende Stadien unterscheidet:

- Stadium I: pT1 oder 2, pN0, pM0
- Stadium II: pT3 oder 4, pN0, pM0
- Stadium III: pT1-4, pN1 oder 2, pM0
- Stadium IV: pT1-4, pN0-2, pM1 (Trojan, 2011)

„pT“ beschreibt das Tumorstadium und somit die Größe des Tumors und ob eine Ausdehnung des Tumors in umliegendes Gewebe vorliegt. „pT1“ heißt, dass der Tumor weniger als 5cm groß ist und „pT2“ bedeutet, dass der Tumor größer als 5cm ist. „pN“ gibt Auskunft über den Nodalstatus, das heißt, ob sich der Tumor im Lymphsystem ausgebreitet hat. Liegt dieser Fall vor, so wird dies mit „pN1“ bezeichnet und wenn die Lymphknoten tumorfrei sind, wird dies mit „pN0“ bezeichnet. „pM0“ heißt, dass keine Metastasierung stattgefunden hat und „pM1“ gibt an, dass sich bereits Fernmetastasen gebildet haben. (Katenkamp, 2010)

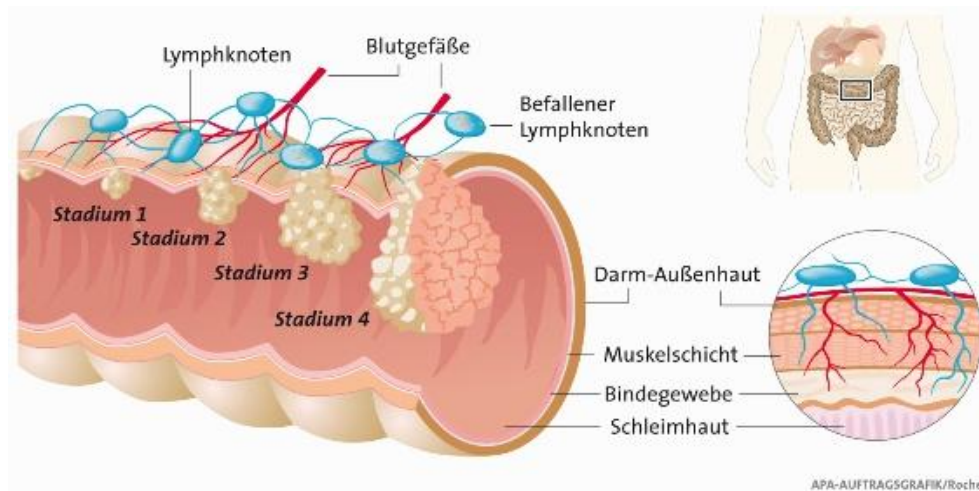


Abbildung 3: Stadien des kolorektalen Karzinoms (Roche in Österreich, 2011)

1.2.4. Therapie

Je nach Stadium der Erkrankung werden verschiedene Behandlungsarten unterscheiden.

Kurative Behandlung:

Beginnend mit der Tumoresektion und einer anschließenden adjuvanten Chemotherapie. Diese Therapie ist wichtig, da bis zu 75% der Patienten innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv entwickeln (Gröne & Kreis, 2014).

Die adjuvante Chemotherapie hat zum Ziel, eine möglicherweise bereits zum Zeitpunkt der Operation vorhandene Mikrometastasierung zu behandeln, somit Rezidive zu verhindern und eine definitive Heilung zu ermöglichen (Seufferlein, Lutz, & Adler, 2003).

Die Chemotherapie besteht zum Beispiel aus einer Kombination von Folinsäure, 5-Fluoruracil (5-FU) mit Oxaliplatin (OxPt) genannt „FOLFOX“ oder aus einer Kombination von Folinsäure, 5-Fluoruracil und Irinotecan genannt „FOLFIRI“ (Gröne & Kreis, 2014).

Palliative Behandlung:

Zur Verhinderung von Komplikationen erfolgt eine Tumoresektion, wenn diese nicht möglich ist führt man eine Umgehungsoperation durch, um die Darmpassage wiederherzustellen und einen drohenden mechanischen Ileus zu verhindern (Bürger-Mildenberger, Menche, & Brandt, Pflege Heute, 2011).

Anschließend folgt eine Chemotherapie in Kombination mit monoklonalen Antikörpern (Bürger-Mildenberger, Menche, & Brandt, Pflege Heute, 2011).

Wie zuvor erwähnt gibt es unterschiedliche Arten der systemischen Therapie. Man kann folgende Schemen unterscheiden:

- **FOLFOX 4 Schema**

Tabelle 1: FOLFOX-Schema (de Gramont & al., 2000)

WST	Dosis	Applikation	Tag
OxPt	85 mg/m ²	i.v. Infusion	1
Folinsäure	200 mg/m ²	i.v. Infusion	1+2
5-FU	400 mg/m ²	i.v. Bolus	1+2
5-FU	600 mg/m ²	i.v. Infusion	1+2

Nach diesem Schema wird 14-täglich in 12 Zyklen wiederholt therapiert.

Oxaliplatin ist ein Platinanalogon der dritten Generation und induziert eine Quervernetzung der DNA und somit Apoptose (Seufferlein, Lutz, & Adler, 2003).

Folinsäure ist ein Biomodulator von 5-FU.

Die aktive Form von 5-FU ist Fluorodeoxyuridinmonophosphat (FdUMP), dessen zytotoxische Wirkung auf einer Hemmung der Thymidylatsynthase (TS) beruht. Dies führt zu einer Störung des Pyrimidinstoffwechsels und damit der Neusynthese von Nukleinsäuren und in Folge zur Hemmung der DNA-Synthese (Bokemeyer, 2000), (Seufferlein, Lutz, & Adler, 2003).

- **FOLFIRI-Schema**

Tabelle 2: FOLFIRI-Schema (Peeters & al., 2010)

WST	Dosis	Applikation	Tag
Irinotecan	180 mg/m ²	i.v. Infusion	1
Folinsäure	200 mg/m ²	i.v. Infusion	1
5-FU	400 mg/m ²	i.v. Bolus	1
5-FU	2400 mg/m ²	i.v. Infusion	1-2

Irinotecan ist ein halbsynthetisches Camptothecin-derivat und ein DNA-Topoisomerase I Hemmer. Die Topoisomerase I ist ein Schlüsselenzym in der DNA-Replikation (Bokemeyer, 2000). Irinotecan verursacht DNA-Einzelstrangbrüche und verhindert so die DNA-Replikation (Seufferlein, Lutz, & Adler, 2003).

Heute werden oft Orale Fluoropyrimidine wie Capecitabin (CCB) eingesetzt. Diese wurden als patientenfreundlichere Alternative zu infusionalem 5-FU entwickelt (Reinacher-Schick, 2008). CCB ist ein Prodrug, wird enteral resorbiert und über 3 enzymatische Schritte zu 5-FU metabolisiert. Studien haben gezeigt, dass orale Fluoropyrimidine zur Therapie des kolorektalen Karzinoms, sowohl hinsichtlich der Ansprechraten als auch dem Gesamtüberleben und des Tumorprogresses, durchaus mit infusionalem 5-FU vergleichbar sind (Seufferlein, Lutz, & Adler, 2003).

Um eine zielgerichtete Therapie durchzuführen, werden monoklonale Antikörper in Kombination mit Chemotherapeutika eingesetzt.

Zur Therapie eignen sich verschiedene Antikörper mit unterschiedlichen Angriffspunkten.

1) Anti-EGFR-Antikörper

Der EGF (epidermal growth factor)-Rezeptor ist in bis zu 75% der Kolonkarzinome überexprimiert.

Durch Aktivierung des EGF- Rezeptors kommt es zur Zellproliferation, Angiogenese, Migration, Metastasierung sowie zur Hemmung der Apoptose und somit zur Förderung der Tumorentstehung (Reinacher-Schick, 2008).

Eingesetzt werden zum Beispiel Cetuximab (CTX) oder Panitumumab. CTX ist ein monoklonaler chimärer Antikörper, das bedeutet er besitzt einen murinen variablen und einen humanen konstanten Anteil. CTX bindet an den EGF-Rezeptor und reduziert, vor allem durch Hemmung des MAP-Kinase-Signalwegs, die Zellteilung, die Tumorneoangiogenese und die Metastasierung. (Stintzing, Heinemann, Jung, Moosmann, Hiddemann, & Kirchner, 2009), (Reinacher-Schick, 2008)

Panitumumab ist ein vollhumaner Antikörper und verursacht im Vergleich zu CTX weniger allergische Reaktionen. Die European Medicines Agency (EMA) koppelt die Gabe von Panitumumab an das Vorliegen eines Wildtyps des KRAS-Gen. (Reinacher-Schick, 2008)

2) Anti-VEGF-Antikörper

Der VEGF (vascular endothelial growth factor) ist Ligand des VEGF-Rezeptors und gilt als Schlüsselmolekül in der Tumorneoangiogenese.

Angewendet wird zum Beispiel Bevacizumab. Dieser Antikörper bindet den Liganden VEGF und wirkt so antiangiogenetisch. Es wird die Gefäßneubildung im Tumor unterdrückt und die aberrante Gefäßarchitektur im Tumor wird normalisiert, was zur Folge hat,

dass die verabreichte Chemotherapie besser an den Wirkort gelangen kann. Im Gegensatz zu Cetuximab und Panitumumab kann Bevacizumab auch bei mutiertem KRAS-Gen eingesetzt werden.

(Stintzing, Heinemann, Jung, Moosmann, Hiddemann, & Kirchner, 2009),(Reinacher-Schick, 2008)

1.2.5. Prävention

Eine sichere Prävention gibt es nicht. Regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen wie z.B. Stuhltests auf okkultes Blut oder routinemäßige Koloskopien machen Früherkennung möglich und erhöhen die Heilungschancen (Bürger-Mildenberger, Pflege Konkret Innere Medizin, 2009).

2. Rationale

Die vorliegende Diplomarbeit hatte zum Ziel, die Geschwindigkeit und das Ausmaß der metabolischen Aktivierung von Capecitabin, in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab, zu untersuchen.

Diese Untersuchungen sind im Allgemeinen sehr wichtig, um ein optimales Therapie-schema für Krebspatienten erstellen zu können. Jede Art der Wechselwirkung auf pharmakokinetischer Ebene kann zu einer unerwünschten Pharmakodynamik, zu Nebenwirkungen oder zu einem Wirkungsverlust der Zytostatikatherapie führen.

3. Methodik

3.1. Klinisches Setting

Die Patientenproben wurden vom Kaiser-Franz-Josef-Spital in 1100 Wien, Kundratstraße 3, zur klinischen Analyse bereitgestellt und an der Division für klinische Pharmazie und Diagnostik analysiert.

3.2. Studiendesign

Tabelle 3: Therapieschema

Zyklus	1			2			3		
Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Arm A	CCB			CCB			CCB		
			CTX						
							OxPt		
Arm B	CCB			CCB			CCB		
	CTX								CTX
							OxPt		

Die Studienteilnehmer sind in Arm A und Arm B unterteilt. Die Gruppen Arm A und Arm B unterscheiden einander im Therapieschema. Die Therapie unterteilt sich in 3 Zyklen zu je 3 Wochen.

Die Patienten in Arm A erhalten folgende Medikation:

- in den Wochen 1+2,4+5,7+8 Capecitabin
- in den Wochen 3 bis 9 Cetuximab
- in Woche 7 Oxaliplatin

Die Patienten in Arm B erhalten folgende Medikation:

- in den Wochen 1+2,4+5,7+8 Capecitabin
- in den Wochen 1 und 8+9 Cetuximab
- in Woche 7 Oxaliplatin

Dosierung:

- CCB: 1000 mg/m², zwei Mal täglich für zwei Wochen, peroral
- CTX: zuerst 400 mg/m², danach 250 mg/m² wöchentlich, intravenös
- OxPt: 130 mg/m², intravenös

Den Patienten wird nach folgendem Schema Blut abgenommen:

Tabelle 4: Blutabnahmeschema in Minuten

Zyklus 1, Woche 1		Zyklus 2, Woche 4		Zyklus 3, Woche 7	
d1	d5	d1	d5	d1	d5
0	0	0	0	0	0
30	30	30	30	30	30
60	60	60	60	60	60
90	90	90	90	90	90
120	120	120	120	120	120
150		150		150	
180		180		180	
240		240		240	
300		300		300	
360		360		360	

Die Blutabnahme findet in jedem der 3 Zyklen an Tag 1 und Tag 5 in den Wochen 1, 4 und 7 statt.

Am Tag 1 der jeweiligen Woche wird in den Minuten 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360 Blut abgenommen. Am Tag 5 der jeweiligen Woche wird in den Minuten 0, 30, 60, 90, 120 Blut abgenommen. So erhält man pro Zyklus 15 und insgesamt 45 Proben pro Patient.

3.3. Patientenprofile

Tabelle 5: Patientenprofile Arm A

Patient	16	17	19	23	24	26
Alter	70	64	57	56	71	55
Geschlecht	w	m	m	m	m	w
Größe(cm)	162	176	176	180	167	165
Gewicht(kg)	62	90	79	76,5	84	69
Diagnose	Fortgeschrittenes Kolorektalkarzinom mit KRAS „Wildtyp“ Mutation					

Tabelle 6: Patientenprofile Arm B

Patient	14	15	18	20	21	22
Alter	61	59	62	76	60	78
Geschlecht	m	m	m	w	m	w
Größe(cm)	191	183	178	157	181	165
Gewicht(kg)	88	108	96	60,5	73	82
Diagnose	Fortgeschrittenes Kolorektalkarzinom mit KRAS „Wildtyp“ Mutation					

Für die vorliegende Diplomarbeit wurden zwölf Patienten, sechs davon aus Arm A und sechs aus Arm B, analysiert. Es wurden die Tage 1 und 5 der Wochen 1 und 4 analysiert und verglichen.

Die Rohdaten der Patienten 14, 15, 16, 17, 18 und 19 wurden von vorhergehenden Diplomarbeiten entnommen und verwendet, um die Probenzahl zu vergrößern und die Signifikanz zu verbessern. Die Patienten wurden von Eva-Maria Pemmer und Martina Poxhofer analysiert.

3.4. Analytik

3.4.1. Laborausstattung

Tabelle 7: Geräte und Materialien

Geräte & Materialien	Bezeichnung	Hersteller
Analysenwaage	Sartorius handy H110	Sartorius Mechatronics Austria GmbH
Heizblock	DRI-BLOCK® DB 2A	Techne
Zentrifuge (klein)	Galaxy 16DH	VWR® INTERNATIONAL
Mikropipetten	eppendorf Research; 2-20µl, 100-1000µl	Eppendorf AG
Pipettenspitzen	Universal; gelb (2-200µl), blau (50-1000µl)	VWR® INTERNATIONAL
Kartuschen	Oasis® HLB 1cc, 30mg sorbent, 30µm particle size	Waters Corporation
Magnetrührer	MR 3001 K	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG
Vakuumkammer	Vakuum-Festphasen-Extraktionseinheit	ALLTECH
Vials	2-SV(A)	CHROMACOL®
Zentrifuge (groß)	Labofuge 400 FUNCTION Line	Heraeus INSTRUMENTS GmbH
Ultraschallbad	BANDELIN SONOREX RK 510	BANDELIN electronic GmbH & Co. KG
Schüttler	Vortex Mixer	VELP® SCIENTIFICA

Tabelle 8: Chemikalien und Reagentien

Chemikalien und Reagentien	Hersteller
Ammonacetat	ALDRICH® Chemie
Aqua bidest.	Department für Pharmakognosie, Universität Wien
Methanol	Merck KGaA
Eluent A: Ammonacetat in Aqua bidest./MeOH (90/10%, v/v)	
Eluent B: Ammonacetat in Aqua bidest./MeOH (10/90%, v/v)	
Waschflüssigkeit: Aqua bidest./MeOH (95/5%, v/v)	
Aqua bidest./MeOH (50/50%, v/v)	

Tabelle 9: Daten der HPLC-Anlage

VWR® HITACHI Chromaster HPLC-System		
	CCB (isokratisch)	5'-DFCR/5'-DFUR (Gradient)
Vorsäule	LiChroCART® 4-4 LiChrospher® 100 RP-18 (5µm)	
Trennsäule	EcoCart® 125-3 LiChrospher® 100 RP-18e (5µm) (Merck KGaA)	Discovery® RP Amide C16 (15cm x 4.6mm, 5µm) (SUPELCO® Analytical)
Säulenofen	5310	
Säulentemperatur	36°C	
Eluent	MeOH/Aqua bidest. (50/50%, v/v)	A: Ammonacetat/MeOH (90/10%, v/v) B: Ammonacetat/MeOH (10/90%, v/v)
Flussrate	0.8 ml/min.	
Druck	~ 55-60 bar	
Injektionsvolumen	10 µl	30 µl
Wellenlänge	240 nm	280 nm
UV Detektor	5410	
Analysenzeit	10 min.	30 min.
Retentionszeiten	~ 5.4 min.	5'-DFCR: ~ 5.5 min. 5'-DFUR: ~ 6.2 min
Pumpe	5110	
Auto Sampler	5210	
Software	Chromaster	

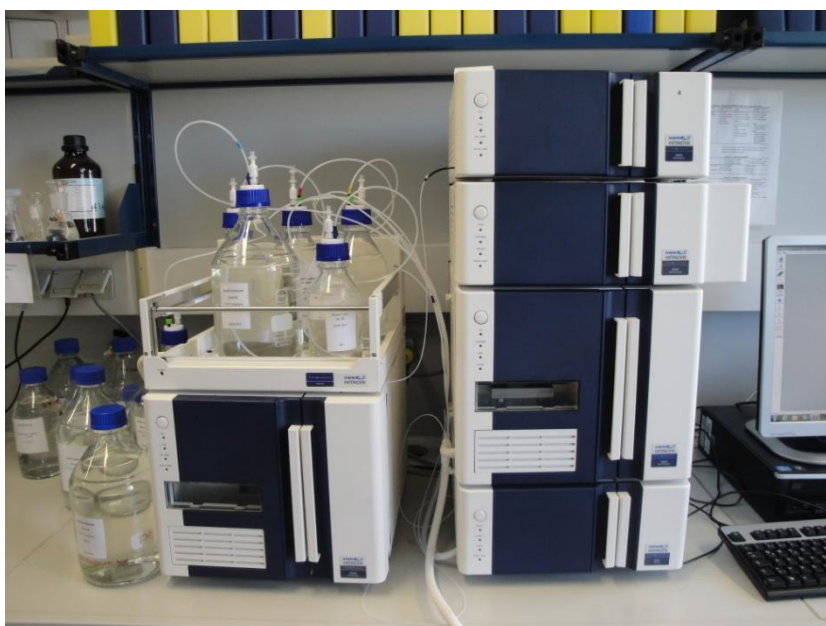


Abbildung 4: VWR® HITACHI Chromaster HPLC-Anlage

Die Analyse von CCB und seinen Metaboliten, wird mit zwei unterschiedlichen HPLC Methoden durchgeführt, nämlich mit einer für CCB und einer für 5'-DFCR und 5'-DFUR gemeinsam. Diese beiden Methoden wurden bereits auf unserer HPLC Anlage validiert und auch publiziert. (Buchner,P. 2013) (Farkouh, A. 2010)

Die Analyse von CCB erfolgt autokratisch. Die Analyse der Metaboliten erfolgt simultan, in einem Analysengang, via Gradientenelution. Der Gradient startet mit 100% Solvent A (Ammonacetat/MeOH (90/10%, v/v)) für 5 Minuten. Danach wird innerhalb von 22 Minuten auf 100% Solvent B (Ammonacetat/MeOH (10/90%, v/v)) umgeschaltet. Für 2 Minuten wird 100% Solvent B beibehalten und anschließend folgt die Re-Equilibration zu 100% Solvent A für 8 Minuten.

3.4.2. Erstellung der Eichgeraden

Um die Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR und 5'-DFUR in den Patientenproben bestimmen zu können, ist es notwendig von allen 3 Substanzen Eichgeraden zu erstellen. Dazu benötigt man Standardlösungen, die verdünnt werden, um unterschiedliche Konzentrationen zu erhalten.

Die Substanzen CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR liegen in Pulverform vor und werden in Aqua bidest. gelöst. Man verwendet so viel Aqua bidest., dass man eine Konzentration von 1mg/ml erhält (=Standardlösung).

Aus der CCB-Standardlösung werden 20 µl entnommen und in eine Epruvette überführt. Dazu pipettiert man 1980 µl Leer-Plasma, welches zuvor bei -80°C aufbewahrt und anschließend aufgetaut wurde.

Im Fall von 5'-DFCR und 5'-DFUR werden je 20 µl aus den Standardlösungen entnommen und in eine Epruvette überführt. Zu dieser Mischung werden 1960 µl Leer-Plasma pipettiert.

So erhält man jeweils 2 ml einer Mischung von CCB + Plasma bzw. 5'-DFCR/5'-DFUR + Plasma mit einer Ausgangskonzentration von 10 µg/ml.

Diese erhaltenen Stammlösungen müssen unbedingt gevortext werden, um eine optimale Durchmischung zu erreichen. Nach dem Vortexen entnimmt man 1 ml und pipettiert ihn in eine Epruvette, in der zuvor 1 ml Plasma vorgelegt wurde. Wichtig ist erneutes vortexen, bevor man wieder 1 ml entnimmt und diesen wieder in eine neue Epruvette mit vorgelegtem Plasma weitergibt. Diese Schritte werden sieben Mal wiederholt, wobei man

den zuletzt entnommenen Milliliter in eine leere Eprovette ohne Plasma gibt und verwirft.

Man erhält sieben Eprovetten mit unterschiedlichen Konzentrationen von CCB bzw. 5'-DFCR/5'-DFUR:

- 10,000 µg/ml
- 5,000 µg/ml
- 2,500 µg/ml
- 1,250 µg/ml
- 0,625 µg/ml
- 0,312 µg/ml
- 0,156 µg/ml

Sind diese unterschiedlichen Konzentrationen hergestellt, werden sie mittels Vakuum-Festphasenextraktion (SPE) extrahiert und anschließend mittels HPLC analysiert.

In getrennten Analysengängen werden die Eichgeraden von CCB und 5'-DFCR/5'-DFUR ermittelt.

Man benötigt für jede einzelne Konzentration von CCB bzw. 5'-DFCR/5'-DFUR eine eigene Kartusche, welche man auf die Vakuum-Festphasenextraktions-Einheit aufsteckt.

Nach Anlegen des Vakuums (~300 mbar) werden die Kartuschen zuerst mit 1 ml Methanol und dann mit 1 ml Aqua bidest. aktiviert.

Von den unterschiedlichen Konzentrationen der Substanzen werden ebenfalls pro Kartusche 1 ml aufgetragen.

Anschließend wird bei der Analyse von CCB mit 1ml Waschflüssigkeit (Aqua bidest./MeOH: 95/5 % Vol.) gewaschen und mit 1 ml Methanol eluiert. Die Elution erfolgt so, dass man nach dem Waschvorgang die Kartuschen verschließt, vom Vakuum nimmt, in vorbereitete Eprovetten stellt und 1ml MeOH in die Kartuschen pipettiert.

Bei der Analyse von 5'-DFCR/5'-DFUR werden die Kartuschen bereits nach dem Auftragen der Proben verschlossen, vom Vakuum genommen und es wird mit 1ml Waschflüssigkeit eluiert.

Die Eprovetten mit den Kartuschen werden bei 1200 U/min für ca. 3 min zentrifugiert. Die Eluate befinden sich nach der Zentrifugation in den Eprovetten und werden in Vials pipettiert und mittels HPLC analysiert.

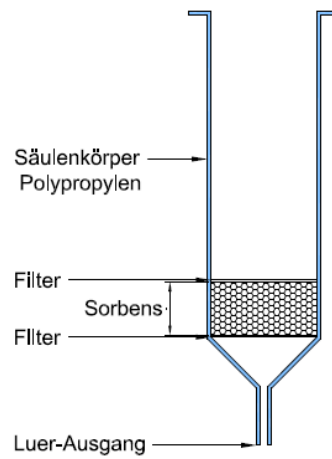


Abbildung 5: SPE-Kartusche

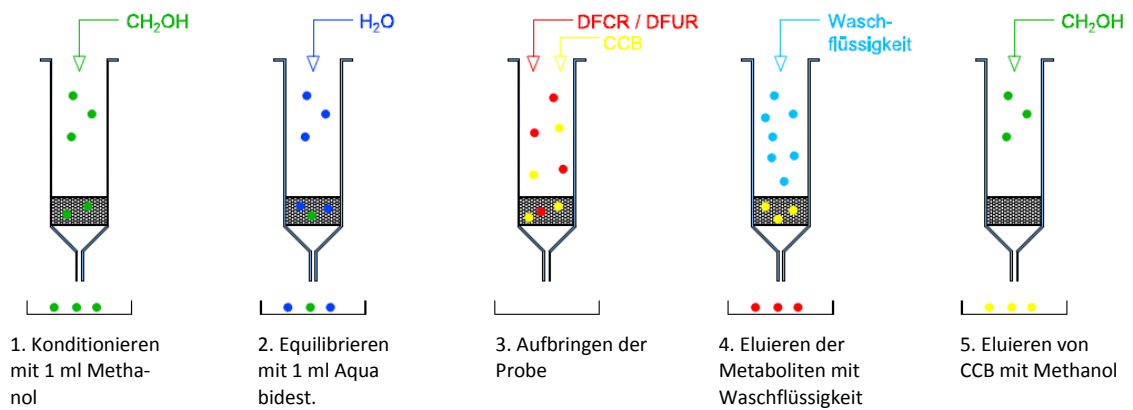


Abbildung 6: Arbeitsschritte bei der SPE

3.4.3. Ergebnisse der Eichgeraden von CCB und seinen Metaboliten

In den folgenden Abbildungen werden die Ergebnisse der Eichgeraden von CCB, 5'-DFCR und 5'-DFUR dargestellt.

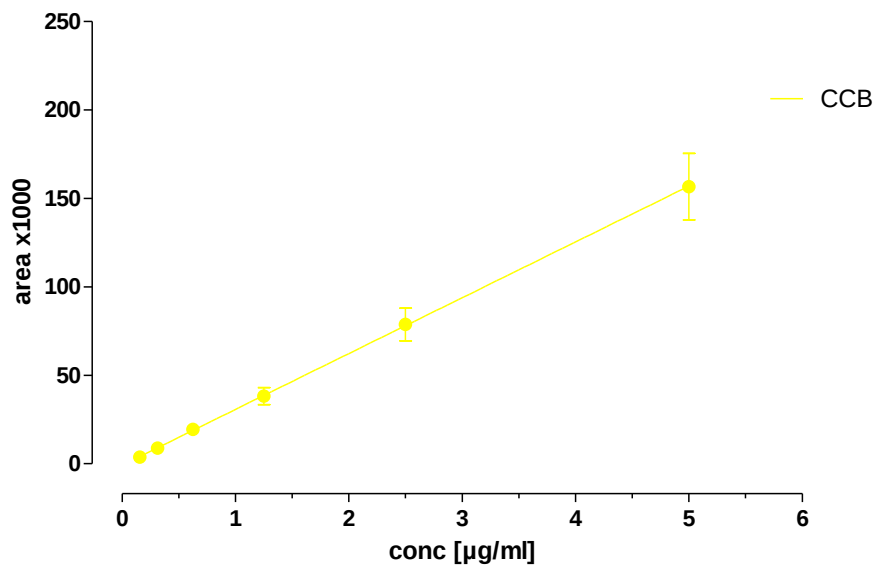


Abbildung 7: Eichgerade von CCB

Tabelle 10: Statistische Parameter der Eichgerade von CCB

Best fit values	
Slope	31.56 ± 0.1242
Y-intercept when X=0,0	-0.8449 ± 0.2928
X-Intercept when Y=0,0	0.02677
95% Confidence Intervals	
Slope	31.22 to 31.91
Y-intercept when X=0,0	-1.658 to -0.03219
X-Intercept when Y=0,0	0.001028 to 0.05213
Goodness of Fit	
R square	0.9999
Data	
Number of X values	6

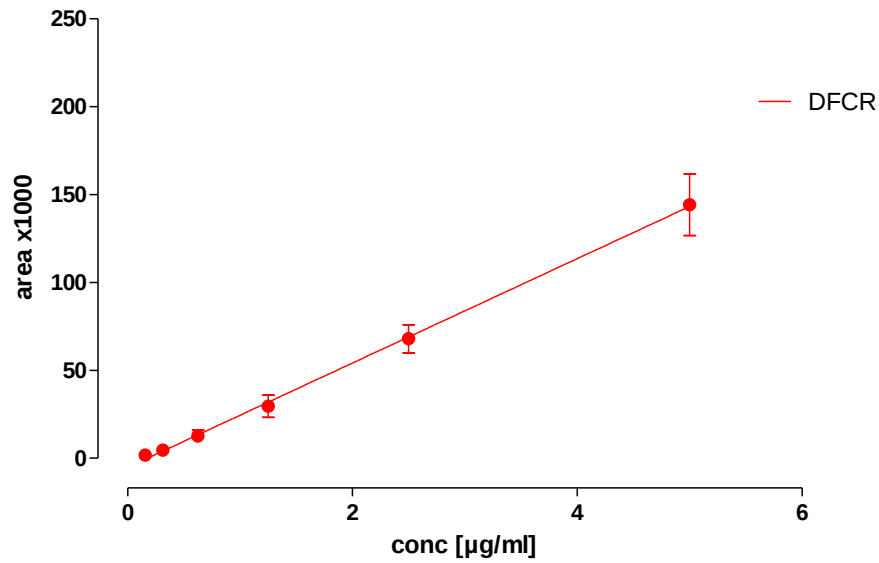


Abbildung 8: Eichgerade von 5'-DFCR

Tabelle 11: Statistische Parameter der Eichgerade von 5'-DFCR

Best fit values	
Slope	29.70 ± 0.4447
Y-intercept when $X=0,0$	-5.243 ± 1.048
X-Intercept when $Y=0,0$	0.1765
95% Confidence Intervals	
Slope	28.46 to 30.93
Y-intercept when $X=0,0$	-8.152 to -2.333
X-Intercept when $Y=0,0$	0.08088 to 0.2671
Goodness of Fit	
R square	0.9991
Data	
Number of X values	6

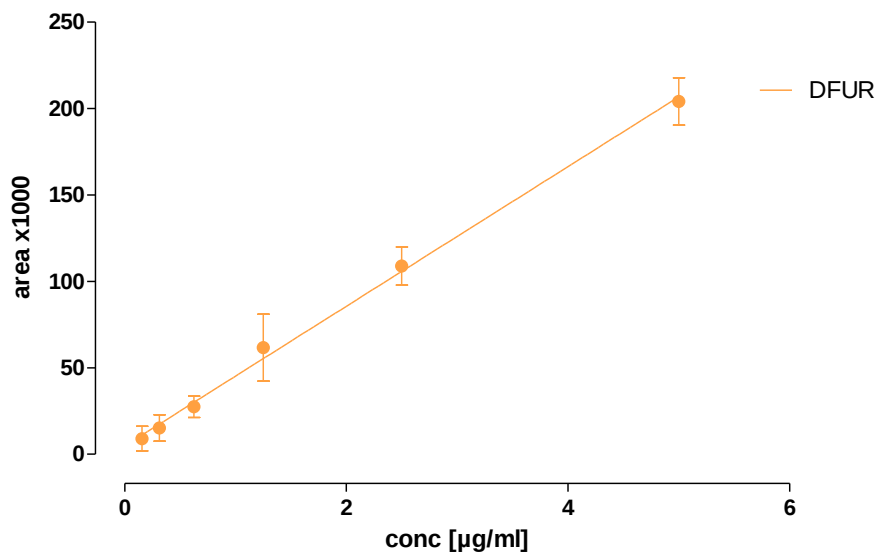


Abbildung 9: Eichgerde von 5'-DFUR

Tabelle 12: Statistische Parameter der Eichgerade von 5'-DFUR

Best fit values	
Slope	40.40 ± 1.038
Y-intercept when X=0,0	4.803 ± 2.446
X-Intercept when Y=0,0	-0.1189
95% Confidence Intervals	
Slope	37.52 to 43.28
Y-intercept when X=0,0	-1.987 to 11.59
X-Intercept when Y=0,0	-0.3026 to 0.04687
Goodness of Fit	
R square	0.9974
Data	
Number of X values	6

3.4.4. Vorbereitung und Aufarbeitung der Patientenproben

Die Patientenproben werden nach Erhalt vom Kaiser-Franz-Josef-Spital bei -80°C gelagert. Vor der Festphasenextraktion müssen sie im DRI-BLOCK® bei ca. 37°C aufgetaut werden. Anschließend werden sie bei 5000 U/min für 3,5 min zentrifugiert, um die noch in der Probe befindlichen Zellbestandteile, beim folgenden Pipettierschritt, nicht mit aufzusaugen.

Bei den weiteren Schritten geht man wie bei der Erstellung der Eichgeraden vor, nur, dass man nur 0,9 ml Probe entnimmt statt 1 ml. Bei den weiteren Schritten werden ebenfalls nur mehr 0,9 ml verwendet.

3.4.5. Quantifizierung von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Mit Hilfe der erstellten Eichgeraden kann man nun die Konzentration von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR im Plasma der Patienten errechnen.

Man verwendet dazu die Formel $y = k * x + d$ bzw. umgewandelt $x = \frac{y}{k}$.

y = Peakfläche

x = Konzentration

k = Steigung der Geraden

d = Abschnitt auf der Y-Achse

Durch die Analyse mittels HPLC erhält man die Peakflächen und über die Eichgeraden das k.

3.5. Berechnungen

3.5.1. Biometrie

Mit Hilfe der Biometrie lässt sich bestimmen, in welchem Ausmaß CCB metabolisiert wird, um somit eine Aussage treffen zu können, wie viel wirksames Prinzip entsteht.

Folgende Formeln werden zur Berechnung verwendet:

$$R_{hCES} = \frac{AUC_{DFCR}}{AUC_{CCB}}$$

$$R_{CytDA} = \frac{AUC_{DFUR}}{AUC_{DFCR}}$$

Die humane Carboxylesterase (hCES) ist jenes Enzym, welches CCB in 5'-5'-DFCR spaltet.

Die Cytidindesaminase (CytDA) wandelt 5'-5'-DFCR in 5'-5'-DFUR um.

Wenn man bei jedem Patienten die biometrischen Berechnungen durchführt, erhält man je zwei Werte für R. Diese zwei Werte drücken aus, wie viel 5'-DFCR und 5'-DFUR entstanden ist. Je höher der Zahlenwert von R ist, desto mehr Wirkstoff ist entstanden.

Um Tag 1 und Tag 5 miteinander vergleichen zu können, werden von beiden Tagen nur die AUC₀₋₁₂₀ für die Berechnung verwendet.

Die Berechnung erfolgte mit Hilfe von Microsoft® Excel.

3.5.2. Deskriptive Statistik

Es wurden Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und Korrelationskoeffizient (CV) berechnet. Die Berechnung erfolgte mit folgender Formel:

$$CV = \frac{SD * 100}{MW}$$

Berechnet wurde mit Hilfe von Microsoft® Excel.

3.5.3. Induktive Statistik

Durch Anwendung des T-Tests wurde ermittelt ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten von Tag 1 und Tag 5 vorliegt. Der T-Test wurde sowohl mit den Werten der biometrischen Berechnungen als auch mit den Werten der maximalen Konzentration (C_{max}) durchgeführt.

Es wurde der gepaarte, zweiseitige, homoskedastische Student's T-Test mit einer maximalen Irrtumswahrscheinlichkeit α von 5% angewendet.

Mit Hilfe des T-Tests wird eine vorher aufgestellte Nullhypothese überprüft. Das Ergebnis des T-Tests ist der Zahlenwert p. Liegt der Wert von p unter dem von uns vorab gewählten Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$, dann ist das Ergebnis statistisch signifikant. Ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ bedeutet, dass, wenn der Wert von p unter 0,05 liegt, zum Beispiel bei 0,03, so ist der Unterschied zwischen den verglichenen Gruppen signifikant. Liegt der p-Wert über 0,05, dann ist der Unterschied nicht signifikant, die Nullhypothese gilt als erwiesen und es besteht kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Bärlocher, 2008).

Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe von Microsoft® Excel.

3.5.4. Pharmakokinetische Parameter

Die Ermittlung der Daten erfolgte durch nichtkompartimentelle Analyse (NCA) mit extravaskulärem Input (Model 3) mit dem Programm Phoenix™ WinNonlin® 6.1..

Folgende Parameter wurden für CCB Tag 1 errechnet:

Tabelle 13: Beschreibung der pharmakokinetischen Parameter von CCB, Woche 1 und 4, Tag 1

Abkürzung	Bedeutung
Rsq	“goodness of fit“-Statistik, Anpassung an die terminale Eliminationsphase
Corr_XY	Korrelation zwischen der Zeit (X) und dem Logarithmus der Konzentration (Y) für die Datenpunkte, die für lambda_z verwendet wurden
No_points_lambda_z	Anzahl der Punkte, die für die Ermittlung von lambda_z verwendet wurden
Lambda_z	Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung, steht in Zusammenhang mit dem terminalen Teil der Kurve
HL_lambda_z	Eliminationshalbwertszeit
Vz_F_obs	Verteilungsvolumen, das auf der terminalen Eliminationsphase basiert
Cl_F_obs	Gesamtkörperclearance bei extravaskulärer Gabe
AUClast	Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt der Gabe des Arzneimittels bis zur letzten messbaren Plasmakonzentration
AUCINF_obs	Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt der Gabe des Arzneimittels extrapoliert gegen Unendlich
AUC ₀₋₁₂₀	Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt der Gabe des Arzneimittels bis Minute 120
Cmax	maximale beobachtete Plasmakonzentration
Tmax	Zeitpunkt der maximalen beobachteten Plasmakonzentration
Clast	Letzte messbare Konzentration, bezogen auf Tlast
Tlast	Zeitpunkt der letzten messbaren Konzentration
MRT_last	Mittlere Verweildauer vom Zeitpunkt der Gabe des Arzneimittels bis Tlast

An Tag 5 wurde für CCB Cmax, Tmax, Clast, Tlast, AUC₀₋₁₂₀ ermittelt.

Bei beiden Metaboliten wurden für Tag 1 die gleichen Parameter, bis auf Vz_F_obs und Cl_F_obs, wie für CCB ermittelt und für Tag 5 wurde Cmax, Tmax, Clast, Tlast, AUC₀₋₁₂₀ bestimmt.

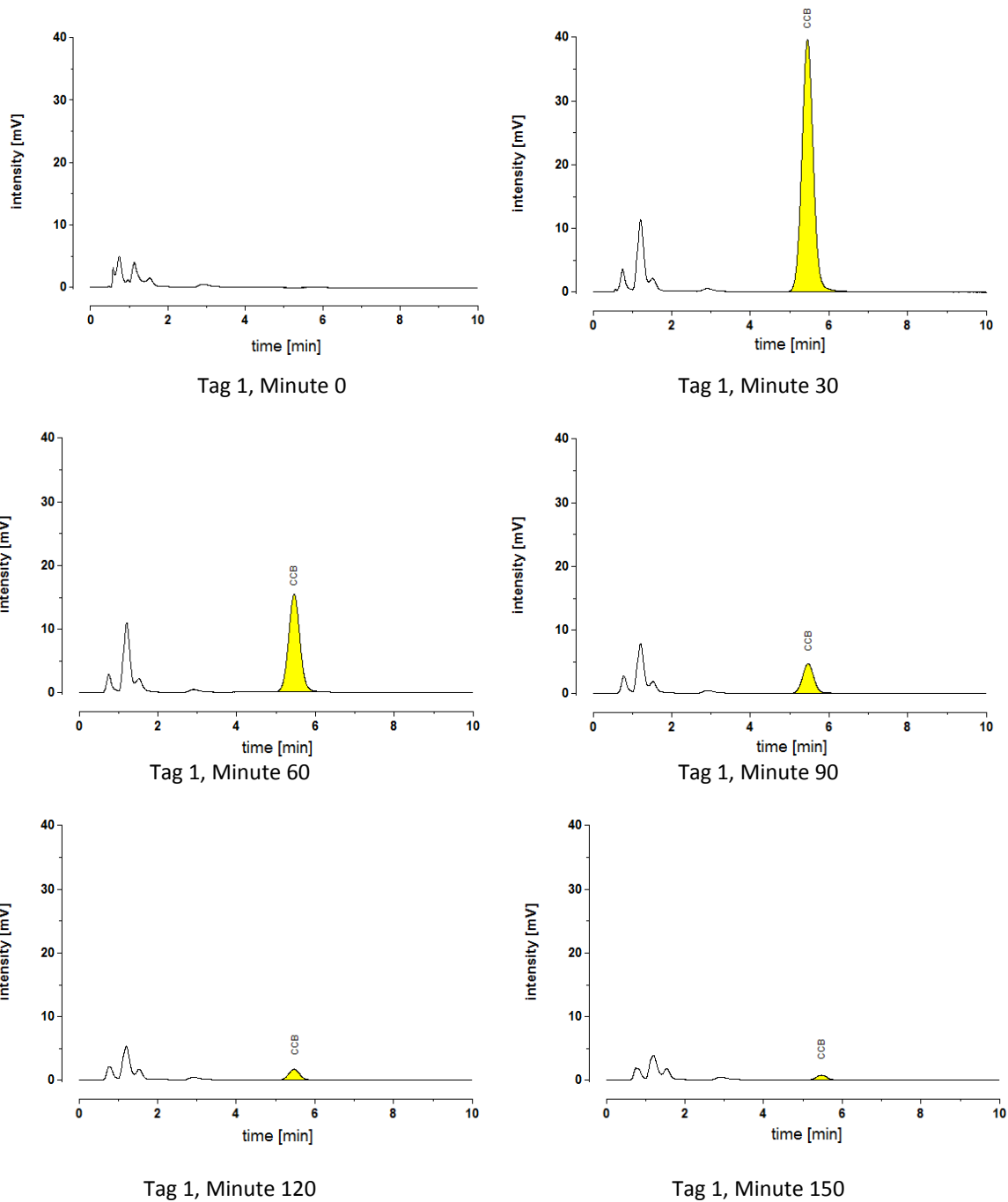
3.6. Verwendete Software

- Microsoft® Office Excel 2007: Statistik, Berechnungen und Tabellen
- Microsoft® Office Paint 2007: Erstellung von farbigen Chromatogrammen
- GraphPad Prism® 6.0: Berechnungen, Erstellung von Kurven und Layouts
- Phoenix™ WinNonlin® 6.1: Ermittlung der pharmakokinetischen Parameter
- Microsoft® Office Word 2007: Erstellung der Diplomarbeit
- Autodesk AutoCAD 2014: schematische Darstellung der SPE Kartusche und der SPE Arbeitsschritte

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Zeitlicher Verlauf der Plasmakonzentration von CCB im Blut der Chemotherapie-Patienten

Die folgenden Abbildungen zeigen die Chromatogramme die Konzentrationsverläufe von CCB an den Tagen 1 und 5.



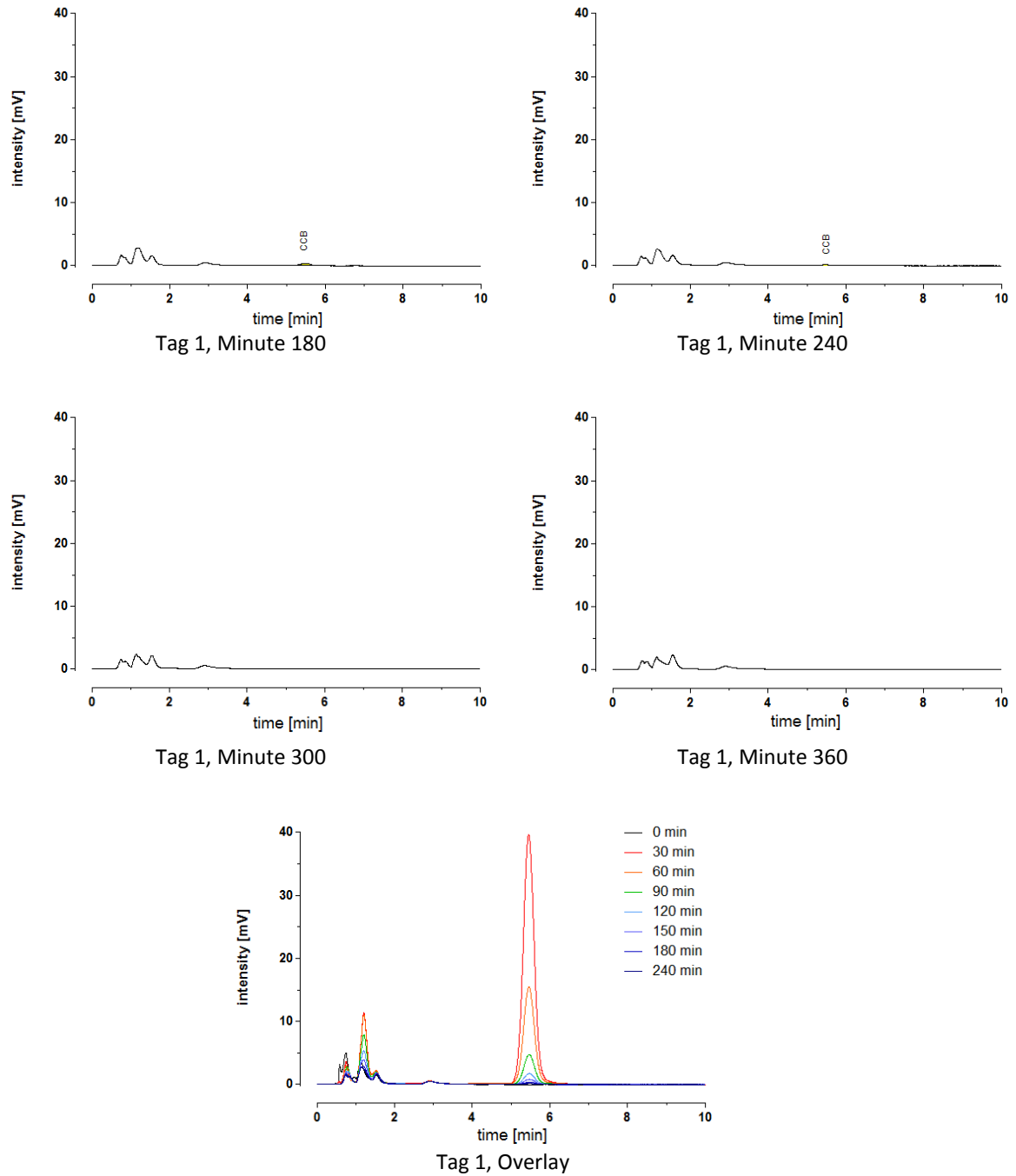


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf von CCB, Tag 1, Minute 0-360

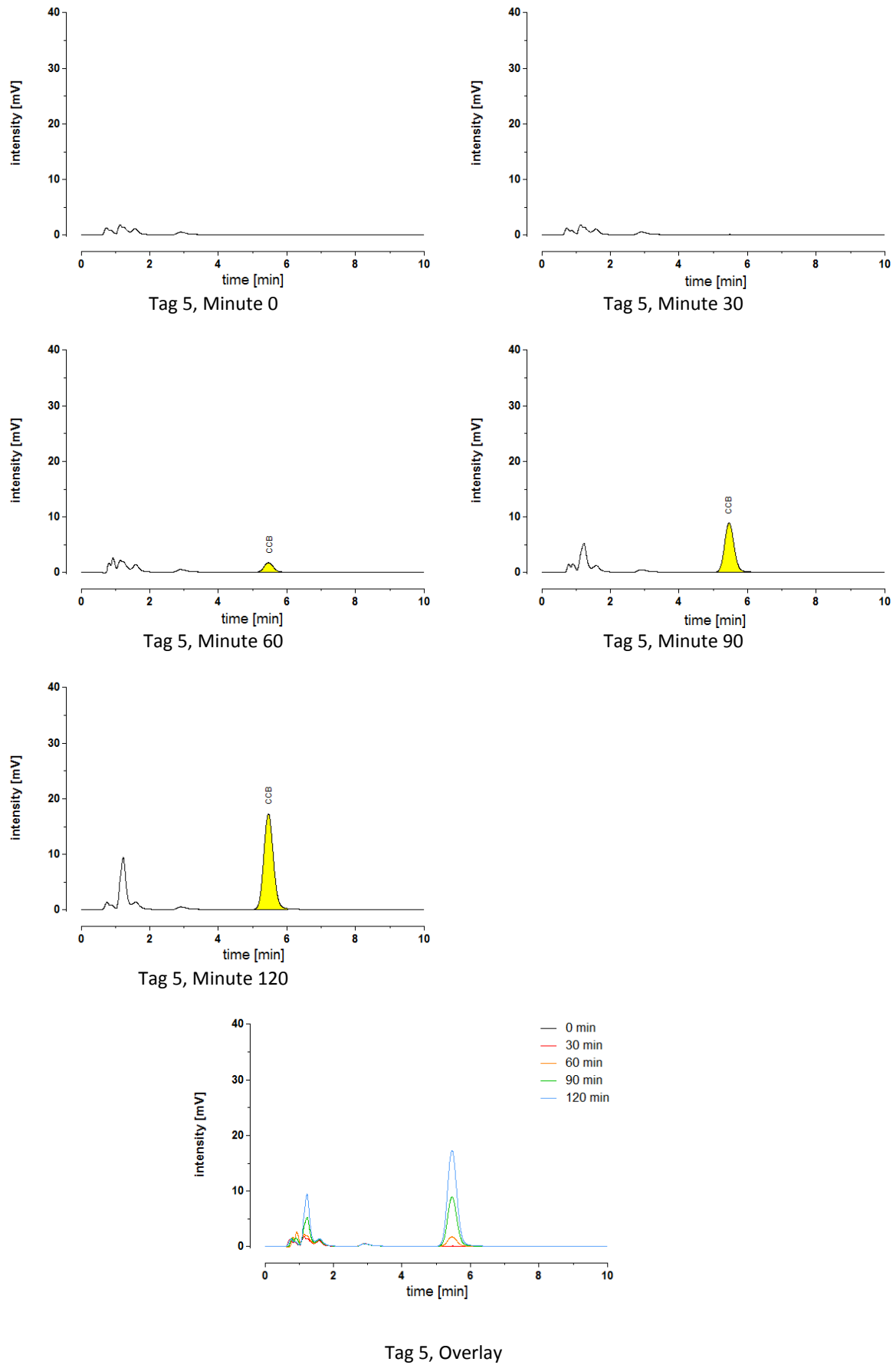
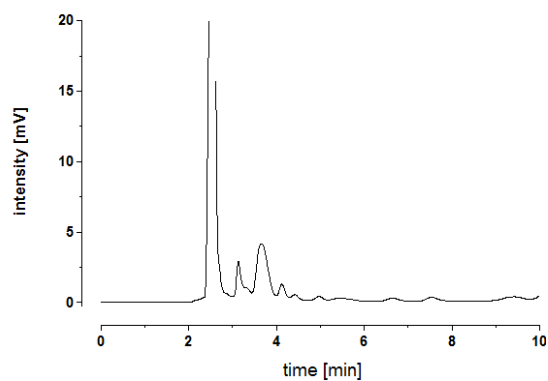


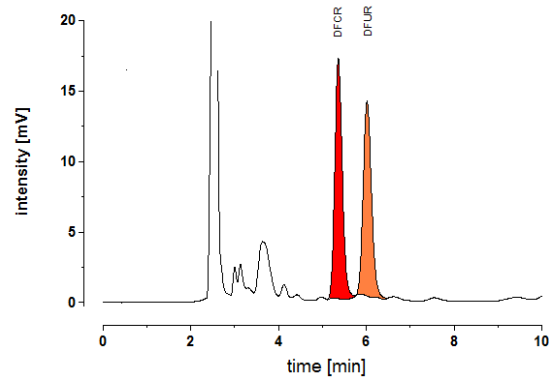
Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf von CCB, Tag 5, Minute 0-120

4.2. Zeitliche Verläufe der Plasmakonzentrationen von 5'-DFCR und 5'-DFUR im Blut der Chemotherapie-Patienten

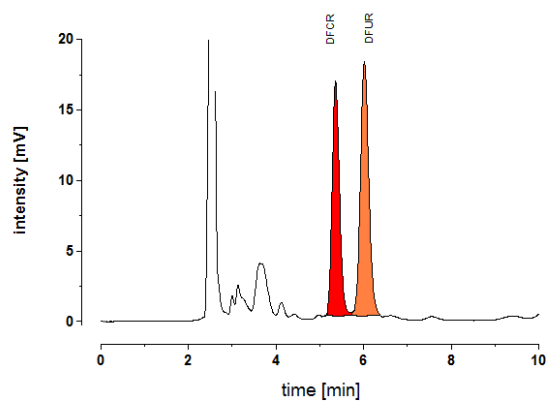
Die folgenden Abbildungen zeigen die Chromatogramme der Konzentrationsverläufe der beiden Metaboliten 5'-DFCR und 5'-DFUR an den Tagen 1 und 5.



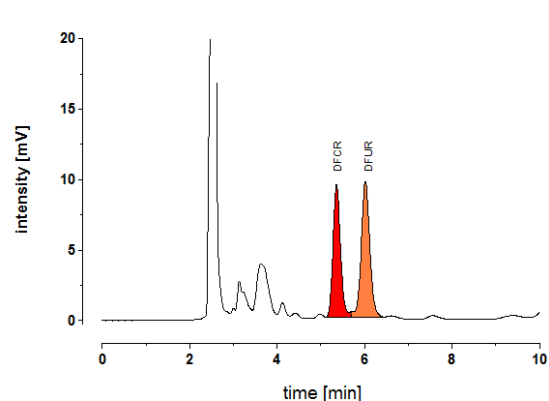
Tag 1, Minute 0



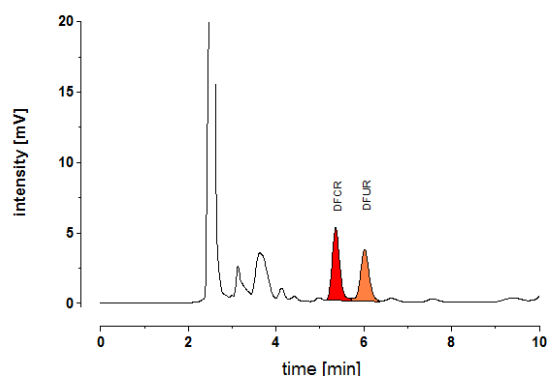
Tag 1, Minute 30



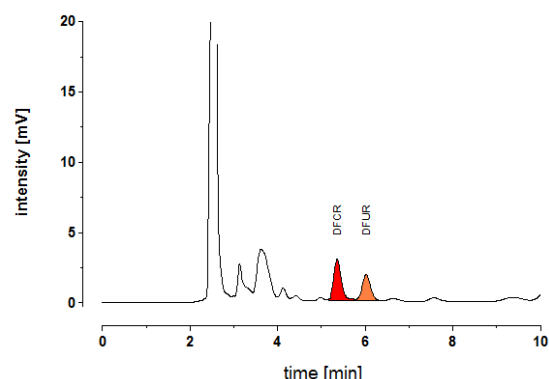
Tag 1, Minute 60



Tag 1, Minute 90



Tag 1, Minute 120



Tag 1, Minute 150

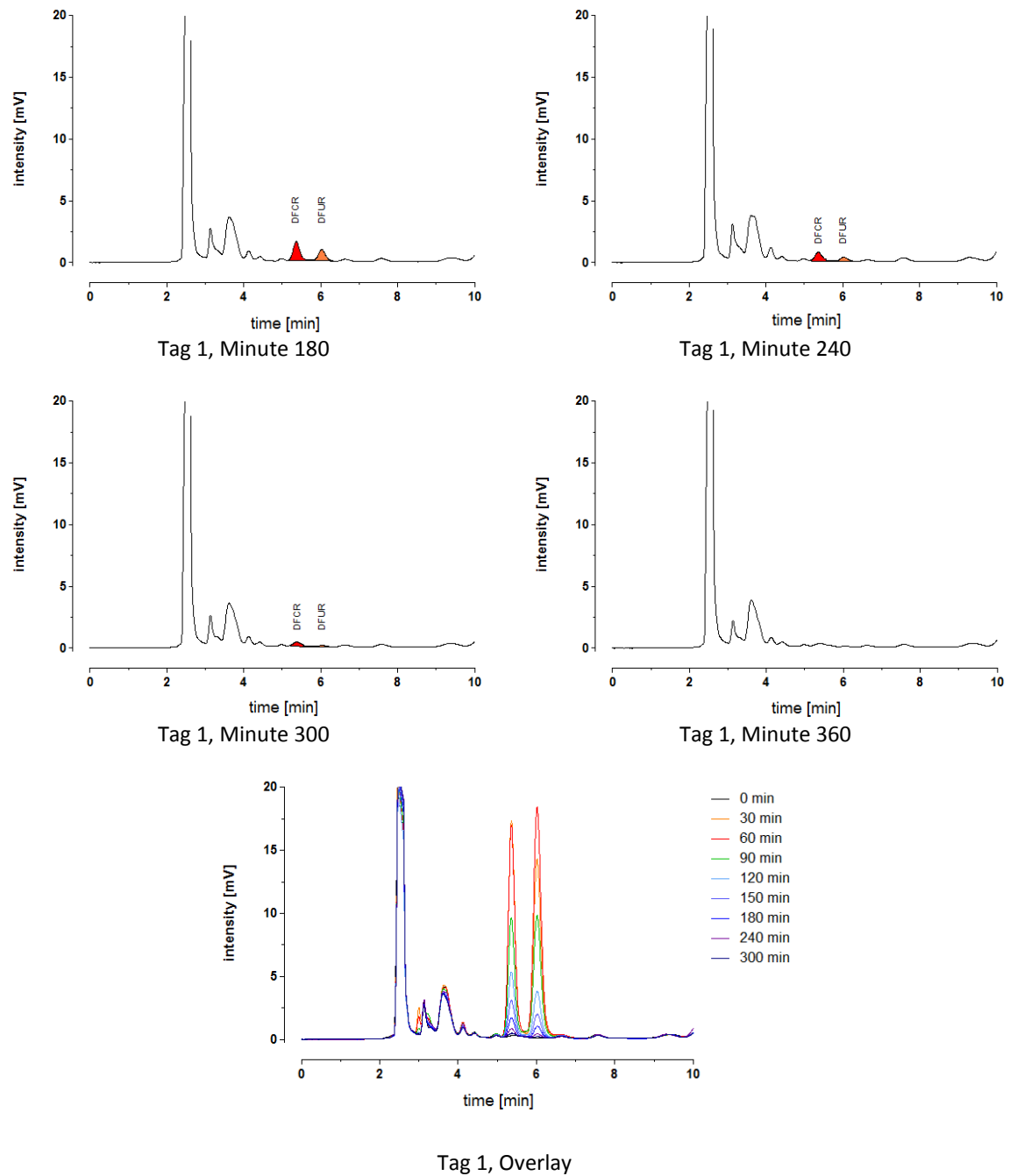


Abbildung 12: Zeitliche Verläufe von 5'-DFCR und 5'-DFUR, Tag 1; Minute 0-360

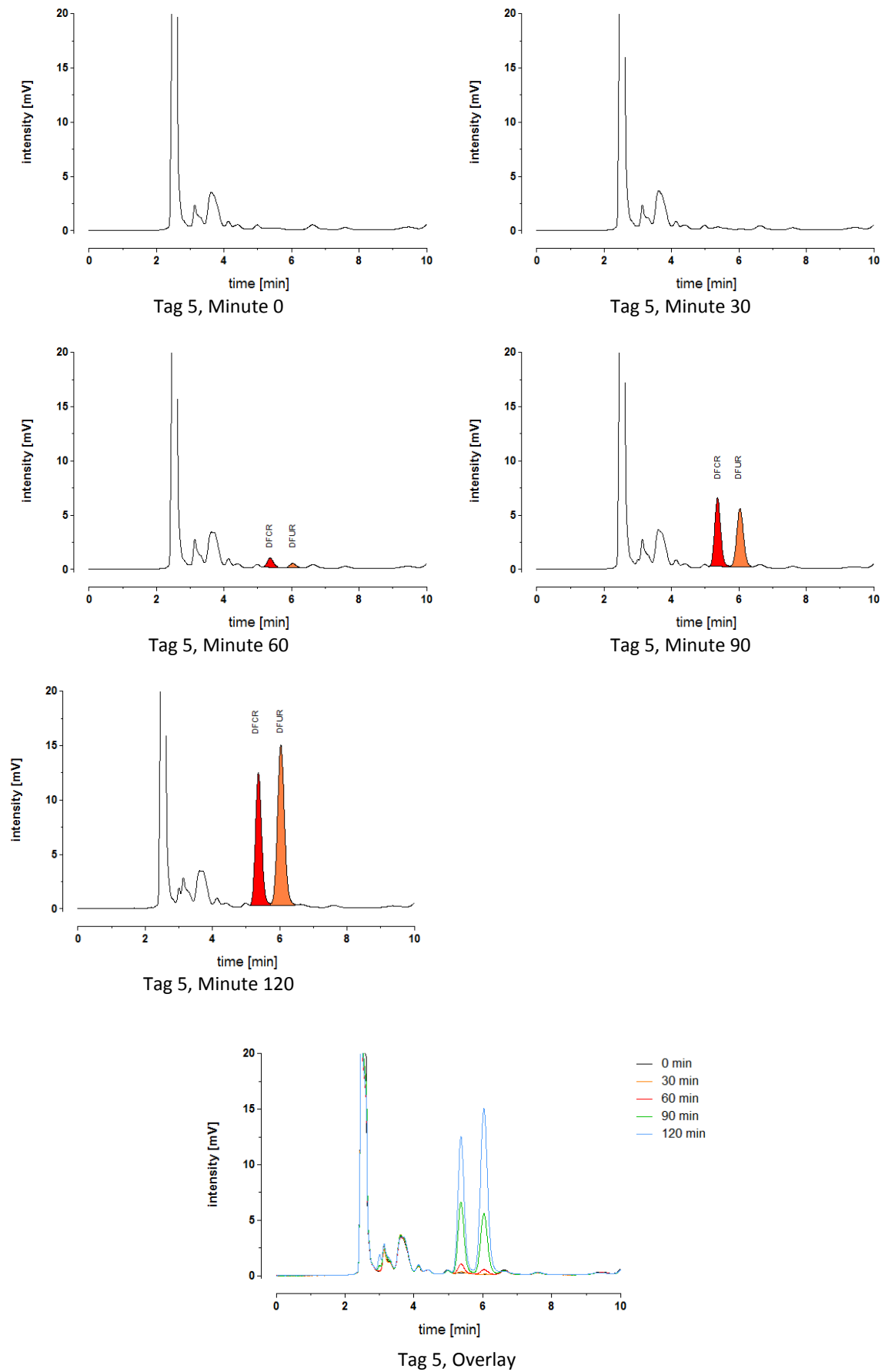


Abbildung 13: Zeitliche Verläufe von 5'-DFCR und 5'-DFUR, Tag 5; Minute 0-120

4.3. Patientendaten

Auf den folgenden Seiten werden die Daten der zwölf Patienten, sechs davon aus Arm A und sechs aus Arm B, dargestellt. Die Probanden aus Arm A erhielten in der ersten Woche CCB alleine und in der vierten Woche CCB und Cetuximab. Die Probanden aus Arm B erhielten in der ersten Woche CCB und Cetuximab und in der vierten Woche CCB alleine.

4.3.1. Patienten Arm A

4.3.1.1. Patient 16

Tabelle 14: Patient 16, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 16				
Woche1	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	14,018	10,976	9,502
	60	3,289	7,037	7,022
	90	1,283	4,374	4,2
	120	0,38	2,407	2,295
	150	0,124	1,788	1,54
	180	0,035	1,492	1,351
	240			
	300			
	360			
Tag 5	0	0	0	0
	30	12,361	8,471	8,599
	60	5,143	7,646	9,757
	90	2,075	4,579	5,287
	120	0,51	2,552	2,448

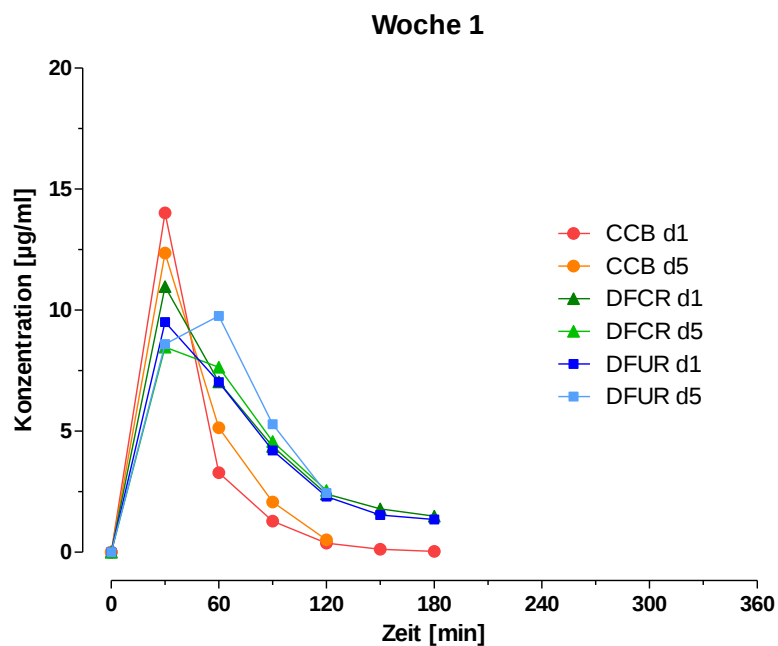


Abbildung 14: Patient 16, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Tabelle 15: Patient 16, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 16				
Woche4	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	5,599	3,731	2,421
	60	10,76	10,532	9,834
	90	2,17	5,017	4,374
	120	0,58	2,906	2,334
	150	0,187	1,808	1,322
	180	0,038	0,96	0,931
	240		0,801	0,592
	300		0,66	0,468
	360			
Tag 5	0	0	0	0
	30	8,587	4,061	8,594
	60	4,151	5,29	9,351
	90	2,598	5,458	7,941
	120	0,574	3,192	4,235

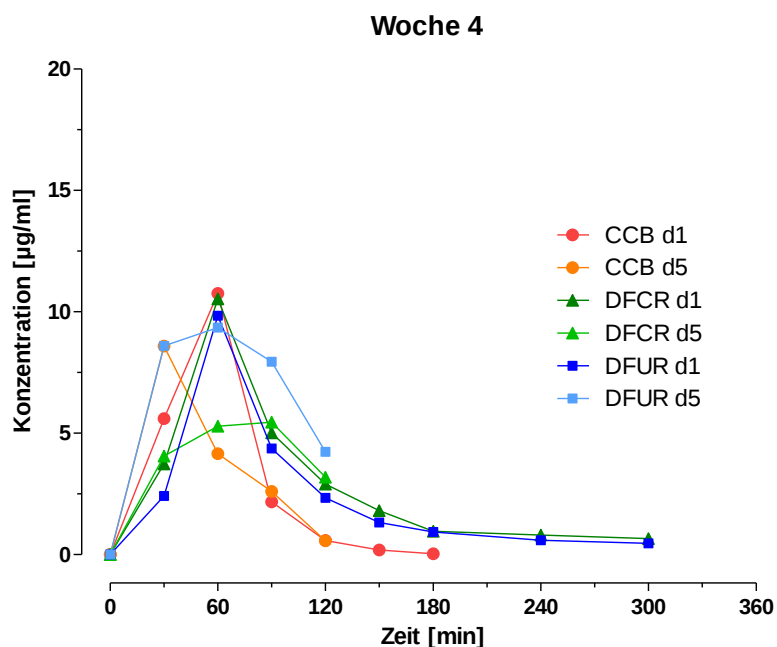


Abbildung 15: Patient 16, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Bei Patient 16 liegt die Plasmakonzentration von CCB an den vier Tagen, an welchen analysiert wurde, zwischen 8,5 und 14 µg/ml. Diese Konzentrationen sind mit den Literaturdaten vergleichbar (Roche). Die Metabolisierung zu 5'-DFCR und 5'-DFUR ist gleichbleibend.

4.3.1.2. Patient 17

Abbildung 16: Patient 17, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 17				
Woche1	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	0,272	0	0
	60	15,482	2,333	2,745
	90	10,516	2,414	3,27
	120	4,312	2,545	3,218
	150	1,803	1,902	1,993
	180	0,83	1,158	1,052
	240	0,209	0,515	0,267
	300	0,048		
	360			
Tag 5	0	0	0	0
	30	0,095	0	0
	60	10,741	2,168	3,25
	90	3,926	2,461	4,272
	120	3,324	1,825	3,223
	180			

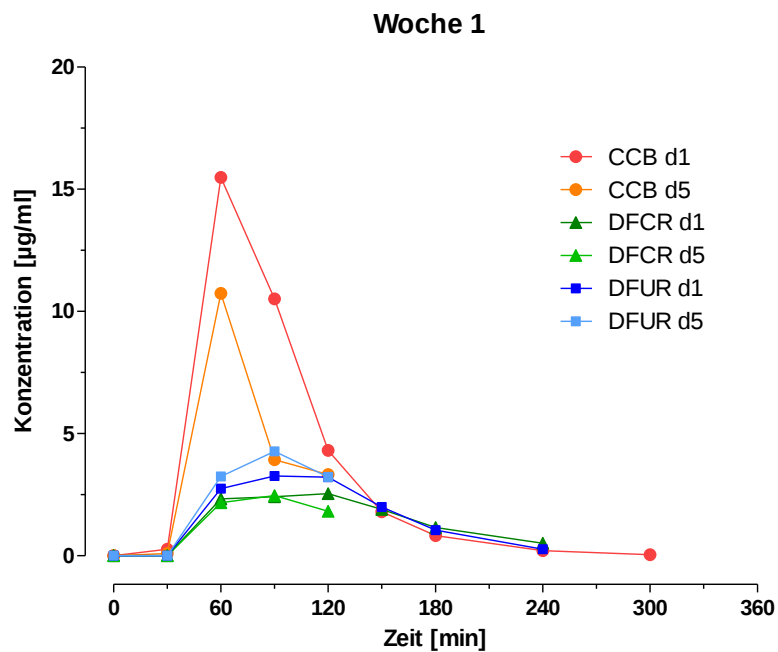


Abbildung 16: Patient 17, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Tabelle 17: Patient 17, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 17				
Woche4	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0,000	0,000	0,000
	30	0,548	0,000	0,000
	60	1,039	0,623	1,433
	90	2,031	0,842	1,678
	120	12,281	2,741	7,240
	150	3,546	1,949	4,770
	180	1,340	0,842	1,973
	240	0,295	0,384	0,267
	300	0,086		
	360	0,000		
Tag 5	0	0,000	0,000	0,000
	30	26,952	3,559	7,829
	60	4,829	3,798	8,450
	90	1,334	1,158	2,304
	120	0,890	0,330	1,262

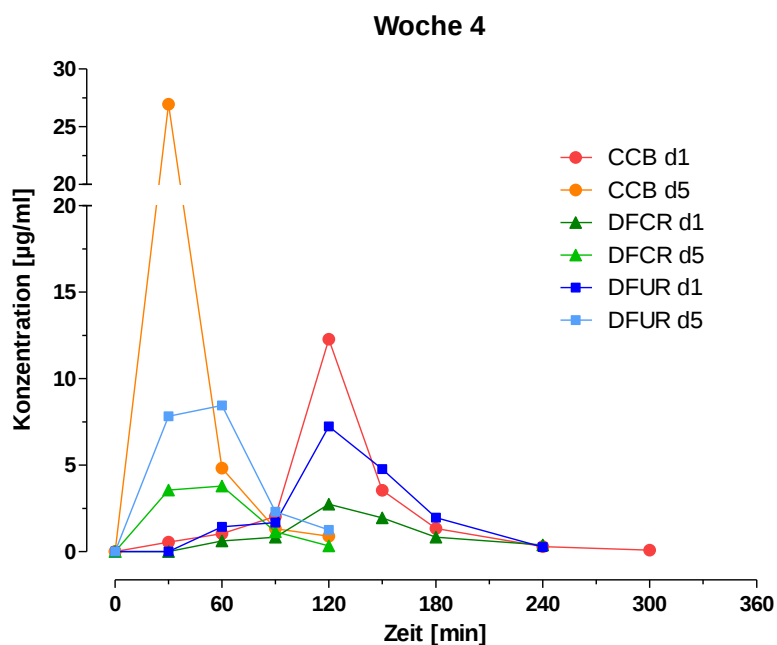


Abbildung 17: Patient 17, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Von Patient 17 sind die Plasmakonzentrationen von Tag 1 und 5 der Woche 1 und von Tag 1 der Woche 4 von CCB sind mit den Literaturdaten vergleichbar, jedoch liegt am Tag 5 der Woche 4 mit 26,9 µg/ml ein sehr hoher Plasmaspiegel von CCB vor. Die Metabolisierung zu 5'-DFUR ist stets höher als die zu 5'-DFCR.

4.3.1.3. Patient 19

Tabelle 18: Patient 19, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 19				
Woche1	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0,000	0	0
	30	1,157	1,293	1,099
	60	16,926	5,064	5,755
	90	3,238	4,141	3,537
	120	0,947	2,327	2,037
	150	0,380	1,660	1,235
	180	0,247	1,296	0,851
	240	0,044	0,512	0,522
	300			
	360			
Tag 5	0	0,000	0	0
	30	21,179	4,131	4,252
	60	5,770	3,249	4,191
	90	1,999	2,155	2,354
	120	0,843	1,441	1,475

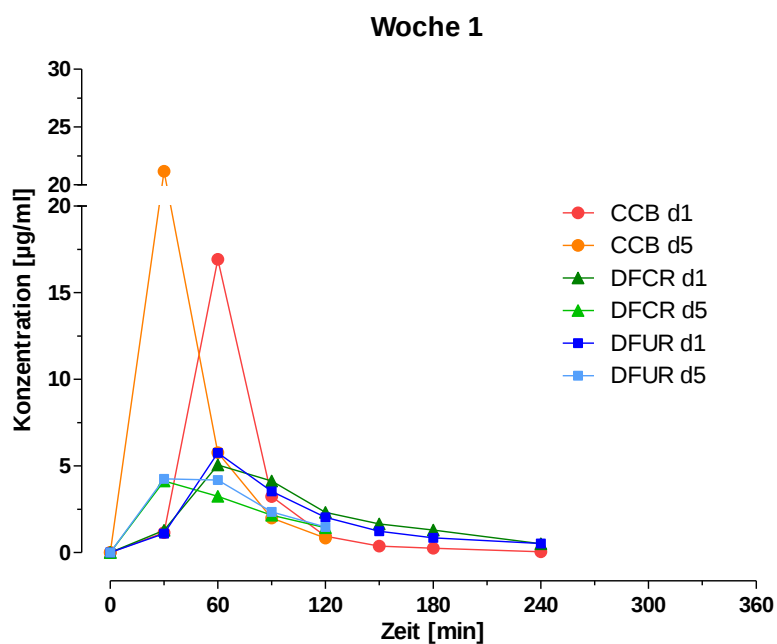


Abbildung 18: Patient 19, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Tabelle 19: Patient 19, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 19				
Woche4	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0,000	0,000	0,000
	30	0,054	0,057	0,000
	60	7,063	2,152	4,072
	90	2,978	3,209	5,871
	120	0,995	2,256	3,403
	150	0,272	1,680	1,594
	180	0,124	0,640	0,713
	240		0,354	0,304
	300		0,141	0,131
	360			
Tag 5	0	0,000	0,000	0,000
	30	1,806	2,219	2,394
	60	2,373	3,589	3,587
	90	2,449	3,764	4,730
	120	4,575	2,949	2,700

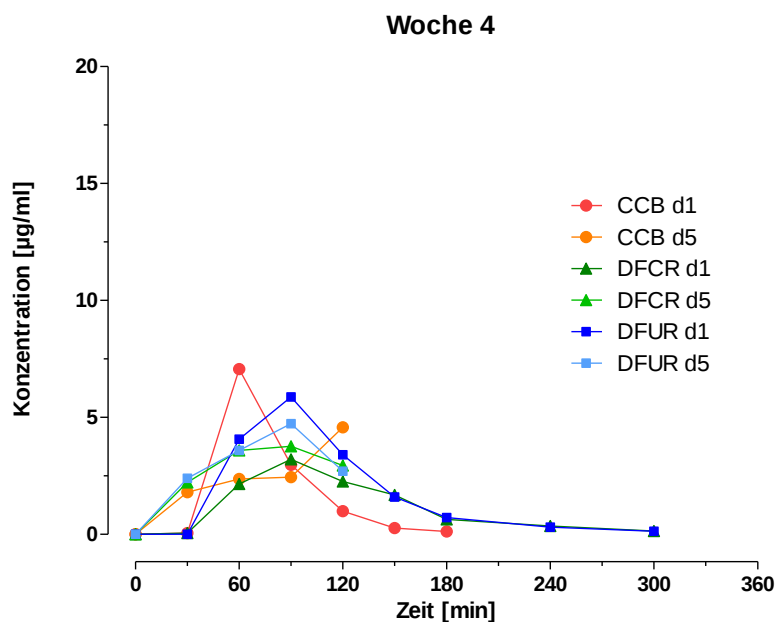


Abbildung 19: Patient 19, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Bei Patient 19 sind die Plasmaspiegel von CCB in der ersten Woche höher als in der vierten Woche. Die Metabolisierung zu 5'-DFCR und 5'-DFUR ist relativ gleichbleibend.

4.3.1.4. Patient 23

Tabelle 20: Patient 23, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 23				
Woche1	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	DFCR (µg/ml)	DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	17,611	3,7	5,589
	60	6,274	4,276	8,171
	90	5,212	3,024	4,891
	120	2,123	1,983	2,515
	150	1,017	1,081	1,584
	180	0,58	0,616	0,802
	240	0,073	0,168	0,225
	300			
	360			
Tag 5	0	0	0	0
	30	0,174	0,051	0,057
	60	2,484	1,286	1,537
	90	6,797	3,172	4,693
	120	4,88	3,404	5,908

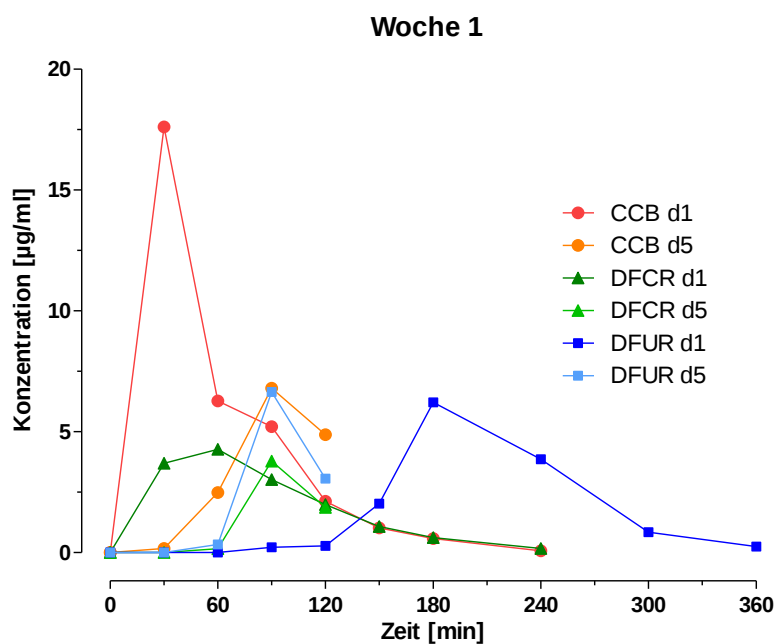


Abbildung 20: Patient 23, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Tabelle 21: Patient 23, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 23				
Woche4	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	0	0	0
	60	0,086	0	0
	90	0,101	0,121	0,218
	120	0,2	0,219	0,28
	150	4,544	1,741	2,03
	180	6,527	4,532	6,218
	240	1,337	2,707	3,866
	300	0,97	0,64	0,847
	360	0,307	0,215	0,25
Tag 5	0	0	0	0
	30	0	0	0
	60	0,263	0,162	0,339
	90	2,17	3,785	6,641
	120	4,509	1,872	3,064

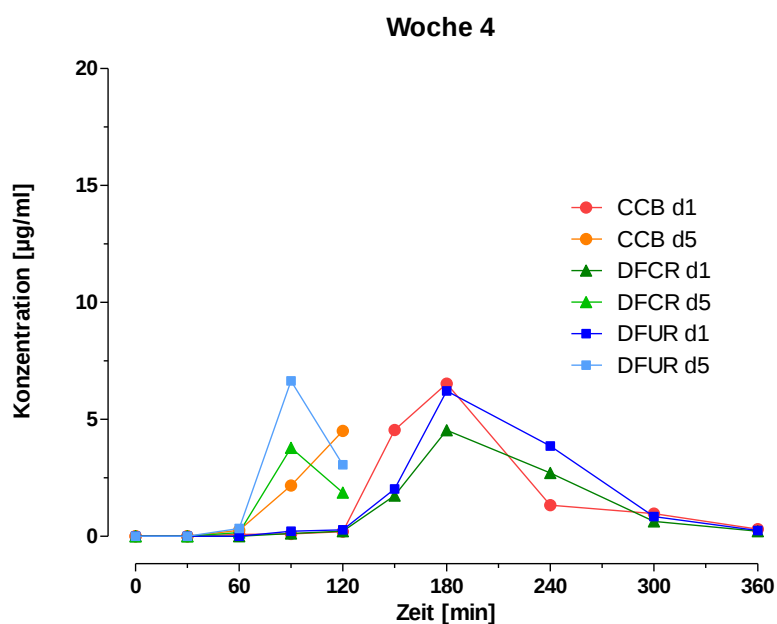


Abbildung 21: Patient 23, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Die Plasmakonzentrationen von CCB ist am Tag 1 der ersten Woche höher als an allen folgenden Tagen. Bei 5'-DFCR und 5'-DFUR sind die Plasmakonzentrationen mit relativ gleichbleibend wobei mehr 5'-DFUR gebildet wird.

4.3.1.5. Patient 24

Tabelle 22: Patient 24, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 24				
Woche1	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	0,502	0,502	0,302
	60	9,532	9,532	10,329
	90	4,822	4,822	6,275
	120	2,239	2,239	2,099
	150	1,33	1,33	1,134
	180	0,99	0,99	0,822
	240			
	300			
	360			
Tag 5	0	0	0	0
	30	7,075	4,108	4,832
	60	5,222	4,983	5,693
	90	2,161	3	4,634
	120	1,258	2,586	2,864

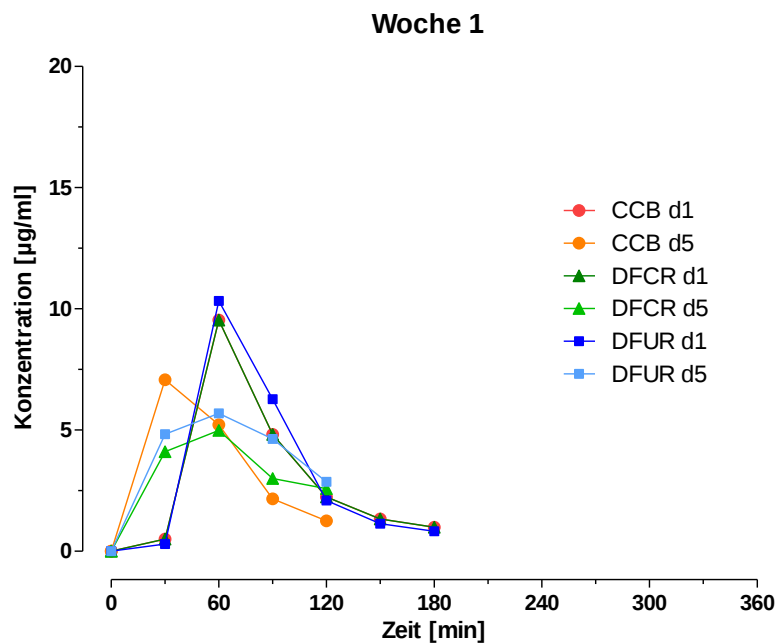


Abbildung 22: Patient 24, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Tabelle 23: Patient 24, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 24				
Woche4	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	3,641	2,616	2,48
	60	13,229	5,64	4,869
	90	6,277	5,333	6,094
	120	2,994	3,175	3,51
	150	1,657	2,057	1,691
	180		1,071	1,228
	240		0,532	0,364
	300		0,222	0,141
	360		0,111	0,092
Tag 5	0	0	0	0
	30	2,123	1,175	1,141
	60	10,225	4,66	3,426
	90	9,011	8,572	10,262
	120	2,956	4,202	6,25

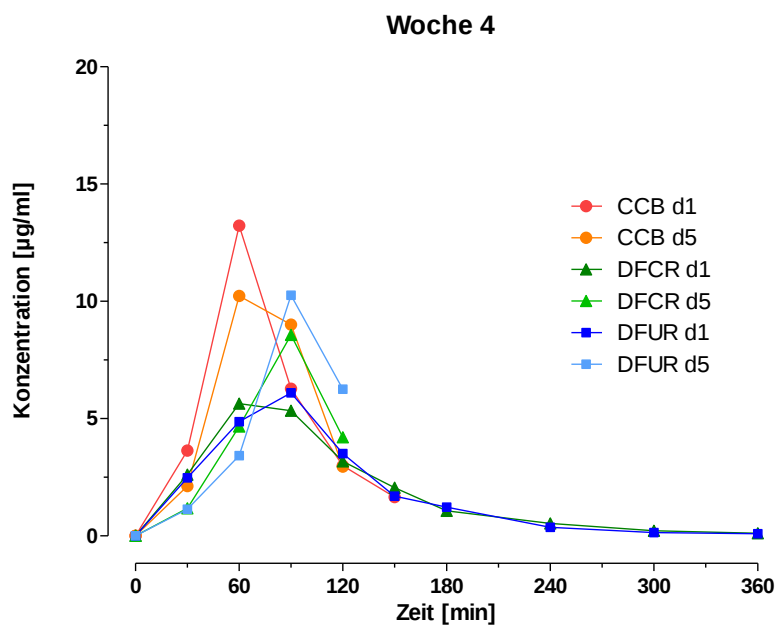


Abbildung 23: Patient 24, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Die Plasmakonzentrationen von Patient 24 sind mit den Literaturdaten vergleichbar.

4.3.1.6. Patient 26

Tabelle 24: Patient 26, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 26				
Woche1	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	9,832	8,34	17,676
	60	0,932	3,468	9,636
	90	0,124	1,354	3,295
	120	0,022	0,875	1,738
	150		0,387	0,609
	180		0,293	0,384
	240		0,047	0,178
	300			
	360			
Tag 5	0	0	0	0
	30	3,942	9,606	28,557
	60	0,301	2,966	8,495
	90	0,035	1,545	3,062
	120		0,97	1,604

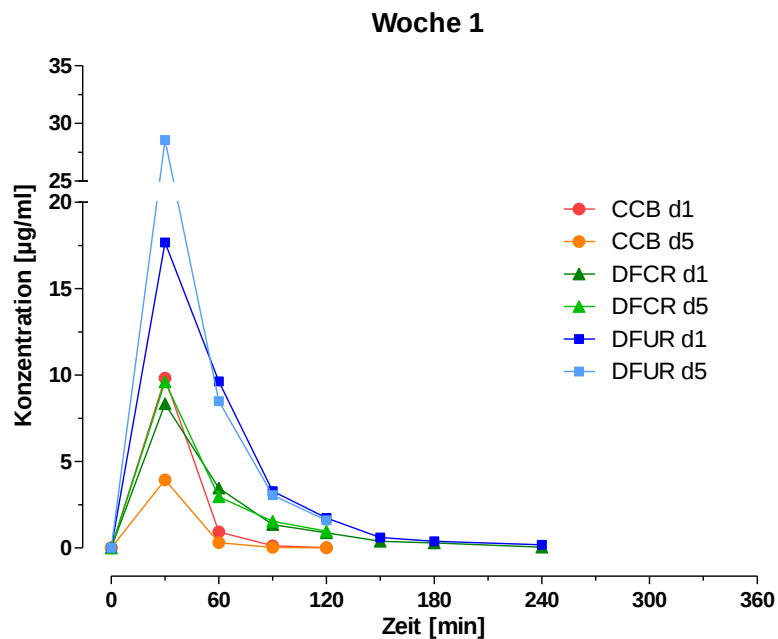


Abbildung 24: Patient 26, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Tabelle 25: Patient 26, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 26				
Woche4	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	8,894	8,118	17,401
	60	1,274	3,061	6,678
	90	0,71	1,899	3,824
	120	0,2	-	-
	150	0,076	-	-
	180		0,327	0,27
	240			
	300			
	360			
Tag 5	0	0	0	0
	30	6,014	5,889	12,005
	60	5,491	6,566	20,879
	90	0,681	2,003	5,101
	120	0,228	1,273	2,512

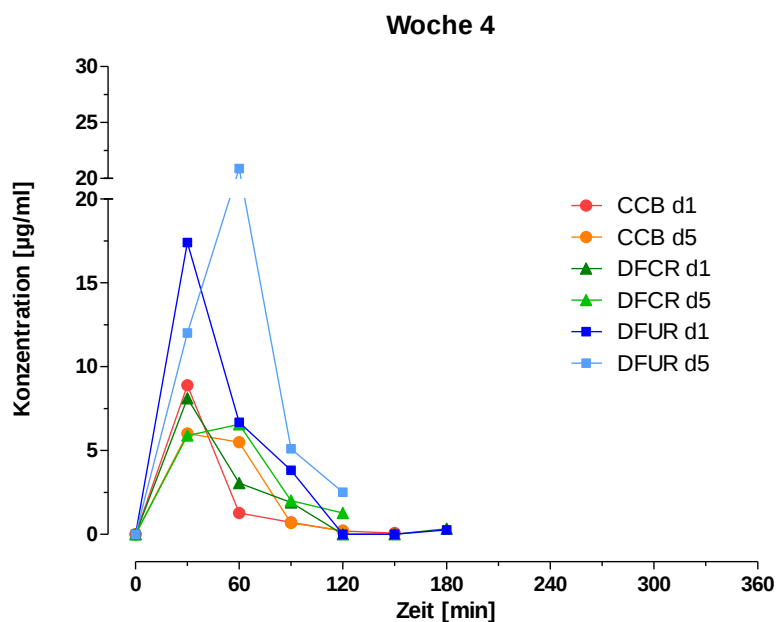


Abbildung 25: Patient 26, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Bei Patient 26 fand eine sehr starke Umsetzung zu 5'-DFUR, mit Plasmakonzentrationen von bis zu 28,5 µg/ml statt. Die Konzentrationen von CCB und 5'-DFCR sind mit Erfahrungswerten vergleichbar.

4.3.2. Patienten Arm B

4.3.2.1. Patient 14

Tabelle 26: Patient 14, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 14				
Woche1	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	10,862	6,549	10,072
	60	2,864	3,828	7,75
	90	0,89	1,542	2,75
	120	0,317	1,162	1,604
	150	0,114	1,138	1,077
	180	0,022	0,569	0,5
	240		0,276	0,153
	300			
	360			
Tag 5	0	0	0	0
	30	8,08	1,621	6,483
	60	2,487	3,798	5,369
	90	0,751	2,391	3,166
	120	0,25	0,246	1,762

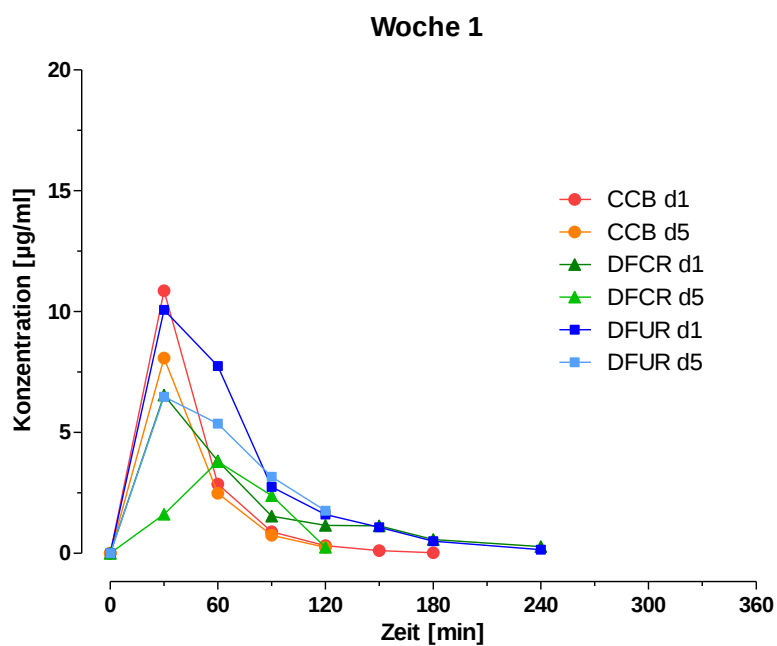


Abbildung 26: Patient 14, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Tabelle 27: Patient 14, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 14				
Woche4	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	11,261	8,569	9,97
	60	2,573	4,616	6,644
	90	0,729	1,973	2,601
	120	0,25	1,296	1,455
	150	0,108	0,801	0,8
	180	0,025	0,424	0,366
	240		0,168	0,129
	300		0,027	0,04
	360			
Tag 5	0	0	0	0
	30	7,278	7,239	12,493
	60	1,66	3,296	5,79
	90	0,77	1,862	2,552
	120	0,741	1,071	1,245

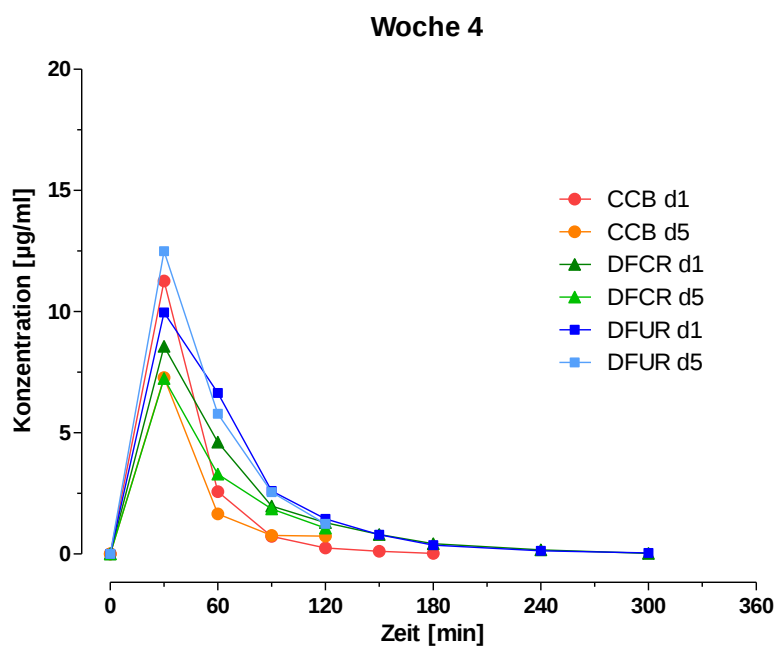


Abbildung 27: Patient 14, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Die Werte von Patient 14 sind mit den Daten aus der Literatur vergleichbar.

4.3.2.2. Patient 15

Tabelle 28: Patient 15, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 15				
Woche1	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	6,138	11,731	2,334
	60	1,793	14,316	3,631
	90	0,342	8,788	2,153
	120	0,063	5,448	1,198
	150		3,68	0,809
	180		2,68	0,545
	240		1,239	0,213
	300		0,441	0,109
	360		0,172	0,025
Tag 5	0	0	0	0
	30	5,963	10,192	1,941
	60	2,722	14,051	3,72
	90	0,634	9,192	2,087
	120	0,219	4,949	1,381

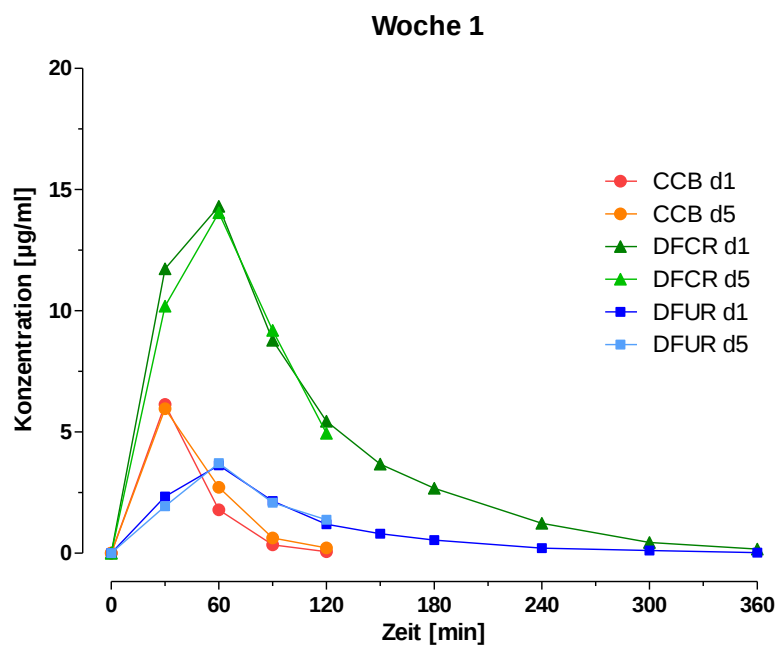


Abbildung 28: Patient 15, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Tabelle 29: Patient 15, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 15				
Woche4	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	6,283	5,734	3,676
	60	3,21	7,209	7,275
	90	0,65	4,455	4,007
	120	0,174	2,276	1,916
	150	0,044	1,475	1,104
	180		0,838	0,572
	240		0,36	0,166
	300			
	360			
Tag 5	0	0	0	0
	30	5,631	7,057	6,938
	60	2,17	5,596	6,55
	90	0,615	3,162	3,396
	120	0,219	1,646	1,653

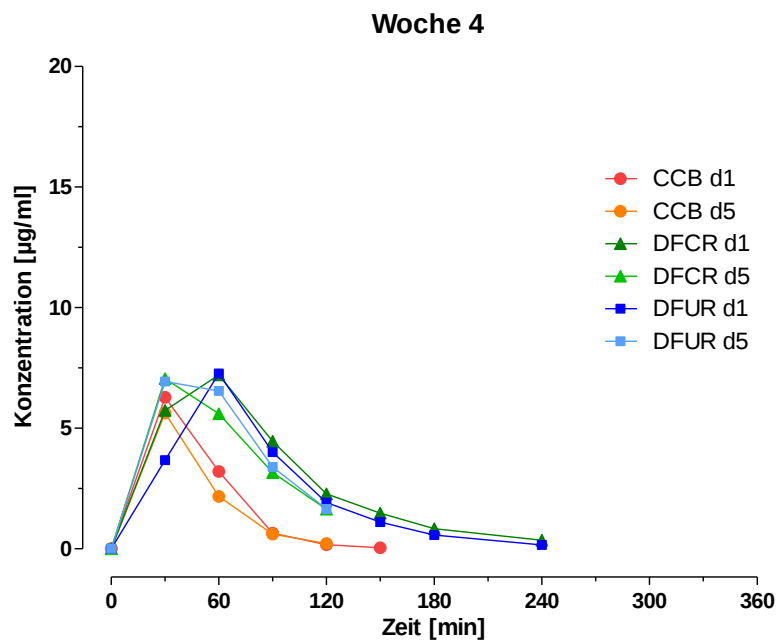


Abbildung 29: Patient 15, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Für Patient 15 gilt das gleiche wie für Patient 14.

4.3.2.3. Patient 18

Tabelle 30: Patient 18, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 18				
Woche1	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0,000	0,000	0,000
	30	5,786	3,094	2,277
	60	1,594	4,576	2,990
	90	1,239	3,795	3,973
	120	1,046	3,017	4,614
	150	0,852	2,842	3,441
	180	0,469	1,764	2,899
	240	0,146	0,717	0,950
	300	0,114	0,296	0,416
	360	0,060	0,236	0,287
Tag 5	0	0,000	0,000	0,000
	30	0,722	0,529	0,676
	60	3,096	1,949	3,347
	90	3,888	3,902	5,168
	120	1,131	2,768	3,767

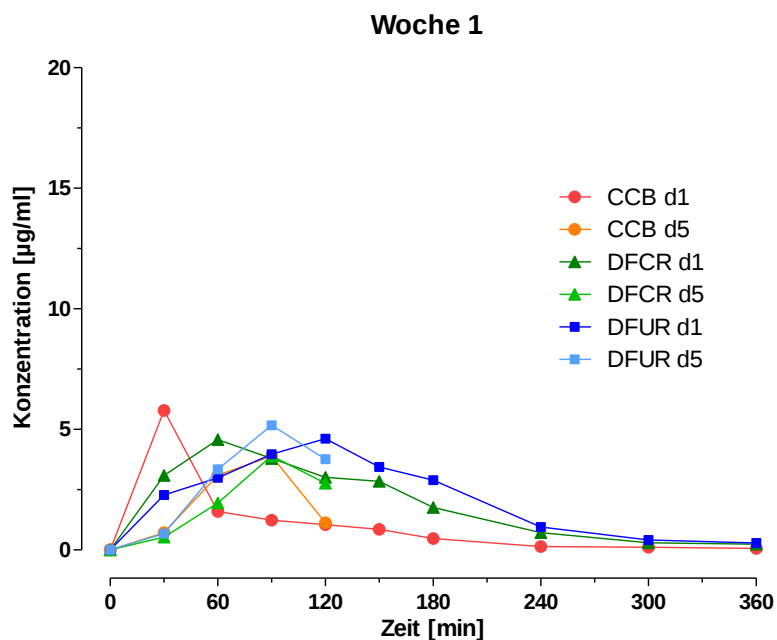


Abbildung 30: Patient 18, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Tabelle 31: Patient 18, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 18				
Woche4	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0,000	0,000	0,000
	30	1,530	1,811	2,814
	60	4,800	3,229	4,856
	90	2,072	2,007	3,191
	120	1,261	1,798	2,790
	150	1,112	1,414	1,970
	180	0,941	1,185	1,507
	240	0,640	0,818	1,151
	300	0,272	0,498	0,634
	360	0,200	0,246	0,500
Tag 5	0	0,000	0,000	0,000
	30	4,873	4,178	4,342
	60	1,968	4,232	5,359
	90	0,688	2,545	3,262
	120	0,212	1,667	2,248

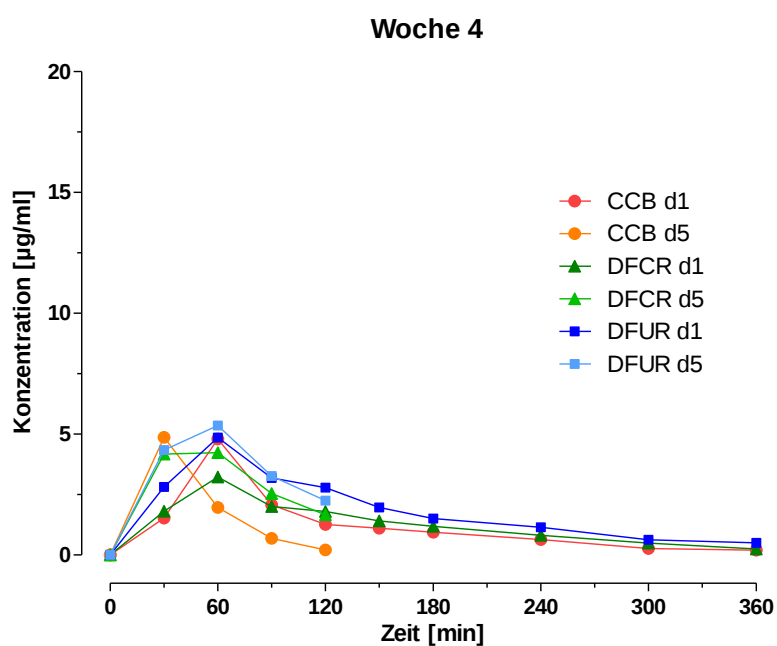


Abbildung 31: Patient 18, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Der Patient 18 weist durchwegs sehr niedrige Plasmaspiegel, sowohl vom Prodrug, als auch von dessen Metaboliten auf.

4.3.2.4. Patient 20

Tabelle 32: Patient 20, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 20				
Woche1	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	26,011	3,35	3,698
	60	5,837	3,99	2,53
	90	3,134	2,283	1,903
	120	2,113	2,081	1,634
	150	1,876	1,559	1,493
	180	0,947	1,404	1,337
	240	0,06	0,347	0,267
	300	0,029		
	360			
Tag 5	0	0	0	0
	30	5,482	0,505	0,579
	60	5,751	0,926	1,302
	90	10,51	1,468	2,106
	120	14,179	2,444	3,921

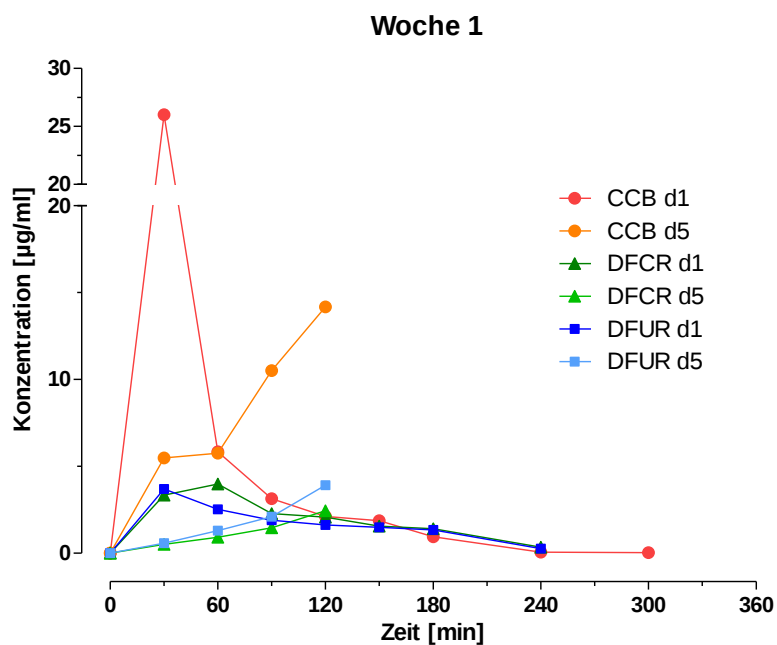


Abbildung 32: Patient 20, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Tabelle 33: Patient 20, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 20				
Woche4	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	6,724	2,125	1,366
	60	6,185	2,98	1,864
	90	3,023	3,037	2,453
	120	2,988	3,31	3,205
	150	2,887	3,266	3,463
	180	0,906	1,721	0,998
	240	0,228	0,721	0,73
	300			
	360			
Tag 5	0	0	0	0
	30	66,616	8,172	8,814
	60	15,345	5,791	6,978
	90	4,952	3,747	4,394
	120	1,489	2,101	2,079

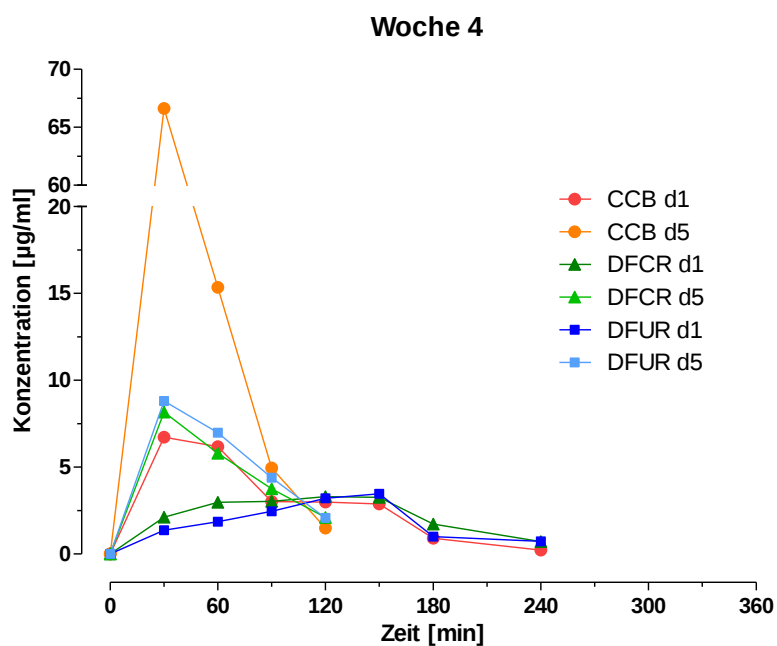


Abbildung 33: Patient 20, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 20 weist an Tag 5 der Woche 4 einen extrem hohen Spiegel von 66,6 µg/ml CCB auf. Im Allgemeinen sind die Werte von CCB, mit Ausnahme von Tag 1 der Woche 4, relativ hoch. Die Metabolisierung zu 5'-DFCR und 5'-DFUR bleibt gleich.

4.3.2.5. Patient 21

Tabelle 34: Patient 21, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 21				
Woche1	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	0	0	0
	60	0	0	0
	90	0,65	0,081	0,292
	120	3,622	2,168	2,376
	150	2,706	1,737	2,45
	180	1,166	1,266	1,131
	240	1,134	0,902	0,762
	300	0,466	0,747	0,52
	360	0,393	0,636	0,49
Tag 5	0	0	0	0
	30	0,257	2,135	1,901
	60	0,678	5,051	6,196
	90	8,004	5,613	9,748
	120	0,155	2,65	3,718

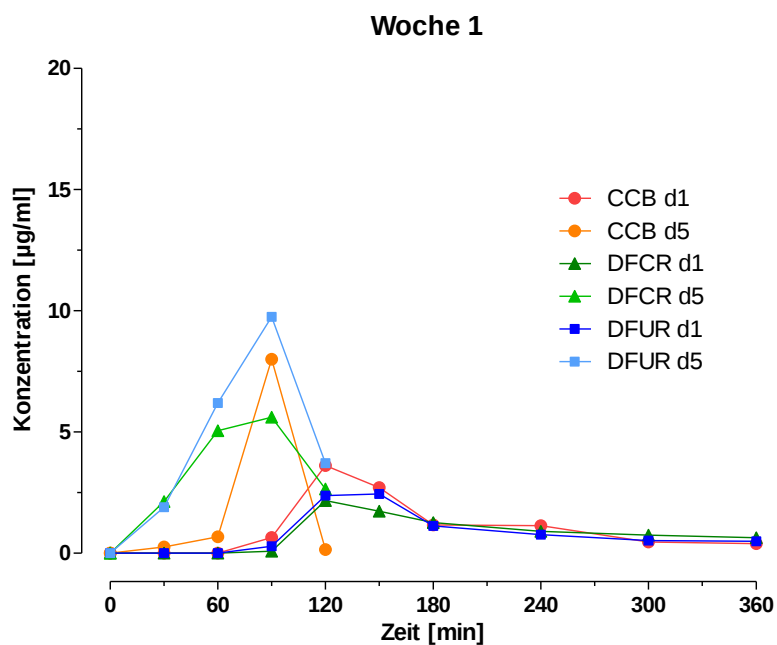


Abbildung 34: Patient 21, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Tabelle 35: Patient 21, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 21				
Woche4	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	1,302	0,189	0,134
	60	6,258	3,99	2,624
	90	12,278	6,906	6,876
	120	2,557	3,828	3,587
	150	1,572	3,128	2,525
	180	2,082	2,929	2,329
	240	0,228	0,687	1,104
	300			
	360			
Tag 5	0	0	0	0
	30	0,593	0	0
	60	26,651	10,003	12,631
	90	5,393	4,646	7,772
	120	2,063	2,828	3,728

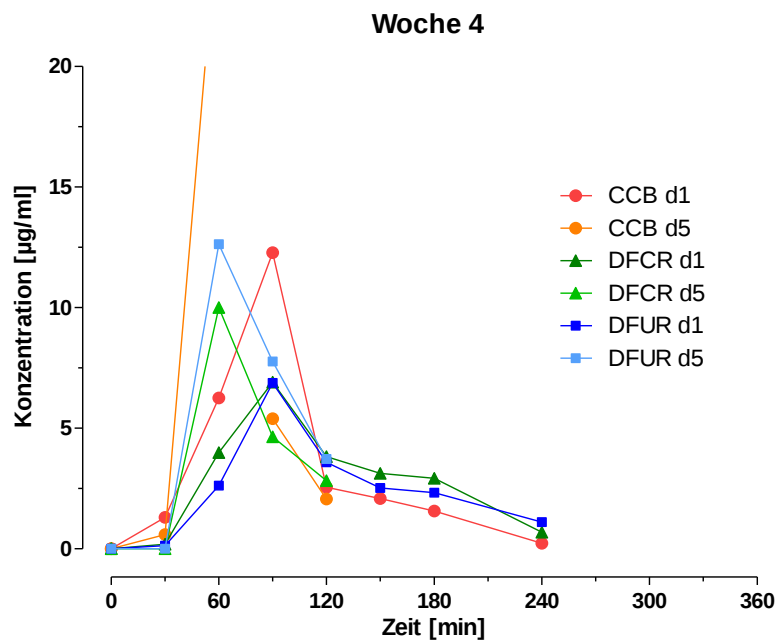


Abbildung 35: Patient 21, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Der Patient 21 hat am Tag 5 der vierten Woche einen erhöhten Wert von CCB, die restlichen Werte befinden sich aber im Normbereich.

4.3.2.6. Patient 22

Tabelle 36: Patient 22, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 22				
Woche1	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	9,24	11,646	3,78
	60	4,813	17,111	6,366
	90	1,759	11,704	3,29
	120	0,856	8,875	2,111
	150	0,475	6,953	1,631
	180	0,149	4,62	1,139
	240	0,038	2,99	0,527
	300		1,589	0,282
	360		0,795	0,099
Tag 5	0	0	0	0
	30	7,937	13,471	7,564
	60	4,737	11,855	7,666
	90	0,976	8,953	4,099
	120	0,292	4,061	2,292

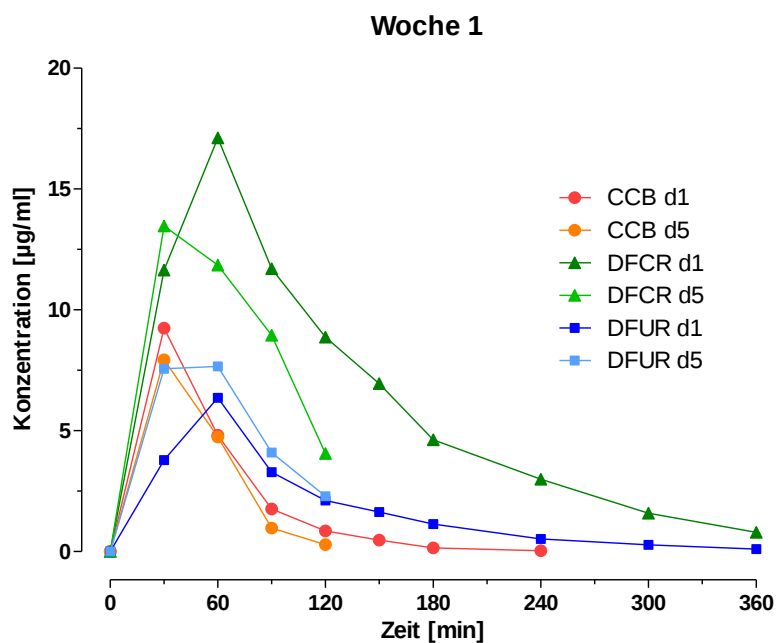


Abbildung 36: Patient 22, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Tabelle 37: Patient 22, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Patient 22				
Woche4	Zeit (min)	CCB (µg/ml)	5'-DFCR (µg/ml)	5'-DFUR (µg/ml)
Tag 1	0	0	0	0
	30	9,785	8,66	17,849
	60	2,915	6,128	9,344
	90	0,564	2,987	4,037
	120	0,222	2,212	1,678
	150	0,073	1,481	0,866
	180		0,875	0,527
	240		0,246	0,28
	300		0,071	0,149
	360			0,101
Tag 5	0	0	0	0
	30	4,091	5,316	6,446
	60	5,301	8,66	9,344
	90	2,579	6,875	9,173
	120	0,954	4,03	5,337

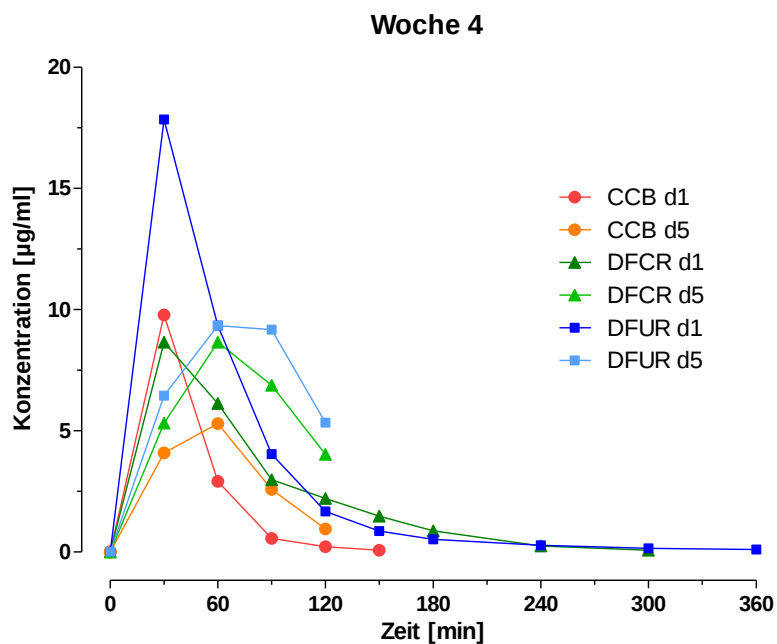


Abbildung 37: Patient 22, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR

Die Werte von Patient 22 entsprechen unseren Erfahrungswerten.

4.4. Patientendaten im Vergleich

Auf den folgenden Seiten werden die maximalen Plasmakonzentrationen der beiden Gruppen verglichen und anhand von Diagrammen graphisch dargestellt.

4.4.1. Arm A

Tabelle 38: Vergleich der Plasmakonzentrationen von CCB, Patienten Arm A, Woche 1

Zeit (min)	Pat.16	Pat.17	Pat.19	Pat.23	Pat.24	Pat.26	MW	SD	CV
	CCB (µg/ml)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	14,018	0,272	1,157	17,611	0,502	9,832	7,232	7,631	105,522
60	3,289	15,482	16,926	6,274	9,532	0,932	8,739	6,479	74,132
90	1,283	10,516	3,238	5,212	4,822	0,124	4,199	3,670	87,401
120	0,38	4,312	0,947	2,123	2,239	0,022	1,671	1,576	94,310
150	0,124	1,803	0,380	1,017	1,33		0,931	0,686	73,681
180	0,035	0,83	0,247	0,58	0,99		0,536	0,397	73,919
240		0,209	0,044	0,073			0,109	0,088	80,856
300		0,048					0,048		
360									
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	12,361	0,095	21,179	0,174	7,075	3,942	7,471	8,150	109,083
60	5,143	10,741	5,770	2,484	5,222	0,301	4,943	3,522	71,240
90	2,075	3,926	1,999	6,797	2,161	0,035	2,832	2,300	81,220
120	0,51	3,324	0,843	4,88	1,258		2,163	1,872	86,569

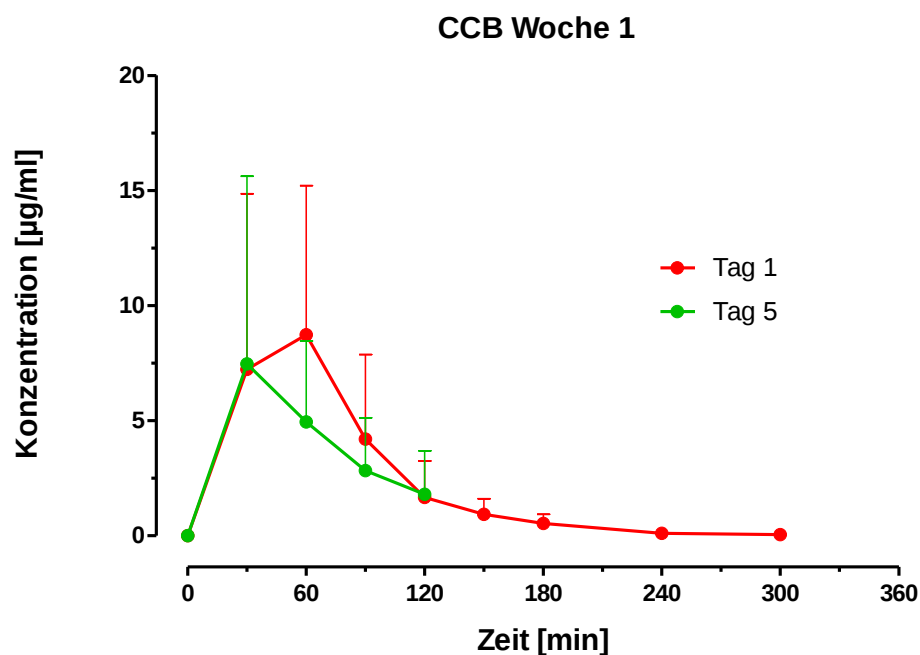


Abbildung 38: Mittelwertkurven von CCB, Woche 1, Tag 1 und 5

Tabelle 39: Vergleich der Plasmakonzentrationen von CCB, Patienten Arm A, Woche 4

Zeit (min)	Pat.16	Pat.17	Pat.19	Pat.23	Pat.24	Pat.26	MW	SD	CV
	CCB (µg/ml)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	5,599	0,548	0,054	0	3,641	8,894	3,123	3,620	115,912
60	10,76	1,039	7,063	0,086	13,229	1,274	5,575	5,601	100,472
90	2,17	2,031	2,978	0,101	6,277	0,71	2,378	2,177	91,544
120	0,58	12,281	0,995	0,2	2,994	0,2	2,875	4,725	164,329
150	0,187	3,546	0,272	4,544	1,657	0,076	1,714	1,921	112,123
180	0,038	1,340	0,124	6,527			2,007	3,071	153,014
240		0,295		1,337			0,816	0,737	90,341
300		0,086		0,97			0,528		
360		0,000		0,307			0,154		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	8,587	26,952	1,806	0	2,123	6,014	7,580	9,993	131,829
60	4,151	4,829	2,373	0,263	10,225	5,491	4,555	3,360	73,757
90	2,598	1,334	2,449	2,17	9,011	0,681	3,041	3,014	99,136
120	0,574	0,890	4,575	4,509	2,956	0,228	2,289	1,987	86,826

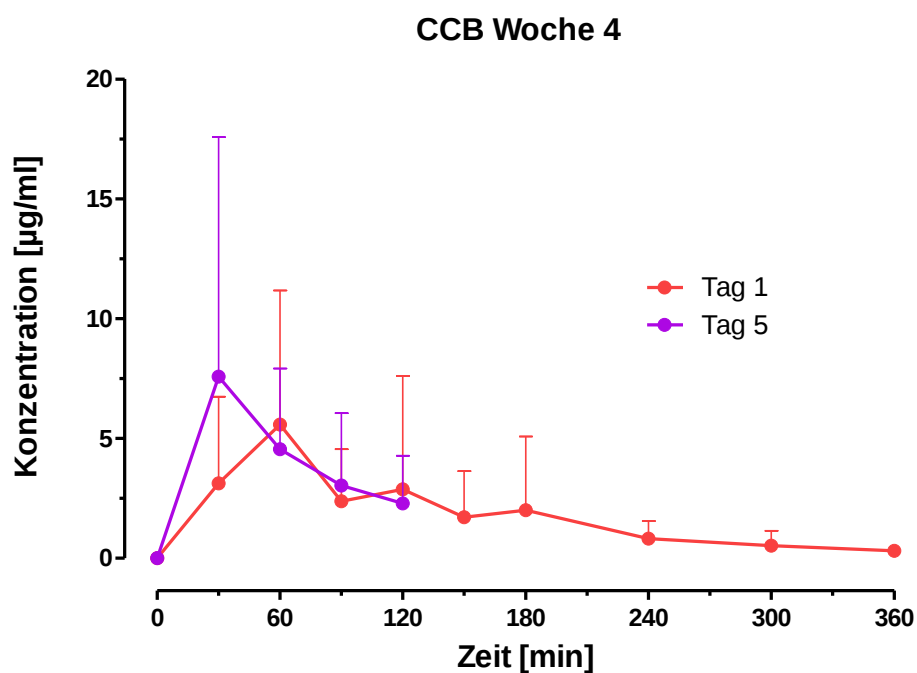


Abbildung 39: Mittelwertkurven von CCB, Arm A, Woche 4, Tag 1 und 5

Tabelle 40: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFCR Patienten Arm A, Woche 1

Zeit (min)	Pat.16	Pat.17	Pat.19	Pat.23	Pat.24	Pat.26	MW	SD	CV
	5'-DFCR (µg/ml)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	10,976	0	1,293	3,7	0,502	8,34	4,135	4,540	109,783
60	7,037	2,333	5,064	4,276	9,532	3,468	5,285	2,615	49,478
90	4,374	2,414	4,141	3,024	4,822	1,354	3,355	1,327	39,561
120	2,407	2,545	2,327	1,983	2,239	0,875	2,063	0,611	29,641
150	1,788	1,902	1,660	1,081	1,33	0,387	1,358	0,564	41,556
180	1,492	1,158	1,296	0,616	0,99	0,293	0,974	0,447	45,864
240		0,515	0,512	0,168		0,047	0,310	0,239	77,146
300									
360									
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	8,471	0	4,131	0,051	4,108	9,606	4,395	4,052	92,212
60	7,646	2,168	3,249	1,286	4,983	2,966	3,716	2,286	61,515
90	4,579	2,461	2,155	3,172	3	1,545	2,819	1,044	37,031
120	2,552	1,825	1,441	3,404	2,586	0,97	2,130	0,886	41,588

DFCR Woche 1

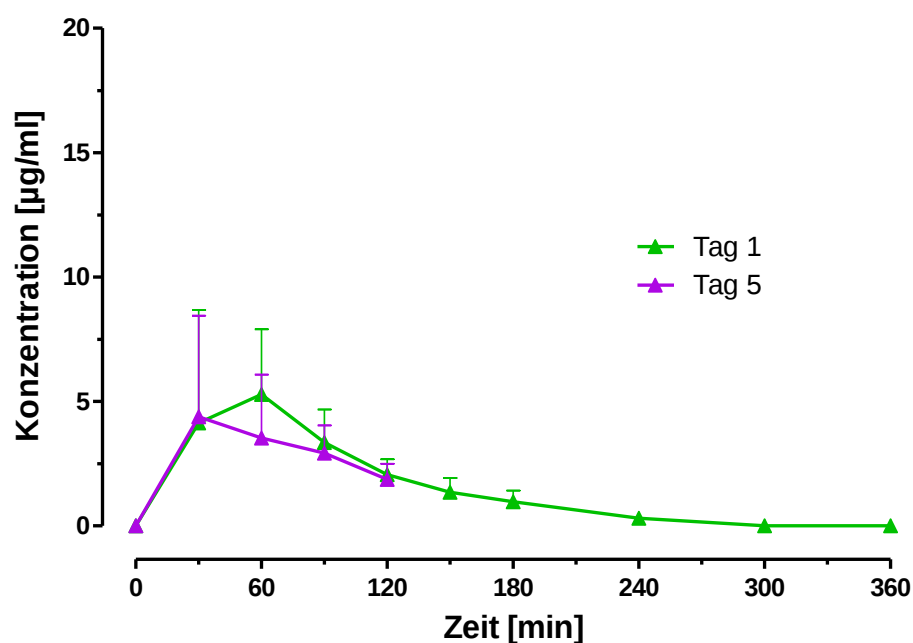


Abbildung 40: Mittelwertkurven von 5'-DFCR, Arm A, Woche 1, Tag 1 und 5

Tabelle 41: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFCR, Patienten Arm A, Woche 4

Zeit (min)	Pat.16	Pat.17	Pat.19	Pat.23	Pat.24	Pat.26	MW	SD	CV
	5'-DFCR (µg/ml)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	3,731	0,000	0,057	0	2,616	8,118	2,420	3,210	132,623
60	10,532	0,623	2,152	0	5,64	3,061	3,668	3,909	106,571
90	5,017	0,842	3,209	0,121	5,333	1,899	2,737	2,159	78,875
120	2,906	2,741	2,256	0,219	3,175	-	2,259	1,189	52,610
150	1,808	1,949	1,680	1,741	2,057	-	1,847	0,154	8,352
180	0,96	0,842	0,640	4,532	1,071	0,327	1,395	1,559	111,735
240	0,801	0,384	0,354	2,707	0,532		0,955	0,995	104,137
300	0,66		0,141	0,64	0,222		0,416	0,272	65,524
360				0,215	0,111		0,163		0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	4,061	3,559	2,219	0	1,175	5,889	2,817	2,122	75,342
60	5,29	3,798	3,589	0,162	4,66	6,566	4,011	2,174	54,193
90	5,458	1,158	3,764	3,785	8,572	2,003	4,123	2,650	64,258
120	3,192	0,330	2,949	1,872	4,202	1,273	2,303	1,411	61,264

DFCR Woche 4

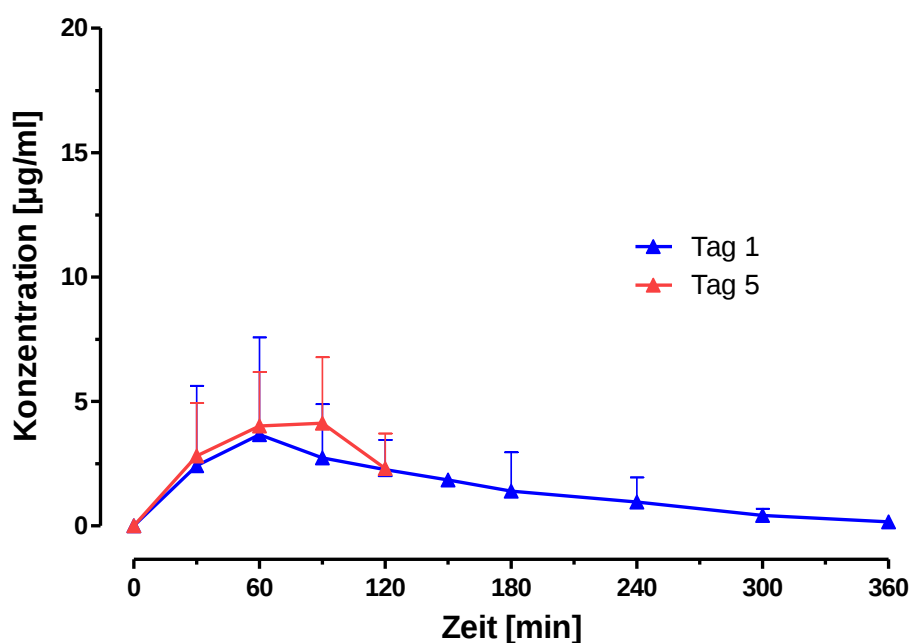


Abbildung 41: Mittelwertkurven von 5'-DFCR, Arm A, Woche 4, Tag 1 und 5

Tabelle 42: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFUR, Patienten Arm A, Woche 1

Zeit (min)	Pat.16	Pat.17	Pat.19	Pat.23	Pat.24	Pat.26	MW	SD	CV
	5'-DFUR (µg/ml)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	9,502	0	1,099	5,589	0,302	17,676	5,695	6,938	121,836
60	7,022	2,745	5,755	8,171	10,329	9,636	7,276	2,778	38,185
90	4,2	3,27	3,537	4,891	6,275	3,295	4,245	1,174	27,664
120	2,295	3,218	2,037	2,515	2,099	1,738	2,317	0,512	22,113
150	1,54	1,993	1,235	1,584	1,134	0,609	1,349	0,472	34,973
180	1,351	1,052	0,851	0,802	0,822	0,384	0,877	0,319	36,329
240		0,267	0,522	0,225		0,178	0,298	0,154	51,609
300									
360									
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	8,599	0	4,252	0,057	4,832	28,557	7,716	10,711	138,812
60	9,757	3,25	4,191	1,537	5,693	8,495	5,487	3,150	57,406
90	5,287	4,272	2,354	4,693	4,634	3,062	4,050	1,112	27,463
120	2,448	3,223	1,475	5,908	2,864	1,604	2,920	1,616	55,352

DFUR Woche 1

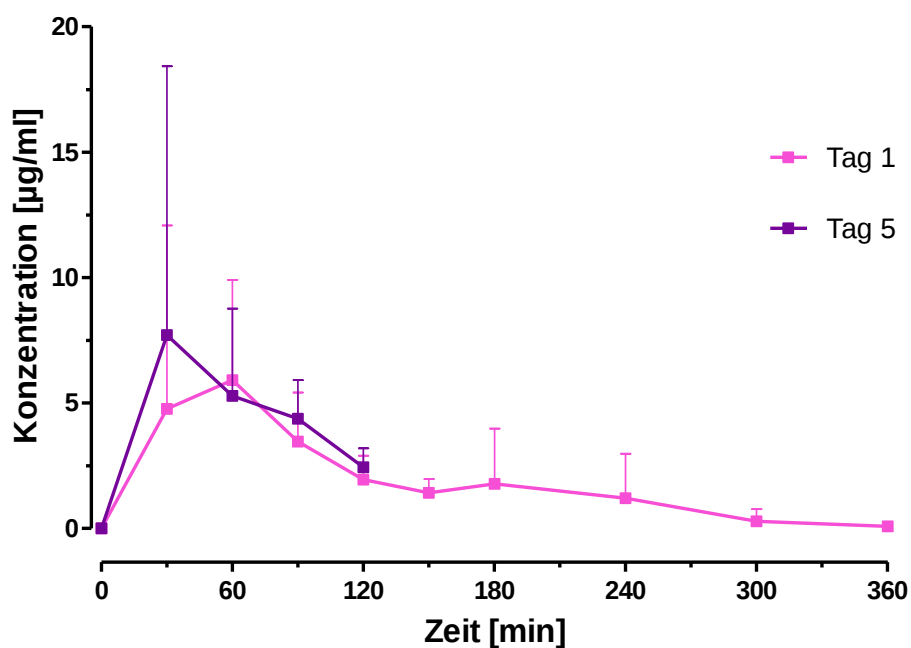


Abbildung 42: Mittelwertkurven von 5'-DFUR, Arm A, Woche 1, Tag 1 und 5

Tabelle 43: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFUR, Patienten Arm A, Woche 4

Zeit (min)	Pat.16	Pat.17	Pat.19	Pat.23	Pat.24	Pat.26	MW	SD	CV
	5'-DFUR (µg/ml)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	2,421	0	0	0	2,48	17,401	3,717	6,810	183,224
60	9,834	1,433	4,072	0	4,869	6,678	4,481	3,554	79,321
90	4,374	1,678	5,871	0,218	6,094	3,824	3,677	2,329	63,350
120	2,334	7,240	3,403	0,28	3,51	-	3,354	2,531	75,465
150	1,322	4,770	1,594	2,03	1,691	-	2,281	1,414	61,977
180	0,931	1,973	0,713	6,218	1,228	0,27	1,889	2,196	116,252
240	0,592	0,267	0,304	3,866	0,364		1,079	1,563	144,908
300	0,468		0,131	0,847	0,141		0,397	0,338	85,306
360				0,25	0,092		0,171	0,112	65,335
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	8,594	7,829	2,394	0	1,141	12,005	5,327	4,817	90,431
60	9,351	8,450	3,587	0,339	3,426	20,879	7,672	7,299	95,132
90	7,941	2,304	4,730	6,641	10,262	5,101	6,163	2,766	44,883
120	4,235	1,262	2,700	3,064	6,25	2,512	3,337	1,718	51,476

A DFUR Woche 4

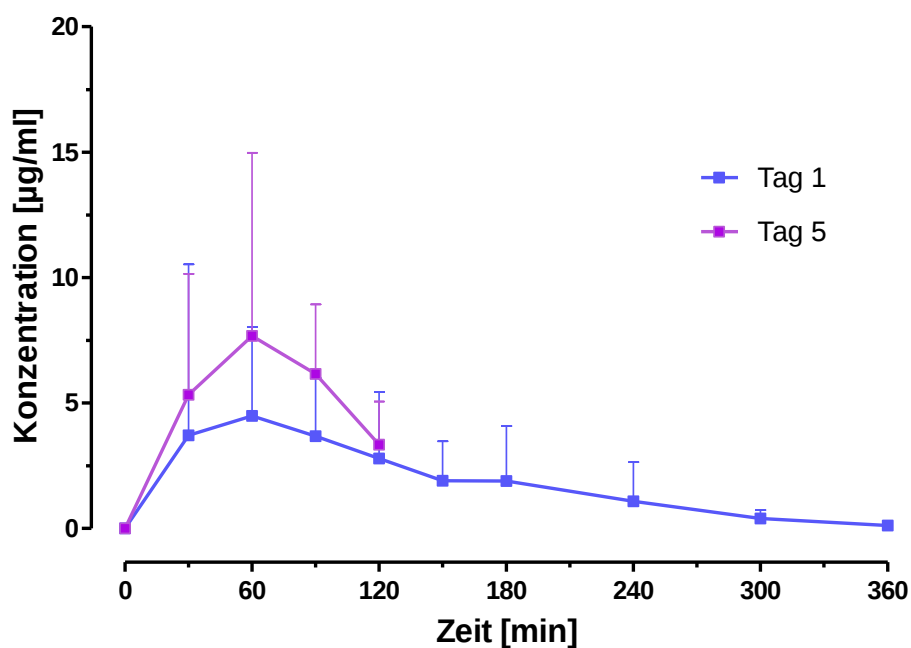


Abbildung 43: Mittelwertkurven von 5'-DFUR, Arm A, Woche 4, Tag 1 und 5

4.4.2. Arm B

Tabelle 44: Vergleich der Plasmakonzentrationen von CCB, Patienten Arm B, Woche 1

Zeit (min)	Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22	MW	SD	CV
	CCB (µg/ml)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	10,862	6,138	5,786	26,011	0	9,24	9,673	8,828	91,271
60	2,864	1,793	1,594	5,837	0	4,813	2,817	2,172	77,107
90	0,89	0,342	1,239	3,134	0,65	1,759	1,336	1,008	75,457
120	0,317	0,063	1,046	2,113	3,622	0,856	1,336	1,327	99,310
150	0,114		0,852	1,876	2,706	0,475	1,205	1,067	88,541
180	0,022		0,469	0,947	1,166	0,149	0,551	0,496	90,046
240			0,146	0,06	1,134	0,038	0,344	0,528	153,416
300			0,114	0,029	0,466		0,203	0,232	114,117
360			0,060		0,393		0,227	0,235	103,849
0	0	0	0,000	0	0	0	0	0	0
30	8,08	5,963	0,722	5,482	0,257	7,937	4,740	3,454	72,872
60	2,487	2,722	3,096	5,751	0,678	4,737	3,245	1,787	55,066
90	0,751	0,634	3,888	10,51	8,004	0,976	4,127	4,227	102,431
120	0,25	0,219	1,131	14,179	0,155	0,292	2,704	5,633	208,299

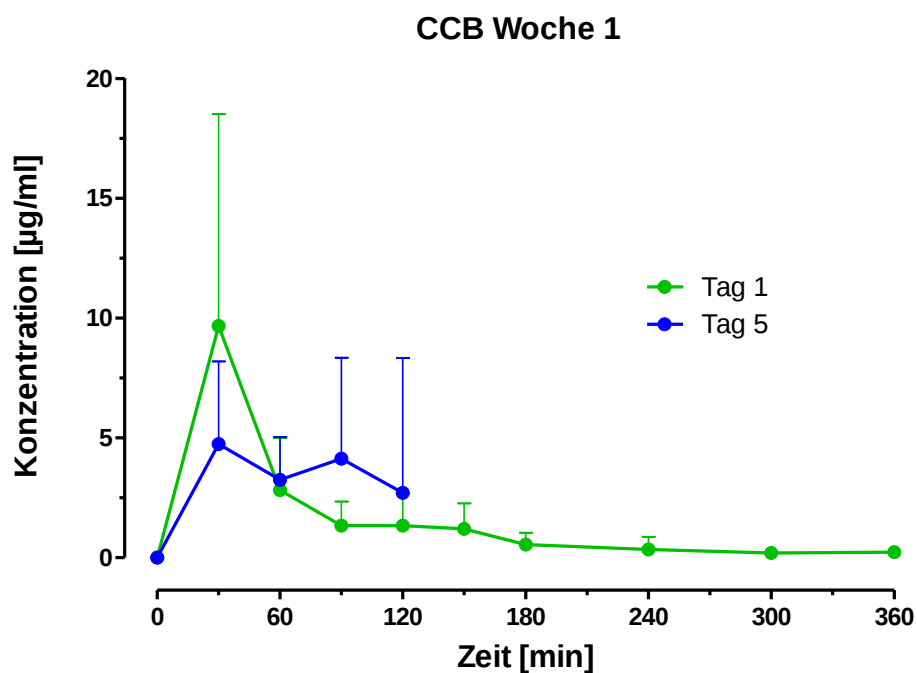


Abbildung 44: Mittelwertkurven von CCB, Arm B, Woche 1, Tag 1 und 5

Tabelle 45: Vergleich der Plasmakonzentrationen von CCB, Patienten Arm B, Woche 4

Zeit (min)	Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22	MW	SD	CV
	CCB (µg/ml)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	11,261	6,283	1,530	6,724	1,302	9,785	6,148	4,112	66,882
60	2,573	3,21	4,800	6,185	6,258	2,915	4,324	1,657	38,317
90	0,729	0,65	2,072	3,023	12,278	0,564	3,219	4,545	141,165
120	0,25	0,174	1,261	2,988	2,557	0,222	1,242	1,260	101,481
150	0,108	0,044	1,112	2,887	1,572	0,073	0,966	1,137	117,687
180	0,025		0,941	0,906	2,082		0,989	0,843	85,303
240			0,640	0,228	0,228		0,365	0,238	65,115
300			0,272				0,272		
360			0,200				0,200		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	7,278	5,631	4,873	66,616	0,593	4,091	14,847	25,458	171,470
60	1,66	2,17	1,968	15,345	26,651	5,301	8,849	10,152	114,726
90	0,77	0,615	0,688	4,952	5,393	2,579	2,499	2,201	88,055
120	0,741	0,219	0,212	1,489	2,063	0,954	0,946	0,728	76,947

CCB Woche 4

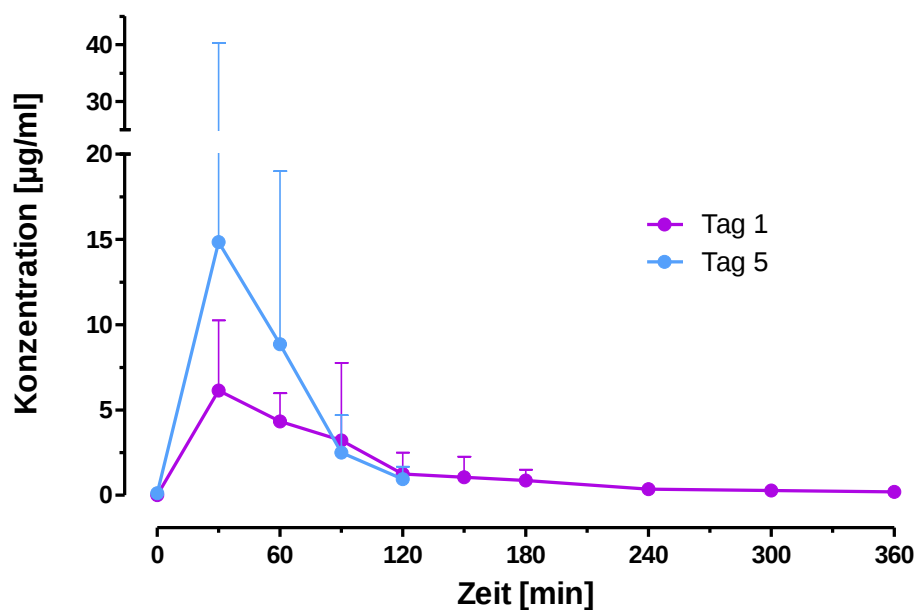


Abbildung 45: Mittelwertkurven von CCB, Arm B, Woche 4, Tag 1 und 5

Tabelle 46: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFCR, Patienten Arm B, Woche 1

Zeit (min)	Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22	MW	SD	CV
	5'-DFCR (µg/ml)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	6,549	11,731	3,094	3,35	0	11,646	6,062	4,826	79,620
60	3,828	14,316	4,576	3,99	0	17,111	7,304	6,771	92,702
90	1,542	8,788	3,795	2,283	0,081	11,704	4,699	4,555	96,937
120	1,162	5,448	3,017	2,081	2,168	8,875	3,792	2,887	76,130
150	1,138	3,68	2,842	1,559	1,737	6,953	2,985	2,156	72,247
180	0,569	2,68	1,764	1,404	1,266	4,62	2,051	1,436	70,024
240	0,276	1,239	0,717	0,347	0,902	2,99	1,079	1,002	92,905
300		0,441	0,296		0,747	1,589	0,768	0,578	75,291
360		0,172	0,236		0,636	0,795	0,460	0,304	66,040
0	0	0	0,000	0	0	0	0	0	0
30	1,621	10,192	0,529	0,505	2,135	13,471	4,742	5,624	118,595
60	3,798	14,051	1,949	0,926	5,051	11,855	6,272	5,414	86,324
90	2,391	9,192	3,902	1,468	5,613	8,953	5,253	3,276	62,371
120	0,246	4,949	2,768	2,444	2,65	4,061	2,853	1,604	56,224

DFCR Woche 1

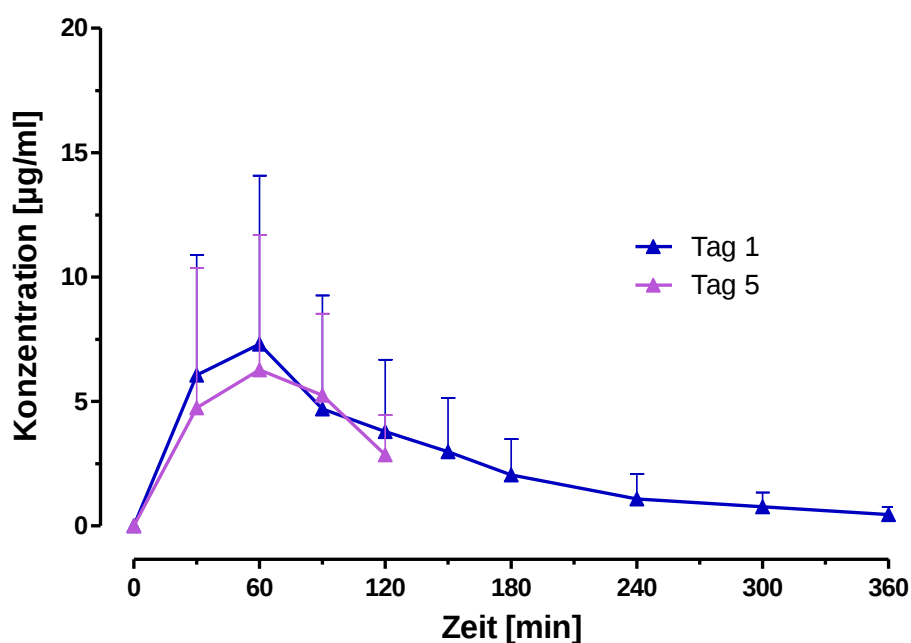


Abbildung 46: Mittelwertkurven von 5'-DFCR, Arm B, Woche 1, Tag 1 und 5

Tabelle 47: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFCR der Patienten von Arm B, Woche 4

Zeit (min)	Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22	MW	SD	CV
	5'-DFCR (µg/ml)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	8,569	5,734	1,811	2,125	0,189	8,66	4,515	3,656	80,983
60	4,616	7,209	3,229	2,98	3,99	6,128	4,692	1,671	35,622
90	1,973	4,455	2,007	3,037	6,906	2,987	3,561	1,872	52,584
120	1,296	2,276	1,798	3,31	3,828	2,212	2,453	0,947	38,593
150	0,801	1,475	1,414	3,266	3,128	1,481	1,928	1,017	52,752
180	0,424	0,838	1,185	1,721	2,929	0,875	1,329	0,894	67,321
240	0,168	0,36	0,818	0,721	0,687	0,246	0,500	0,275	55,089
300	0,027		0,498			0,071	0,199	0,260	130,976
360			0,246				0,246		0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	7,239	7,057	4,178	8,172	0	5,316	5,327	2,981	55,964
60	3,296	5,596	4,232	5,791	10,003	8,66	6,263	2,582	41,222
90	1,862	3,162	2,545	3,747	4,646	6,875	3,806	1,784	46,867
120	1,071	1,646	1,667	2,101	2,828	4,03	2,224	1,060	47,657

DFCR Woche 4

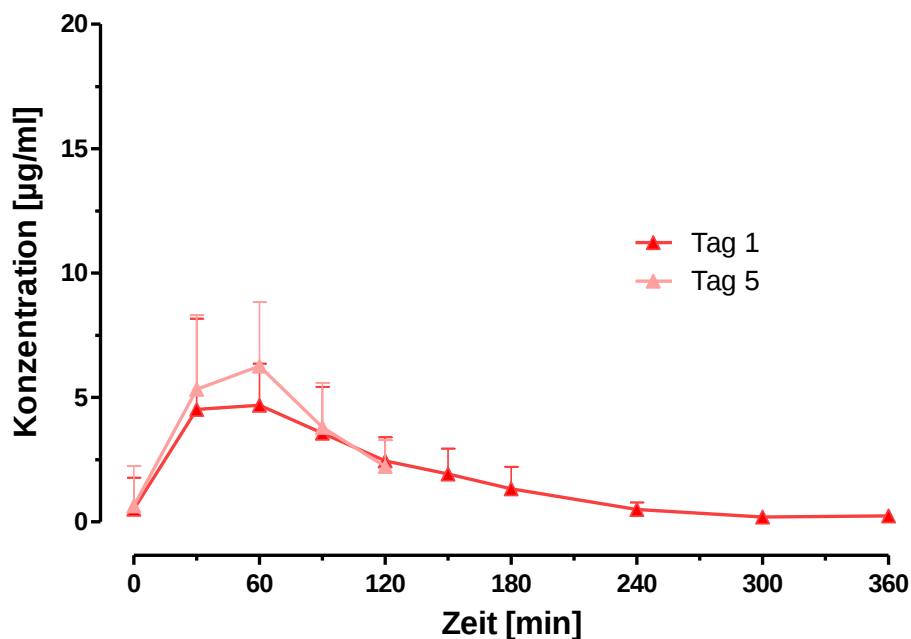


Abbildung 47: Mittelwertkurven von 5'-DFCR, Arm B, Woche 4, Tag 1 und 5

Tabelle 48: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFUR der Patienten von Arm B, Woche 1

Zeit (min)	Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22	MW	SD	CV
	5'-DFUR (µg/ml)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	10,072	2,334	2,277	3,698	0	3,78	3,694	3,411	92,362
60	7,75	3,631	2,990	2,53	0	6,366	3,878	2,789	71,917
90	2,75	2,153	3,973	1,903	0,292	3,29	2,394	1,276	53,309
120	1,604	1,198	4,614	1,634	2,376	2,111	2,256	1,227	54,380
150	1,077	0,809	3,441	2,26	2,45	1,631	1,945	0,973	50,036
180	0,5	0,545	2,899	1,337	1,131	1,139	1,258	0,873	69,374
240	0,153	0,213	0,950	0,267	0,762	0,527	0,479	0,325	67,792
300		0,109	0,416		0,52	0,282	0,332	0,178	53,534
360		0,025	0,287		0,49	0,099	0,225	0,208	92,389
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	6,483	1,941	0,676	0,579	1,901	7,564	3,191	3,044	95,411
60	5,369	3,72	3,347	1,302	6,196	7,666	4,600	2,270	49,346
90	3,166	2,087	5,168	2,106	9,748	4,099	4,396	2,878	65,475
120	1,762	1,381	3,767	3,921	3,718	2,292	2,807	1,130	40,256

DFUR Woche 1

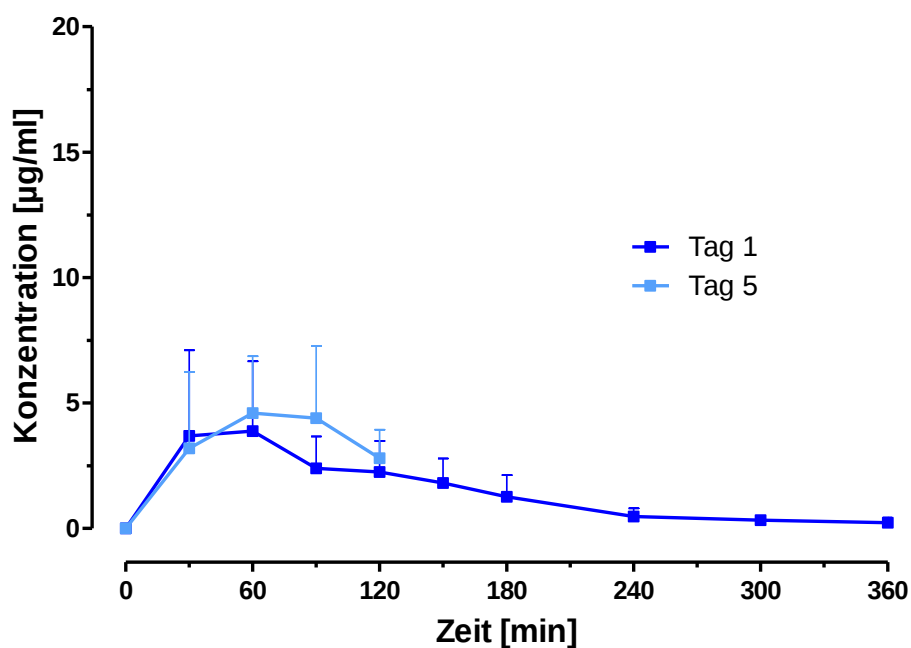


Abbildung 48: Mittelwertkurven von 5'-DFUR, Arm B, Woche 1, Tag 1 und 5

Tabelle 49: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFUR der Patienten von Arm B, Woche 4

Zeit (min)	Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22	MW	SD	CV
	5'-DFUR (µg/ml)								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	9,97	3,676	2,814	1,366	0,134	17,849	5,968	6,747	113,043
60	6,644	7,275	4,856	1,864	2,624	9,344	5,435	2,868	52,766
90	2,601	4,007	3,191	2,453	6,876	4,037	3,861	1,622	42,025
120	1,455	1,916	2,790	3,205	3,587	1,678	2,438	0,877	35,979
150	0,8	1,104	1,970	3,463	2,525	0,866	1,788	1,065	59,588
180	0,366	0,572	1,507	0,998	2,329	0,527	1,050	0,751	71,500
240	0,129	0,166	1,151	0,73	1,104	0,28	0,593	0,466	78,578
300	0,04		0,634			0,149	0,274	0,316	115,243
360			0,500			0,101	0,301	0,282	93,889
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	12,493	6,938	4,342	8,814	0	6,446	6,505	4,204	64,625
60	5,79	6,55	5,359	6,978	12,631	9,344	7,775	2,755	35,435
90	2,552	3,396	3,262	4,394	7,772	9,173	5,092	2,720	53,427
120	1,245	1,653	2,248	2,079	3,728	5,337	2,715	1,537	56,615

DFUR Woche 4

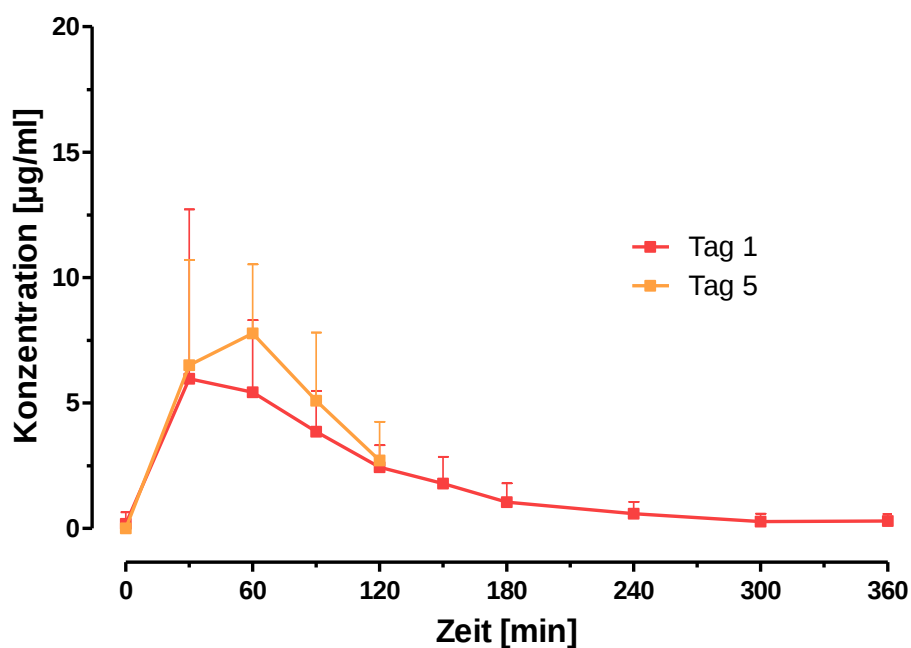


Abbildung 49: Mittelwertkurven von 5'-DFUR, Arm B, Woche 4, Tag 1 und 5

4.5. Biometrische Auswertung

Die Werte R_{hCES} und R_{CytDA} geben Auskunft über die scheinbare Enzymaktivität. R_{hCES} beschreibt die Aktivität des Enzyms humane Carboxylesterase, welches 5'-5'-DFCR aus CCB bildet. R_{CytDA} beschreibt die Aktivität der Cytidindesaminase (CytDA), das ist jenes Enzym, welches 5'-DFCR in 5'-DFUR umwandelt. Je höher der Wert von R ist, desto aktiver ist das Enzym.

Auf den folgenden Seiten zeigen die Tabellen 50, 51, 52 und 53 die biometrischen Berechnungen.

In den Tabellen 50 und 51 sind die Werte und die biometrischen Berechnungen der Patienten aus Arm A dargestellt. Man sieht, dass bei Patient 26 im Durchschnitt die höchste enzymatische Aktivität bei beiden Enzymen vorliegt. Entscheidend für eine erfolgreiche Therapie mit CCB ist die Aktivität der CytDA. Diese ist für die Bildung der unmittelbaren Vorstufe von 5-FU, nämlich 5'-DFUR, verantwortlich. Die Patienten 23 und 26 bilden am meisten 5'-DFUR und die Patienten 16 und 19 bilden am wenigsten. In der Woche 1 ist allgemein zu erkennen, dass am Tag 5 die Werte von R_{CytDA} bei allen Patienten höher sind als am Tag 1, was vermuten lässt, dass die Aktivität des Enzyms zugenommen hat. Diese Annahme konnte durch den T-Test (siehe Tabelle 54) bestätigt werden.

Die Tabellen 52 und 53 zeigen die Werte der Patienten von Arm B. Anhand der Tabellen ist zu erkennen, dass der Patient 15, in der ersten Woche als auch in der vierten Woche, die höchste Carboxylesterase-Aktivität aufweist, jedoch eine sehr geringe Aktivität der CytDA. Die Berechnungen ergeben, dass die enzymatische Aktivität der CytDA bei Patient 14 am höchsten ist. Die metabolische Aktivität beider Enzyme ist bei Patient 20 durchwegs in beiden Wochen gering.

Tabelle 50: Arm A, Woche 1, Tag 1 und 5, AUC₀₋₁₂₀ von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR, R_{hCES} R_{CytDA}

Woche 1		Pat. 16	Pat.17	Pat. 19	Pat. 23	Pat.24	Pat.26
Tag 1	AUC ₀₋₁₂₀						
	DFUR	647,802	228,711	337,543	597,3	522,424	912,993
	DFCR	697,278	180,606	346,783	359,7	466,396	392,012
	CCB	518,477	834,369	592,809	868,673	466,396	274,592
	R _{hCES}						
		1,34	0,22	0,58	0,41	1,00	1,43
Tag 5	R _{CytDA}						
		0,93	1,27	0,97	1,66	1,12	2,33
Tag 1	AUC ₀₋₁₂₀						
	DFUR	733,793	273,271	342,381	277,2	495,064	1152,145
	DFCR	652,089	165,787	305,311	186,3	398,862	416,019
	CCB	567,209	475,610	820,074	355,265	443,324	n.b.
	R _{hCES}						
		1,15	0,35	0,37	0,52	0,90	n.b.
Tag 5	R _{CytDA}						
		1,13	1,65	1,12	1,49	1,24	2,77

Tabelle 51: Arm A, Woche 4, Tag 1 und 5, AUC₀₋₁₂₀ von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR, R_{hCES} R_{CytDA}

Woche 4		Pat. 16	Pat.17	Pat. 19	Pat. 23	Pat.24	Pat.26
Tag 1	AUC ₀₋₁₂₀						
	DFUR	519,758	201,943	345,996	10,740	452,394	826,658
	DFCR	608,990	85,051	195,526	6,915	452,467	393,438
	CCB	526,472	292,776	303,736	8,610	720,460	292,067
	R _{hCES}						
		1,16	0,29	0,64	0,80	0,63	1,35
Tag 5	R _{CytDA}						
		0,85	2,37	1,77	1,55	1,00	2,10
Tag 1	AUC ₀₋₁₂₀						
	DFUR	833,743	555,477	358,990	248,511	533,667	1118,850
	DFCR	489,126	250,211	330,918	143,150	487,516	438,775
	CCB	451,521	904,689	267,490	140,625	668,193	344,218
	R _{hCES}						
		1,08	0,28	1,24	1,02	0,73	1,27
Tag 5	R _{CytDA}						
		1,70	2,22	1,08	1,74	1,09	2,55

Tabelle 52: Arm B, Woche 1, Tag 1 und 5, AUC₀₋₁₂₀ von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR, R_{hCES} R_{CytDA}

Woche 1		Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22
Tag 1	AUC₀₋₁₂₀						
	DFUR	625,438	258,196	346,418	266,786	44,400	428,402
	DFCR	365,970	1116,075	388,393	317,488	34,950	1339,879
	CCB	410,244	229,214	260,783	1003,274	73,830	470,862
	R_{hCES}						
		0,89	4,87	1,49	0,32	0,47	2,85
	R_{CytDA}						
		1,71	0,23	0,89	0,84	1,27	0,32
Tag 5	AUC₀₋₁₂₀						
	DFUR	471,504	250,082	331,122	178,425	576,810	606,092
	DFCR	225,109	1065,619	231,957	123,630	418,212	1077,165
	CCB	320,756	268,133	239,847	864,975	207,809	393,484
	R_{hCES}						
		0,70	3,97	0,97	0,14	2,01	2,74
	R_{CytDA}						
		2,09	0,23	1,43	1,44	1,38	0,56

Tabelle 53: Arm B, Woche 4, Tag 1 und 5, AUC₀₋₁₂₀ von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR, R_{hCES} R_{CytDA}

Woche 4		Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22
Tag 1	AUC₀₋₁₂₀						
	DFUR	583,912	468,814	365,807	218,565	337,512	932,286
	DFCR	461,846	549,148	236,879	293,910	385,456	558,069
	CCB	402,760	290,443	264,341	517,055	596,843	370,911
	R_{hCES}						
		1,15	1,89	0,90	0,57	0,65	1,50
	R_{CytDA}						
		1,26	0,85	1,54	0,74	0,88	1,67
Tag 5	AUC₀₋₁₂₀						
	DFUR	622,079	523,006	419,065	628,425	654,773	823,768
	DFCR	377,174	492,382	350,624	556,184	469,472	681,170
	CCB	280,619	241,856	217,871	2409,032	920,671	364,604
	R_{hCES}						
		1,34	2,04	1,61	0,23	0,51	1,87
	R_{CytDA}						
		1,65	1,06	1,20	1,13	1,39	1,21

4.6. Statistische Auswertung

4.6.1. T-Test über die biometrischen Werte

In den folgenden Tabellen werden die Werte von R_{hCES} und R_{CytDA} der Patienten aus Arm A verglichen.

Tabelle 54: Vergleich von R_{hCES} bzw. R_{CytDA} , Arm A, jeweils Woche 1, Tag 1 mit Tag 5

R_{hCES}		R_{CytDA}	
Woche 1		Woche 1	
Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5
1,34	1,15	0,93	1,13
0,22	0,35	1,27	1,65
0,58	0,37	0,97	1,12
0,41	0,52	1,66	1,49
1,00	0,90	1,12	1,24
1,43	-	2,33	2,77
T-Test: $p=0,511$		T-Test: $p=0,091$	

Man kann erkennen, dass die Nullhypothese bei den R_{hCES} -Werten erwiesen ist, es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 5 vor.

Bei den R_{CytDA} -Werten liegt auch kein signifikanter Unterschied vor, aber der Wert von p liegt mit 0,09, knapp über der maximalen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0,05$. Wir vermuten, dass dieser Wert durch die geringe Menge an Daten zustande gekommen ist.

Tabelle 55: Vergleich von R_{hCES} bzw. R_{CytDA} , Arm A, jeweils Woche 4, Tag 1 mit Tag 5

R_{hCES}		R_{CytDA}	
Woche 4		Woche 4	
Tag 1	Tag 5	Tag 1	Tag 5
1,16	1,08	0,85	1,70
0,29	0,28	2,37	2,22
0,64	1,24	1,77	1,08
0,80	1,02	1,55	1,74
0,63	0,73	1,00	1,09
1,35	1,27	2,10	2,55
T-Test: $p=0,284$		T-Test: $p=0,590$	

Bei den Werten von Woche 4 ist in beiden Fällen die Nullhypothese erwiesen und es liegt kein signifikanter Unterschied vor.

In den folgenden Tabellen werden die Werte von R_{hCES} und R_{CytDA} der Patienten aus Arm B verglichen.

Tabelle 56: Vergleich von R_{hCES} bzw. R_{CytDA} , Arm B, jeweils Woche 1, Tag 1 mit Tag 5

R_{hCES}	
Woche 1	
Tag 1	Tag 5
0,89	0,70
4,87	3,97
1,49	0,97
0,32	0,14
0,47	2,01
2,85	2,74
T-Test: $p=0,871$	

R_{CytDA}	
Woche 1	
Tag 1	Tag 5
1,71	2,09
0,23	0,23
0,89	1,43
0,84	1,44
1,27	1,38
0,32	0,56
T-Test: $p=0,02$	

Tabelle 57: Vergleich von R_{hCES} bzw. R_{CytDA} , Arm B, jeweils Woche 4, Tag 1 mit Tag 5

R_{hCES}	
Woche 4	
Tag 1	Tag 5
1,15	1,34
1,89	2,04
0,90	1,61
0,57	0,23
0,65	0,51
1,50	1,87
T-Test: $p=0,344$	

R_{CytDA}	
Woche 4	
Tag 1	Tag 5
1,26	1,65
0,85	1,06
1,54	1,20
0,74	1,13
0,88	1,39
1,67	1,21
T-Test: $p=0,529$	

Bei den Patienten aus Arm B trifft das gleiche wie bei den Patienten von Arm A zu. Alle Werte, bis auf der von R_{CytDA} , liegen deutlich über dem Signifikanzniveau. Auch hier ist vermutlich die Ursache, dass mit einer geringen Anzahl an Werten gerechnet wurde.

4.6.2. T-Test über die maximale Plasmakonzentrationen ($C_{\max}$) von CCB, 5'-DFCR und 5'-DFUR

CCB Arm A:

Tabelle 58: $C_{\max}$ von CCB, Patienten Arm A, Woche 1 und 4, jeweils Vergleich von Tag 1 und 5

CCB			CCB		
Vergleich $C_{\max}$ Arm A, w1 d1 mit d5			Vergleich $C_{\max}$ Arm A, w4 d1 mit d5		
Woche1	$C_{\max}$		Woche4	$C_{\max}$	
	d1	d5		d1	d5
Pat.16	14,018	12,361	Pat.16	10,76	8,587
Pat.17	15,482	10,741	Pat.17	12,281	26,952
Pat.19	16,926	21,179	Pat.19	7,063	4,575
Pat.23	17,611	6,797	Pat.23	6,527	4,509
Pat.24	9,532	7,075	Pat.24	13,229	10,225
Pat.26	9,832	3,942	Pat.26	8,894	6,014
T-Test: p= 0,143			T-Test: p= 0,907		

Die Berechnungen haben ergeben, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 5 der Woche 1 und auch kein Unterschied zwischen dem Tag 1 und Tag 5 der Woche 4 besteht. Deswegen wurden die Daten zusammengelegt und es wurde der T-Test, zum Vergleich der Wochen 1 und 4, durchgeführt. Dadurch wurde die Zahl der Fälle vergrößert und die Signifikanz verbessert.

Tabelle 59: $C_{\max}$ von CCB, Patienten Arm A, Vergleich von Woche 1 und 4

CCB	
Vergleich $C_{\max}$ Arm A, w1 (d1+d5) mit w4 (d1+d5)	
$C_{\max}$	
w1	w4
14,018	10,76
15,482	12,281
16,926	7,063
17,611	6,527
9,532	13,229
9,832	8,894
12,361	8,587
10,741	26,952
21,179	4,575
6,797	4,509
7,075	10,225
3,942	6,014
T-Test: p= 0,392	

Wie in Tabelle 59 erkenntlich ist, ergab sich, beim Vergleich der beiden Wertereihen, kein signifikanter Unterschied.

CCB Arm B:

Tabelle 60: $C_{\max}$ von CCB, Patienten Arm B, Woche 1 und 4, jeweils Vergleich von Tag 1 und 5

CCB			CCB		
Vergleich $C_{\max}$ Arm B, w1 d1 mit d5			Vergleich $C_{\max}$ Arm B, w4 d1 mit d5		
	$C_{\max}$			$C_{\max}$	
Woche1	d1	d5	Woche4	d1	d5
Pat.14	10,862	8,08	Pat.14	11,261	7,278
Pat.15	6,138	5,963	Pat.15	6,283	5,631
Pat.18	5,786	3,888	Pat.18	4,800	4,873
Pat.20	26,011	14,179	Pat.20	6,724	66,616
Pat.21	3,622	8,004	Pat.21	12,278	26,651
Pat.22	9,24	7,937	Pat.22	9,785	5,301
T-Test: $p=0,344$			T-Test: $p=0,335$		

Hier trifft das gleiche wie bei den Patienten aus Arm A zu, da auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen ist

Tabelle 61: $C_{\max}$ von CCB, Patienten Arm B, Vergleich von Woche 1 und 4

CCB	
Vergleich $C_{\max}$ Arm B, w1 (d1+d5) mit w4 (d1+d5)	
$C_{\max}$	
w1	w4
10,862	11,261
6,138	6,283
5,786	4,800
26,011	6,724
3,622	12,278
9,24	9,785
8,08	7,278
5,963	5,631
3,888	4,873
14,179	66,616
8,004	26,651
7,937	5,301
T-Test: $p=0,355$	

Anhand des p-Wertes ist auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Wochen 1 und 4 zu erkennen.

5'-DFCR Arm A:

Tabelle 62: $C_{\max}$ von 5'-DFCR, Patienten Arm A, Woche 1 und 4, jeweils Vergleich von Tag 1 und 5

5'-DFCR			5'-DFCR		
Vergleich $C_{\max}$ Arm A, w1 d1 mit d5			Vergleich $C_{\max}$ Arm A, w4 d1 mit d5		
	$C_{\max}$			$C_{\max}$	
Woche1	d1	d5	Woche1	d1	d5
Pat.16	10,976	8,471	Pat.16	10,532	5,458
Pat.17	2,545	2,461	Pat.17	2,741	3,798
Pat.19	5,064	4,131	Pat.19	3,209	3,764
Pat.23	4,276	3,404	Pat.23	4,532	3,785
Pat.24	9,532	4,983	Pat.24	5,64	8,572
Pat.26	8,34	9,606	Pat.26	8,118	6,566
T-Test: p= 0,181			T-Test: p= 0,690		

Da kein signifikanter Unterschied zwischen den Tagen 1 und 5 der Wochen 1 und 4 besteht, können auch hier die Werte zusammengefasst und die Wochen 1 und 4 miteinander verglichen werden.

Tabelle 63: $C_{\max}$ von 5'-DFCR, Patienten Arm A, Vergleich von Woche 1 und 4

5'-DFCR	
Vergleich $C_{\max}$ Arm A, w1 (d1+d5) mit w4 (d1+d5)	
$C_{\max}$	
w1	w4
10,976	10,532
2,545	2,741
5,064	3,209
4,276	4,532
9,532	5,64
8,34	8,118
8,471	5,458
2,461	3,798
4,131	3,764
3,404	3,785
4,983	8,572
9,606	6,566
T-Test: p= 0,349	

Der Vergleich der beiden Wochen ergab hier ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

5'-DFCR Arm B:

Tabelle 64: $C_{\max}$ von 5'-DFCR, Patienten Arm B, Woche 1 und 4, jeweils Vergleich von Tag 1 und 5

5'-DFCR			5'-DFCR		
Vergleich $C_{\max}$ Arm B, w1 d1 mit d5			Vergleich $C_{\max}$ Arm B, w4 d1 mit d5		
Woche1	$C_{\max}$		Woche1	$C_{\max}$	
	d1	d5		d1	d5
Pat.14	6,549	3,798	Pat.14	8,569	7,239
Pat.15	14,316	14,051	Pat.15	7,209	7,057
Pat.18	4,576	3,902	Pat.18	3,229	4,232
Pat.20	3,99	2,444	Pat.20	3,31	8,172
Pat.21	2,168	5,613	Pat.21	6,906	10,003
Pat.22	17,111	13,471	Pat.22	8,66	8,66
T-Test: p= 0,412			T-Test: p= 0,244		

Tabelle 65: $C_{\max}$ von 5'-DFCR, Patienten Arm B, Vergleich von Woche 1 und 4

5'-DFCR	
Vergleich $C_{\max}$ Arm B, w1 (d1+d5) mit w4 (d1+d5)	
$C_{\max}$	
w1	w4
6,549	8,569
14,316	7,209
4,575	3,229
3,99	3,31
2,168	6,906
17,111	8,66
3,798	7,239
14,051	7,057
3,902	4,232
2,444	8,172
5,613	10,003
13,471	8,66
T-Test: p= 0,627	

Auch hier tritt kein statistisch signifikanter Unterschied, zwischen Woche 1 und Woche 4, auf.

5'-DFUR Arm A:

Tabelle 66: $C_{\max}$ von 5'-DFUR, Patienten Arm A, Woche 1 und 4, jeweils Vergleich von Tag 1 und 5

5'-DFUR			5'-DFUR		
Vergleich $C_{\max}$ Arm A, w1 d1 mit d5			Vergleich $C_{\max}$ Arm A, w4 d1 mit d5		
	$C_{\max}$			$C_{\max}$	
Woche1	d1	d5	Woche1	d1	d5
Pat.16	9,502	9,757	Pat.16	9,834	9,351
Pat.17	3,27	4,272	Pat.17	7,240	8,450
Pat.19	5,755	4,252	Pat.19	5,871	4,730
Pat.23	8,171	5,908	Pat.23	6,218	6,641
Pat.24	10,329	5,693	Pat.24	6,094	10,262
Pat.26	17,676	28,557	Pat.26	17,401	20,879
T-Test: p= 0,789			T-Test: p= 0,204		

Tabelle 67: $C_{\max}$ von 5'-DFUR, Patienten Arm A, Vergleich von Woche 1 und 4

5'-DFUR	
Vergleich $C_{\max}$ Arm A, w1 (d1+d5) mit w4 (d1+d5)	
$C_{\max}$	
w1	w4
9,502	9,834
3,27	7,240
5,755	5,871
8,171	6,218
10,329	6,094
17,676	17,401
9,757	9,351
4,272	8,450
4,252	4,730
5,908	6,641
5,693	10,262
28,557	20,879
T-Test: p= 0,989	

Der T-Test, zum Vergleich der maximalen Plasmakonzentration von 5'-DFUR, von Woche 1 und Woche 4, ergab, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Wochen besteht.

5'-DFUR Arm B

Tabelle 68: $C_{\max}$ von 5'-DFUR, Patienten Arm B, Woche 1 und 4, jeweils Vergleich von Tag 1 und 5

5'-DFUR			5'-DFUR		
Vergleich $C_{\max}$ Arm B, w1 d1 mit d5			Vergleich $C_{\max}$ Arm B, w4 d1 mit d5		
	$C_{\max}$			$C_{\max}$	
Woche1	d1	d5	Woche1	d1	d5
Pat.14	10,072	6,483	Pat.14	9,97	12,493
Pat.15	3,631	3,72	Pat.15	7,275	6,938
Pat.18	4,614	5,168	Pat.18	4,856	5,359
Pat.20	3,698	3,921	Pat.20	3,463	8,814
Pat.21	2,45	9,748	Pat.21	6,876	12,631
Pat.22	6,366	7,666	Pat.22	17,849	9,344
T-Test: p= 0,527			T-Test: p= 0,696		

Tabelle 69: $C_{\max}$ von 5'-DFUR, Patienten Arm B, Vergleich von Woche 1 und 4

5'-DFUR	
Vergleich $C_{\max}$ Arm B, w1 (d1+d5) mit w4 (d1+d5)	
$C_{\max}$	
w1	w4
10,072	9,97
3,631	7,275
4,614	4,856
3,698	3,463
2,45	6,876
6,366	17,849
6,483	12,493
3,72	6,938
5,168	5,359
3,921	8,814
9,748	12,631
7,666	9,344
T-Test: p= 0,007	

Hier besteht kein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der Woche 1 und 4. Mit einem p-Wert von 0,007 liegt jedoch, zwischen Woche 1 und Woche 4, ein statistisch signifikanter Unterschied vor. Dieses Ergebnis liegt vermutlich an der hohen Streuung.

Um die Therapie der beiden Gruppen zu vergleichen, wurden die Daten der Woche 1 von Arm A mit den Daten der Woche 4 von Arm B verglichen und ein T-Test durchgeführt. Außerdem wurde auch die Woche 4 von Arm A mit der Woche 1 von Arm B verglichen. Diese Berechnungen führten wir sowohl für CCB, als auch für 5'-DFCR und 5'-DFUR durch.

Tabelle 70: C_{max} von CCB, Vergleich Arm A Woche 1 mit Arm B Woche 4

Vergleich CCB Arm A w1 mit Arm B w4	
Arm A, Woche 1	Arm B, Woche 4
14,018	11,261
15,482	6,283
16,926	4,800
17,611	6,724
9,532	12,278
9,832	9,785
12,361	7,278
10,741	5,631
21,179	4,873
6,797	66,616
7,075	26,651
3,942	5,301
T-Test: p= 0,762	

Tabelle 71: C_{max} von 5'-DFCR und 5'-DFUR, jeweils Vergleich Arm A Woche 1 mit Arm B Woche 4

Vergleich 5'-DFCR Arm A w1 mit Arm B w4	
Arm A, Woche 1	Arm B, Woche 4
10,976	8,569
2,545	7,209
5,064	3,229
4,276	3,31
9,532	6,906
8,34	8,66
8,471	7,239
2,461	7,057
4,131	4,232
3,404	8,172
4,983	10,003
9,606	8,66
T-Test: p= 0,391	

Vergleich 5'-DFUR Arm A w1 mit Arm B w4	
Arm A, Woche 1	Arm B, Woche 4
9,502	9,97
3,27	7,275
5,755	4,856
8,171	3,463
10,329	6,876
17,676	17,849
9,757	12,493
4,272	6,938
4,252	5,359
5,908	8,814
5,693	12,631
28,557	9,344
T-Test: p= 0,759	

Der T-Test ergab, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen besteht.

Tabelle 72: $C_{\max}$ von CCB, Vergleich Arm A Woche 4 mit Arm B Woche 1

Vergleich CCB Arm A w4 mit Arm B w1	
Arm A, Woche 4	Arm B, Woche 1
10,76	10,862
12,281	6,138
7,063	5,786
6,527	26,011
13,229	3,622
8,894	9,24
8,587	8,08
26,952	5,963
4,575	3,888
4,509	14,179
10,225	8,004
6,014	7,937
T-Test: $p = 0,775$	

Tabelle 73: $C_{\max}$ von 5'-DFCR und 5'-DFUR, jeweils Vergleich Arm A Woche 4 mit Arm B Woche 1

Vergleich 5'-DFCR Arm A w4 mit Arm B w1	
Arm A, Woche 4	Arm B, Woche 1
10,532	6,549
2,741	14,316
3,209	4,576
4,532	3,99
5,64	2,168
8,118	17,111
5,458	3,798
3,798	14,051
3,764	3,902
3,785	2,444
8,572	5,613
6,566	13,471
T-Test: $p = 0,227$	

Vergleich 5'-DFUR Arm A w4 mit Arm B w1	
Arm A, Woche 4	Arm B, Woche 1
9,834	10,072
7,240	3,631
5,871	4,613
6,218	3,698
6,094	2,45
17,401	6,366
9,351	6,483
8,450	3,72
4,730	5,168
6,641	3,921
10,262	9,748
20,879	7,666
T-Test: $p = 0,010$	

Bei CCB und 5'-DFCR besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen. Beim Vergleich der Plasmakonzentration von 5'-DFUR, liegt mit einem p-Wert von 0,01 ein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die Ursache dafür ist, dass sich im Wertekollektiv Ausreißer befinden.

4.7. Pharmakokinetische Auswertung

Die folgenden Tabellen enthalten die, mit Phoenix™ WinNonlin® 6.1. berechneten, pharmakinetisch wichtigsten Parameter in der Non-Kompartiment Auswertung.

Die Berechnungen wurden für CCB Woche 1 und 4, 5'-DFCR Woche 1 und 4 und für 5'-DFUR Woche 1 und 4 durchgeführt. Die Ergebnisse sind jeweils in einer eigenen Tabelle, inklusive der berechneten Mittelwerte und Standardabweichungen, aufgelistet. Die Qualität des Fitting-models ist, mit Rsq-Werten von durchwegs > 0,9, völlig ausreichend, so dass die Ergebnisse als aussagekräftig eingestuft werden können.

Die maximale Plasmakonzentration von CCB liegt bei 2-20 µg/ml und wird im Durchschnitt zwischen den Minuten 60 bis 120 erreicht. Laut Austria Codex liegt sie bei ca. 4,6 µg/ml und wird nach 1,5 Stunden erreicht. Die höheren Werte sind darauf zurückzuführen, dass zum Teil kein Frühstück vor der Einnahme gegessen wurde. Die Einnahme nach dem Essen ist jedoch wichtig, da dadurch toxisch hohe Spiegel vermieden werden können.

(<http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/guidetocancerdrugs/capecitabine>)

5'-DFCR erreicht eine maximale Plasmakonzentration von 5,3-8,1 µg/ml und 5'-DFUR eine maximale Plasmakonzentration von 5,1-10 µg/ml. Die Metaboliten erscheinen im Durchschnitt nach ca. 45 bis 95 Minuten. Die Literaturdaten liegen für 5'-DFCR bei 3,05 µg/ml und für 5'-DFUR bei 12,1 µg/ml und werden nach 2 Stunden erreicht.

Ab den Minuten 300 und 360 liegen, bei den meisten Patienten, keine nachweisbaren Plasmaspiegel von CCB und seinen Metaboliten mehr vor.

Das Verteilungsvolumen von CCB deutet, mit Werten zwischen ca. 113 und 270 l, was dem 4-fachen Körpergewicht entspricht, auf eine Verteilung in tiefere Körperregionen hin. Diese Werte liegen im Bereich, der in der Literatur angegebenen Werte, von 200 l.

Die Clearance von CCB liegt zwischen 3,3 und 5,2 l/min. Diese entspricht den Erfahrungswerten. (Austria Codex Fachinformation, 2013)

Für 5'-DFCR und 5'-DFUR wurden keine Clearance und kein Verteilungsvolumen berechnet, da sie aus dem Prodrug CCB gebildet werden und daher keine direkt verabreichte Dosis bekannt ist.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt für CCB ca. 0,5 Stunden und liegt damit knapp unter den im Austria Codex angegebenen Zeit von 0,85 Stunden. Die der Metaboliten liegt mit 1- 1,5 Stunden etwas über den, im Austria Codex angegebenen, Werten.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 74: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Arm A, Woche 1, Tag 1 und 5

Woche 1	Parameter CCB	Pat.16	Pat.17	Pat.19	Pat.23	Pat.24	Pat.26	MW	SD
Tag 1	Rsq	0,999	1,000	0,992	0,992	0,975	1,000	0,993	0,009
	Corr_XY	-1,000	-1,000	-0,996	-0,996	-0,987	-1,000	-0,996	0,005
	No_points_lambda_z	5	5	5	5	3	3	4,333	1,033
	Lambda_z (1/min)	0,041	0,025	0,026	0,032	0,014	0,058	0,0325	0,015
	HL_Lambda_z (min)	16,79	28,28	26,43	21,96	50,96	11,96	26,06	13,61
	Tmax (min)	30	60	60	30	60	30	45	16
	Cmax (µg/ml)	14,02	15,48	16,93	17,61	9,53	9,83	13,90	3,50
	Tlast (min)	180	300	240	240	180	120	210	62
	Clast (µg/ml)	0,035	0,048	0,044	0,073	0,990	0,022	0,202	0,386
	AUClast (min*µg/ml)	527,4	991,9	627,8	951,8	553,3	274,6	654,5	273,4
	AUCINF_obs (min*µg/ml)	528,3	993,84	629,5	954,1	626,1	274,9	667,8	270,3
	Vz_F_obs (ml)	76116,8	84580,7	118098,9	65096,7	226641,7	110426,2	113493,5	59005,7
	Cl_F_obs (ml/min)	3142,2	2072,8	3097,8	2054,3	3082,6	6400,7	3308,4	1599
	MRTlast (min)	44,9	89,7	71,7	61	85,5	36,2	64,8	21,6
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	518,5	834,4	592,8	868,7	466,4	274,6	592,6	226,8
Tag 5	Tmax (min)	30	60	30	90	30	30	45	25
	Cmax (µg/ml)	12,361	10,741	21,179	6,797	7,075	3,942	10,349	6,097
	Tlast (min)	120	120	120	120	120	90	115	12
	Clast (µg/ml)	0,510	3,324	0,843	4,880	1,258	0,035	1,808	1,887
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	567,2	475,6	820,1	355,3	443,3	n.b.	532,3	177,8

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 75: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Arm A, Woche 4, Tag 1 und 5

Woche 4	Parameter CCB	Pat.16	Pat.17	Pat.19	Pat.23	Pat.24	Pat.26	MW	SD
Tag 1	Rsq	0,995	0,998	0,992	0,946	0,996	0,995	0,987	0,020
	Corr_XY	-0,997	-0,999	-0,996	-0,973	-0,998	-0,998	-0,993	0,010
	No_points_lambda_z	4	3	4	3	3	4	3,500	0,548
	Lambda_z (1/min)	0,051	0,021	0,036	0,014	0,021	0,033	0,029	0,013
	HL_Lambda_z (min)	13,713	33,003	19,180	48,355	32,954	20,884	28,015	12,621
	Tmax (min)	60	120	60	180	60	30	85	55
	Cmax (µg/ml)	10,760	12,281	7,063	6,527	13,229	8,894	9,792	2,752
	Tlast (min)	180	300	180	360	150	150	220	88
	Clast (µg/ml)	0,038	0,086	0,124	0,307	1,657	0,076	0,381	0,632
	AUClast (min*µg/ml)	539,7	623,3	326,1	545,4	788,3	295,9	519,8	185,2
	AUCINF_obs (min*µg/ml)	540,5	627,4	329,5	566,9	867	298,2	538,2	208,8
	Vz_F_obs (ml)	60767,2	156341,4	163733,8	241211,1	105829,3	177820,6	150950,6	62016,8
	Cl_F_obs (ml/min)	3071,5	3283,6	5917,3	3457,7	2226	5902,1	3976,4	1556,1
	MRTlast (min)	58,7	128,2	78	199,1	74,1	42,7	96,8	57,8
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	526,5	292,8	303,7	8,6	720,5	292,1	357,4	242,2
Tag 5	Tmax (min)	30	30	120	120	60	30	65	44
	Cmax (µg/ml)	8,587	26,952	4,575	4,509	10,225	6,014	10,144	8,541
	Tlast (min)	120	120	120	120	120	120	120	0
	Clast (µg/ml)	0,574	0,890	4,575	4,509	2,956	0,228	2,289	1,987
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	451,5	904,7	267,5	140,6	668,2	344,2	462,8	280,6

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 76: Pharmakokinetische Parameter von 5'-DFCR, Arm A, Woche 1, Tag 1 und 5

Woche 1	Parameter 5'-DFCR	Pat.16	Pat.17	Pat.19	Pat.23	Pat.24	Pat.26	MW	SD
Tag 1	Rs _q	0,979	0,998	0,992	0,996	0,975	0,985	0,988	0,009
	Corr_XY	-0,990	-0,999	-0,996	-0,998	-0,987	-0,992	-0,994	0,005
	No_points_lambda_z	3	3	5	3	3	6	3,833	1,329
	Lambda_z (1/min)	0,008	0,014	0,014	0,019	0,014	0,024	0,015	0,006
	HL_Lambda_z (min)	88,745	49,549	51,119	36,982	50,962	28,472	50,971	20,644
	T _{max} (min)	30	120	60	180	60	30	80	58
	C _{max} (µg/ml)	10,976	2,545	5,064	4,532	9,532	8,340	6,832	3,272
	T _{last} (min)	180	240	240	360	180	240	240	65
	C _{last} (µg/ml)	1,492	0,515	0,512	0,215	0,990	0,047	0,628	0,531
	AUC _{last} (min*µg/ml)	808,8	339,5	500,8	452,3	553,3	428,2	513,8	161,4
	AUC _{INF_obs} (min*µg/ml)	999,8	376,3	538,5	463,7	626,1	430,1	572,4	226,8
	MRT _{last} (min)	68,9	121,9	102,5	211,1	85,5	58,1	108	55,5
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	697,3	180,6	346,8	6,915	466,4	392	348,3	237,6
Tag 5	T _{max} (min)	30	90	30	90	60	30	55	29
	C _{max} (µg/ml)	8,471	2,461	4,131	3,785	4,983	9,606	5,573	2,827
	T _{last} (min)	120	120	120	120	120	120	120	0
	C _{last} (µg/ml)	2,552	1,825	1,441	1,872	2,586	0,970	1,874	0,628
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	652,1	165,8	305,3	143,1	398,9	416	346,9	188

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 77: Pharmakokinetische Parameter von 5'-DFCR, Arm A, Woche 4, Tag 1 und 5

Woche 4	Parameter 5'-DFCR	Pat.16	Pat.17	Pat.19	Pat.23	Pat.24	Pat.26	MW	SD
Tag 1	Rs _q	1,000	0,971	0,987	0,996	0,994	0,999	0,991	0,011
	Corr_XY	-1,000	-0,986	-0,993	-0,998	-0,997	-1,000	-0,996	0,005
	No_points_lambda_z	3	3	5	3	6	3	3,8	1,3
	Lambda_z (1/min)	0,003	0,015	0,014	0,02	0,014	0,019	0,014	0,006
	HL_Lambda_z (min)	221,07	47,32	48,980	36,98	49,585	36,149	73,3	72,6
	T _{max} (min)	60	120	90	180	60	30	90	53
	C _{max} (µg/ml)	10,53	2,74	3,209	4,532	5,640	8,118	5,795	3,016
	T _{last} (min)	300	240	300	360	360	180	290	70
	C _{last} (µg/ml)	0,660	0,384	0,141	0,22	0,111	0,327	0,306	0,203
	AUC _{last} (min*µg/ml)	815	229,3	329,312	452,3	652,2	430,8	484,8	214,7
	AUC _{INF_obs} (min*µg/ml)	1025,5	255,5	339,305	463,7	660,1	447,8	532	277,6
	MRT _{last} (min)	97,93	136,7	119,987	211,1	105,5	59,2	121,7	50,9
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	609	85,05	195,5	6,92	452,5	393,4	290,4	232,3
Tag 5	T _{max} (min)	90	60	90	90	90	60	80	15
	C _{max} (µg/ml)	5,46	3,8	3,8	3,79	8,57	6,6	5,32	1,96
	T _{last} (min)	120	120	120	120	120	120	120	0
	C _{last} (µg/ml)	3,19	0,33	2,95	1,87	4,2	1,27	2,30	1,41
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	489,1	250,2	330,9	143,2	487,52	438,8	356,6	140,7

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 78: Pharmakokinetische Parameter von 5'-DFUR, Arm A, Woche 1, Tag 1 und 5

Woche 1	Parameter 5'-DFUR	Pat.16	Pat.17	Pat.19	Pat.23	Pat.24	Pat.26	MW	SD
Tag 1	Rs _q	0,928	1,000	0,976	0,998	0,968	0,974	0,974	0,026
	Corr_XY	-0,963	-1,000	-0,988	-0,999	-0,984	-0,987	-0,987	0,013
	No_points_lambda_z	4	3	4	3	3	5	3,667	0,816
	Lambda_z (1/min)	0,013	0,023	0,010	0,021	0,016	0,014	0,016	0,005
	HL_Lambda_z (min)	54,7	30,6	71,6	33,399	44,4	49,18	47,314	15,026
	T _{max} (min)	30	90	60	180	60	30	75	56
	C _{max} (µg/ml)	9,5	3,270	5,755	6,218	10,33	17,68	8,792	5,062
	T _{last} (min)	180	240	240	360	180	240	240	65
	C _{last} (µg/ml)	1,351	0,267	0,522	0,250	0,822	0,178	0,565	0,452
	AUC _{last} (min*µg/ml)	747,9	384	457	614,724	598,5	976	629,678	212,280
	AUC _{INF_obs} (min*µg/ml)	854,5	395,8	510,9	626,770	651,1	988,6	671,289	218,306
	MRT _{last} (min)	69,3	114,7	97,6	211,525	84,1	56,98	105,699	55,698
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	647,8	228,7	337,5	10,740	522,4	913	443,36	320,323
Tag 5	T _{max} (min)	60	90	30	90	60	30	60	27
	C _{max} (µg/ml)	9,76	4,27	4,25	6,641	5,69	28,6	9,86	9,38
	T _{last} (min)	120	120	120	120	120	120	120	0
	C _{last} (µg/ml)	2,45	3,22	1,475	3,064	2,86	1,604	2,446	0,750
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	733,8	273,3	342,4	248,511	495,1	1152	540,8	349,1

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 79: Pharmakokinetische Parameter von 5'-DFUR, Arm A, Woche 4, Tag 1 und 5

Woche 4	Parameter 5'-DFUR	Pat.16	Pat.17	Pat.19	Pat.23	Pat.24	Pat.26	MW	SD
Tag 1	Rs _q	0,921	1,000	0,996	0,998	0,979	0,998	0,982	0,031
	Corr_XY	-0,960	-1,000	-0,998	-0,999	-0,990	-0,999	-0,991	0,016
	No_points_lambda_z	5	3	4	3	6	3	4,000	1,265
	Lambda_z (1/min)	0,007	0,033	0,014	0,021	0,016	0,028	0,020	0,009
	HL_Lambda_z (min)	93,1	21,04	48,2	33,4	44,6	24,4	44,1	26,3
	T _{max} (min)	60	120	90	180	90	30	95	51
	C _{max} (µg/ml)	9,83	7,24	5,87	6,22	6,09	17,4	8,78	4,47
	T _{last} (min)	300	240	300	360	360	180	290	70
	C _{last} (µg/ml)	0,468	0,267	0,131	0,250	0,092	0,270	0,246	0,132
	AUC _{last} (min*µg/ml)	683,2	525,8	491,6	614,7	634,2	871,156	636,8	134,9
	AUC _{INF_obs} (min*µg/ml)	746,1	533,9	500,7	626,8	640,1	880,646	654,7	140,5
	MRT _{last} (min)	97,1	132,5	108,7	211,5	103,4	54,630	118	52,4
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	519,8	201,9	346	10,74	452,4	826,658	392,9	280,2
Tag 5	T _{max} (min)	60	60	90	90	90	60	75	16
	C _{max} (µg/ml)	9,351	8,450	4,730	6,641	10,26	20,88	10,05	5,66
	T _{last} (min)	120	120	120	120	120	120	120	0
	C _{last} (µg/ml)	4,235	1,262	2,700	3,064	6,25	2,512	3,337	1,718
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	833,7	555,5	359	248,5	533,7	1118,9	608,2	319,8

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 80: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Arm B, Woche 1, Tag 1 und 5

Woche 1	Parameter CCB	Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22	MW	SD
Tag 1	Rsq	0,987	1,000	0,971	0,948	0,893	0,992	0,965	0,040
	Corr_XY	-0,994	-1,000	-0,985	-0,974	-0,945	-0,996	-0,982	0,021
	No_points_lambda_z	5	3	8	6	5	6	5,500	1,643
	Lambda_z (1/min)	0,050	0,056	0,012	0,013	0,009	0,024	0,027	0,021
	HL_Lambda_z (min)	13,81	12,31	59,15	54,72	80,51	28,85	41,56	27,52
	Tmax (min)	30	30	30	30	120	30	45	37
	Cmax (µg/ml)	10,86	6,138	5,786	26,011	3,622	9,240	10,28	8,13
	Tlast (min)	180	120	360	300	360	240	260	98
	Clast (µg/ml)	0,022	0,063	0,060	0,029	0,393	0,038	0,101	0,144
	AUClast (min*µg/ml)	417,9	229,2	337,8	1126	362,7	503,6	496,1	321,4
	AUCINF_obs (min*µg/ml)	418,3	230,3	342,9	1128	408,4	505,2	505,5	318,3
	Vz_F_obs (ml)	103385	177318	532497	112687	548917	155693	271749	210164
	Cl_F_obs (ml/min)	5187	9985,6	6240	1427	4726	3741	5217	2848
	MRTlast (min)	45,1	41,8	81,4	58	178,6	56,4	76,9	51,7
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	410,2	229,2	260,8	1003,3	73,8	470,9	408	323,6
Tag 5	Tmax (min)	30	30	90	120	90	30	65	40
	Cmax (µg/ml)	8,08	5,96	3,89	14,18	8,004	7,94	8,01	3,44
	Tlast (min)	120	120	120	120	120	120	120	0
	Clast (µg/ml)	0,250	0,219	1,131	14,18	0,155	0,292	2,704	5,633
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	320,8	268,1	239,8	865	207,8	393,5	382,5	245,2

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 81: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Arm B, Woche 4, Tag 1 und 5

Woche 4	Parameter CCB	Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22	MW	SD
Tag 1	Rs _q	0,994	1,000	0,977	0,992	0,981	0,998	0,990	0,009
	Corr_XY	-0,997	-1,000	-0,989	-0,996	-0,991	-0,999	-0,995	0,005
	No_points_lambda_z	5	4	7	4	3	4	4,500	1,378
	Lambda_z (1/min)	0,037	0,046	0,008	0,023	0,028	0,036	0,030	0,013
	HL_Lambda_z (min)	18,6	15,18	81,73	29,67	24,86	19,23	31,55	25,11
	T _{max} (min)	30	30	60	30	90	30	45	25
	C _{max} (µg/ml)	11,26	6,3	4,8	6,7	12,28	9,79	8,5	3,01
	T _{last} (min)	180	150	360	240	240	150	220	80
	C _{last} (µg/ml)	0,025	0,044	0,200	0,228	0,228	0,073	0,133	0,096
	AUC _{last} (min*µg/ml)	409,5	293,3	417,4	685,9	762,4	374,9	490,6	187,8
	AUC _{INF_obs} (min*µg/ml)	410,2	294,2	440,9	695,7	770,6	377	498,1	190
	V _{z_F_obs} (ml)	141982	171213	572319	99057	89829	139096	202250	183751
	Cl _{F_obs} (ml/min)	5290	7816,7	4853,8	2314,2	2505	5013	4632,2	2033,1
	MRT _{last} (min)	43,6	46,63	117,3	83,2	97,7	43,4	72	32
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	402,8	290,4	264,3	517,1	596,8	370,9	407,1	129,2
Tag 5	T _{max} (min)	30	30	30	30	60	60	40	15
	C _{max} (µg/ml)	7,28	5,6	4,87	66,6	26,7	5,3	19,4	24,6
	T _{last} (min)	120	120	120	120	120	120	120	0
	C _{last} (µg/ml)	0,74	0,219	0,212	1,489	2,063	0,954	0,946	0,728
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	280,6	241,9	217,9	2409	920,7	364,6	739,1	859,2

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 82: Pharmakokinetische Parameter von 5'-DFCR, Arm B, Woche 1, Tag 1 und 5

Woche 1	Parameter 5'-DFCR	Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22	MW	SD
Tag 1	Rs _q	0,982	0,999	0,970	0,964	0,998	0,999	0,985	0,016
	Corr_XY	-0,991	-1,000	-0,985	-0,982	-0,999	-1,000	-0,993	0,008
	No_points_lambda_z	6	4	6	4	3	3	4,333	1,366
	Lambda_z (1/min)	0,013	0,016	0,012	0,017	0,003	0,011	0,012	0,005
	HL_Lambda_z (min)	54,96	43,7	58	40	239,2	61,6	82,9	77
	T _{max} (min)	30	60	60	60	120	60	65	29
	C _{max} (µg/ml)	6,55	14,32	4,58	3,990	2,168	17,1	8,12	6,11
	T _{last} (min)	240	360	360	240	360	360	320	62
	C _{last} (µg/ml)	0,276	0,172	0,236	0,347	0,636	0,795	0,410	0,248
	AUC _{last} (min*µg/ml)	449,4	1521	658,3	461,5	293,1	2173	926,3	751,9
	AUC _{INF_obs} (min*µg/ml)	471,3	1532	678	481,5	512,6	2244	986,7	737,7
	MRT _{last} (min)	73,4	95,23	116,9	95,4	203,4	116,8	116,9	45,4
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	366	1116	388,4	317,5	34,95	1339	593,8	512,3
Tag 5	T _{max} (min)	60	60	90	120	90	30	75	31
	C _{max} (µg/ml)	3,798	14,2	3,90	2,44	5,61	13,47	7,21	5,17
	T _{last} (min)	120	120	120	120	120	120	120	0
	C _{last} (µg/ml)	0,246	4,949	2,768	2,444	2,650	4,061	2,85	1,604
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	225,1	1065,6	232	123,6	418,2	1077	523,6	434,9

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 83: Pharmakokinetische Parameter von 5'-DFCR, Arm B, Woche 4, Tag 1 und 5

Woche 4	Parameter 5'-DFCR	Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22	MW	SD
Tag 1	Rs _q	0,980	0,997	0,992	0,994	0,966	1,000	0,988	0,013
	Corr_XY	-0,990	-0,999	-0,996	-0,997	-0,983	-1,000	-0,994	0,007
	No_points_lambda_z	6	4	3	3	3	3	3,667	1,211
	Lambda_z (1/min)	0,020	0,015	0,011	0,015	0,019	0,021	0,017	0,004
	HL_Lambda_z (min)	34,74	45,5	65,13	44,94	36	33,26	43,26	11,9
	T _{max} (min)	30	60	60	120	90	30	65	35
	C _{max} (µg/ml)	8,57	7,21	3,23	3,31	6,91	8,66	6,31	2,46
	T _{last} (min)	300	240	360	240	240	300	280	49
	C _{last} (µg/ml)	0,03	0,36	0,25	0,72	0,69	0,07	0,35	0,3
	AUC _{last} (min*µg/ml)	531,7	672,3	443,3	533,9	673	685,5	589,9	100,9
	AUC _{INF_obs} (min*µg/ml)	533	695,9	466,4	580,6	708,8	688,9	612,3	100,7
	MRT _{last} (min)	67,1	80,8	132,6	113,8	119,9	76,6	98,5	26,9
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	461,8	549,2	236,9	293,9	385,5	558,1	414,2	132,6
Tag 5	T _{max} (min)	30	30	60	30	60	60	45	16
	C _{max} (µg/ml)	7,24	7,06	4,23	8,17	10	8,66	7,56	1,95
	T _{last} (min)	120	120	120	120	120	120	120	0
	C _{last} (µg/ml)	1,071	1,646	1,67	2,101	2,828	4,03	2,22	1,06
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	377,2	492,4	350,6	556,2	469,5	681,2	487,8	121,2

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 84: Pharmakokinetische Parameter von 5'-DFUR, Arm B, Woche 1, Tag 1 und 5

Woche 1	Parameter 5'-DFUR	Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22	MW	SD
Tag 1	Rs _q	0,998	0,985	0,956	0,930	0,927	0,992	0,964	0,032
	Corr_XY	-0,999	-0,992	-0,978	-0,964	-0,963	-0,996	-0,982	0,016
	No_points_lambda_z	5	6	4	5	4	6	5,000	0,894
	Lambda_z (1/min)	0,020	0,016	0,013	0,016	0,005	0,013	0,014	0,005
	HL_Lambda_z (min)	34,46	44,68	53,58	42,16	143,8	55,1	62,3	40,7
	T _{max} (min)	30	60	120	30	150	60	75	49
	C _{max} (µg/ml)	10,072	3,631	4,614	3,698	2,450	6,366	5,14	2,75
	T _{last} (min)	240	360	360	240	360	360	320	62
	C _{last} (µg/ml)	0,153	0,025	0,287	0,267	0,490	0,099	0,220	0,165
	AUC _{last} (min*µg/ml)	705,3	341,9	725,7	395,9	292,3	607	511,4	191,2
	AUC _{INF_obs} (min*µg/ml)	712,9	343,5	747,9	412,2	394	614,9	537,6	176
	MRT _{last} (min)	65,2	93,291	133,4	94,8	188,3	101,2	112,7	42,9
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	625,4	258,196	346,4	266,8	44,4	428,4	328,3	193,9
Tag 5	T _{max} (min)	30	60	90	120	90	60	75	31
	C _{max} (µg/ml)	6,48	3,72	5,17	3,92	9,75	7,66	6,12	2,33
	T _{last} (min)	120	120	120	120	120	120	120	0
	C _{last} (µg/ml)	1,76	1,381	3,77	3,92	3,72	2,29	2,81	1,13
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	471,5	250,1	331,1	178,4	576,8	606,1	402,3	176,1

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 85: Pharmakokinetische Parameter von 5'-DFUR, Arm B, Woche 4, Tag 1 und 5

Woche 4	Parameter 5'-DFUR	Pat.14	Pat.15	Pat.18	Pat.20	Pat.21	Pat.22	MW	SD
Tag 1	Rs _q	0,999	1,000	0,981	1,000	0,978	0,963	0,987	0,015
	Corr_XY	-1,000	-1,000	-0,990	-1,000	-0,989	-0,981	-0,993	0,008
	No_points_lambda_z	6	4	6	2	4	7	4,833	1,835
	Lambda_z (1/min)	0,019	0,021	0,007	0,005	0,010	0,009	0,012	0,007
	HL_Lambda_z (min)	35,96	33,47	97,9	133	69,3	79,6	74,9	37,92
	T _{max} (min)	30	60	60	150	90	30	70	45
	C _{max} (µg/ml)	9,97	7,28	4,86	3,46	6,88	17,9	8,38	5,14
	T _{last} (min)	300	240	360	240	240	360	290	59
	C _{last} (µg/ml)	0,04	0,166	0,5	0,73	1,104	0,101	0,440	0,419
	AUC _{last} (min*µg/ml)	651,6	557	653,5	429,5	599,5	1033	654	203,2
	AUC _{INF_obs} (min*µg/ml)	653,7	565	724,1	569,5	709,9	1044	711,1	176,6
	MRT _{last} (min)	64,4	80,1	129,5	118,5	123,9	64,02	96,7	30,6
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	583,9	468,8	365,8	218,6	337,5	932,3	484,5	251,8
Tag 5	T _{max} (min)	30	30	60	30	60	60	45	16
	C _{max} (µg/ml)	12,5	6,94	5,36	8,81	12,6	9,34	9,26	2,92
	T _{last} (min)	120	120	120	120	120	120	120	0
	C _{last} (µg/ml)	1,25	1,65	2,25	2,08	3,73	5,34	2,72	1,54
	AUC 0-120 (min*µg/ml)	622,1	523	419,1	628,4	654,8	823,8	611,9	135,8

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden die Pharmakokinetik und die metabolische Aktivierung von CCB und seiner Metabolite, unter dem Einfluss von Cetuximab, einem monoklonalen Antikörper, untersucht. Es wurden Plasmaproben von 12 Patienten mit kolorektalem Karzinom ausgewertet.

Die 12 Patienten waren in 2 Gruppen („Arm A“ und „Arm B“) mit unterschiedlichem Therapieschema eingeteilt.

Mit dem Programm Phoenix™ WinNonlin® 6.1. wurden die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter berechnet.

Mittels T-Test wurde anschließend analysiert, ob zwischen den einzelnen Gruppen statistisch signifikant unterschiedliche maximale Plasmakonzentrationen, von CCB und seinen Metaboliten, aufgetreten sind und auch, ob eine unterschiedliche metabolische Aktivierung aufgetreten ist.

Bei der Analyse der metabolischen Aktivierung sind zwar, beim Vergleich von R_{CytDA} von Tag 1 mit Tag 5 der Woche 1 bei Arm A und bei Arm B, statistisch signifikante Unterschiede aufgetreten, aber das liegt vermutlich an der geringen Fallzahl und der sehr großen Streuung.

Auch beim Vergleich von c_{max} von 5'-DFUR sind statistische Unterschiede bei beiden Gruppen aufgetreten, jedoch vermuten wir auch hier, dass das an der geringen Fallzahl liegt.

Im Allgemeinen lässt sich sagen, da bei dem Vergleich der zwei Gruppen meist keine signifikanten Unterschiede zu sehen sind, dass die Therapie mit Capecitabin in Kombination mit Cetuximab, aus pharmakokinetischer Sicht, als sicher und effizient eingestuft werden kann.

6. Summary

In this diploma thesis we did a research on the pharmacokinetics and the metabolic activation of CCB and its metabolites, under the influence of Cetuximab, a monoclonal antibody. We analysed plasma samples from twelve patients diagnosed with a colorectal carcinoma.

These twelve patients were divided into two subgroups („Arm A“ and „Arm B“) which received different therapy programmes.

We used the program Phoenix™ WinNonlin® 6.1. to calculate the most important pharmacokinetic parameters.

By performing a student's t-test we analysed two aspects of the therapy with CCB and CTX. First whether there is a significant difference between the results of the two groups concerning the maximum plasma concentration of CCB and its metabolites and second whether there is a difference within the metabolic activation.

When we analysed the metabolic activation some statistically significant differences in the comparison of R_{CytDA} in the two groups is present, but we assume that this is because of the small amount of cases and the wide dispersion.

When we look at the c_{max} of 5'-DFUR some differences occur in both groups, but here we also assume, that this is because of the small amount of cases.

One general conclusion that we drew is that, although we could find some differences between the two groups, that the therapy with capecitabine in combination with cetuximab can be rated as efficient and safe.

Abkürzungsverzeichnis

Aqua bidest.	Aqua bidestillata
AUC	area under the curve
AUC ₀₋₁₂₀	area under the curve von Minute 0 bis 120
CCB	Capecitabin
C _{max}	maximal beobachtete Konzentration
conc.	Konzentration
CTX	Cetuximab
CT	Computertomographie
CV	Korrelationskoeffizient
CytDA	Cytidindesaminase
5'-5'-DFCR	5'-Desoxy-5-fluorocytidin
5'-5'-DFUR	5'-Desoxy-5-fluorouridin
d1/d5	Tag 1/ Tag 5
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EMA	European Medicines Agency
5-FU	5-Fluorouracil
FdUMP	Fluorodeoxyuridinmonophosphat
hCES	humane Carboxylesterase
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatografie
HNPCC	hereditäres nichtpolypöses Kolonkarzinom

Abkürzungsverzeichnis

i.v.	intravenös
KRAS	Kirsten rat sarcoma
MeOH	Methanol
min	Minuten
MRT	mittlere Verweildauer
MR	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n.b.	nicht berechnet
NCA	nichtkompartimentelle Analyse
OxPt	Oxaliplatin
Pat.	Patient
SD	Standardabweichung
SPE	Festphasenextraktion
TNM	T= Tumorgröße, N= Nodus= Lymphknoten, M= Metastasen
t _{max}	Zeitpunkt der maximalen beobachteten Konzentration
TS	Thymidylatsynthase
UICC	Union International Contre le Cancer
% Vol.	Volumsprozent
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor,

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Statistik Austria, Darmkrebs Inzidenz und Mortalität (Statistik Austria, 2013)	1
Abbildung 2: Statistik Austria, Tumorerkrankungen 2011 (Statistik Austria, 2013)	2
Abbildung 3: Stadien des kolorektalen Karzinoms (Roche in Österreich, 2011)	4
Abbildung 4: VWR® HITACHI Chromaster HPLC-Anlage	13
Abbildung 5: SPE-Kartusche	16
Abbildung 6: Arbeitsschritte bei der SPE	16
Abbildung 7: Eichgerade von CCB	17
Abbildung 8: Eichgerade von 5'-DFCR	18
Abbildung 9: Eichgerde von 5'-DFUR	19
Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf von CCB, Tag 1, Minute 0-360	25
Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf von CCB, Tag 5, Minute 0-120	26
Abbildung 12: Zeitliche Verläufe von 5'-DFCR und 5'-DFUR, Tag 1; Minute 0-360	28
Abbildung 13: Zeitliche Verläufe von 5'-DFCR und 5'-DFUR, Tag 5; Minute 0-120	29
Abbildung 14: Patient 16, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	31
Abbildung 15: Patient 16, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	32
Abbildung 16: Patient 17, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	33
Abbildung 17: Patient 17, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	34
Abbildung 18: Patient 19, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	35
Abbildung 19: Patient 19, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	36
Abbildung 20: Patient 23, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	37
Abbildung 21: Patient 23, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	38

Abbildung 22: Patient 24, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	39
Abbildung 23: Patient 24, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	40
Abbildung 24: Patient 26, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	41
Abbildung 25: Patient 26, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	42
Abbildung 26: Patient 14, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	43
Abbildung 27: Patient 14, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	44
Abbildung 28: Patient 15, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	45
Abbildung 29: Patient 15, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	46
Abbildung 30: Patient 18, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	47
Abbildung 31: Patient 18, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	48
Abbildung 32: Patient 20, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	49
Abbildung 33: Patient 20, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	50
Abbildung 34: Patient 21, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	51
Abbildung 35: Patient 21, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	52
Abbildung 36: Patient 22, Woche 1, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	53
Abbildung 37: Patient 22, Woche 4, Tag 1 und 5, Konzentrations-Zeitkurven von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR	54

Abbildung 38: Mittelwertkurven von CCB, Woche 1, Tag 1 und 5.....	55
Abbildung 39: Mittelwertkurven von CCB, Arm A, Woche 4, Tag 1 und 5.....	56
Abbildung 40: Mittelwertkurven von 5'-DFCR, Arm A, Woche 1, Tag 1 und 5	57
Abbildung 41: Mittelwertkurven von 5'-DFCR, Arm A, Woche 4, Tag 1 und 5	58
Abbildung 42: Mittelwertkurven von 5'-DFUR, Arm A, Woche 1, Tag 1 und 5.....	59
Abbildung 43: Mittelwertkurven von 5'-DFUR, Arm A, Woche 4, Tag 1 und 5.....	60
Abbildung 44: Mittelwertkurven von CCB, Arm B, Woche 1, Tag 1 und 5.....	61
Abbildung 45: Mittelwertkurven von CCB, Arm B, Woche 4, Tag 1 und 5.....	62
Abbildung 46: Mittelwertkurven von 5'-DFCR, Arm B, Woche 1, Tag 1 und 5	63
Abbildung 47: Mittelwertkurven von 5'-DFCR, Arm B, Woche 4, Tag 1 und 5	64
Abbildung 48: Mittelwertkurven von 5'-DFUR, Arm B, Woche 1, Tag 1 und 5	65
Abbildung 49: Mittelwertkurven von 5'-DFUR, Arm B, Woche 4, Tag 1 und 5	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: FOLFOX-Schema (de Gramont & al., 2000)	5
Tabelle 2: FOLFIRI-Schema (Peeters & al., 2010)	5
Tabelle 3: Therapieschema.....	9
Tabelle 4: Blutabnahmeschema in Minuten	10
Tabelle 5: Patientenprofile Arm A	11
Tabelle 6: Patientenprofile Arm B	11
Tabelle 7: Geräte und Materialien	12
Tabelle 8: Chemikalien und Reagentien	12
Tabelle 9: Daten der HPLC-Anlage.....	13
Tabelle 10: Statistische Parameter der Eichgerade von CCB	17
Tabelle 11: Statistische Parameter der Eichgerade von 5'-DFCR.....	18
Tabelle 12: Statistische Parameter der Eichgerade von 5'-DFUR	19
Tabelle 13: Beschreibung der pharmakokinetischen Parameter von CCB, Woche 1 und 4, Tag 1	22
Tabelle 14: Patient 16, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	31
Tabelle 15: Patient 16, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	32
Tabelle 16: Patient 17, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'- DFUR	33
Tabelle 17: Patient 17, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	34
Tabelle 18: Patient 19, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	35
Tabelle 19: Patient 19, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	36
Tabelle 20: Patient 23, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	37
Tabelle 21: Patient 23, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	38

Tabelle 22: Patient 24, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	39
Tabelle 23: Patient 24, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	40
Tabelle 24: Patient 26, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	41
Tabelle 25: Patient 26, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	42
Tabelle 26: Patient 14, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	43
Tabelle 27: Patient 14, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	44
Tabelle 28: Patient 15, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	45
Tabelle 29: Patient 15, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	46
Tabelle 30: Patient 18, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	47
Tabelle 31: Patient 18, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	48
Tabelle 32: Patient 20, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	49
Tabelle 33: Patient 20, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	50
Tabelle 34: Patient 21, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	51
Tabelle 35: Patient 21, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	52
Tabelle 36: Patient 22, Woche 1, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	53
Tabelle 37: Patient 22, Woche 4, Tag 1 und 5, Plasmakonzentrationen von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR.....	54

Tabelle 38: Vergleich der Plasmakonzentrationen von CCB, Patienten Arm A, Woche 1 ..	55
Tabelle 39: Vergleich der Plasmakonzentrationen von CCB, Patienten Arm A, Woche 4 ..	56
Tabelle 40: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFCR Patienten Arm A, Woche 1	57
Tabelle 41: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFCR, Patienten Arm A, Woche 4	58
Tabelle 42: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFUR, Patienten Arm A, Woche 1	59
Tabelle 43: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFUR, Patienten Arm A, Woche 4	60
Tabelle 44: Vergleich der Plasmakonzentrationen von CCB, Patienten Arm B, Woche 1 ..	61
Tabelle 45: Vergleich der Plasmakonzentrationen von CCB, Patienten Arm B, Woche 4 ..	62
Tabelle 46: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFCR, Patienten Arm B, Woche 1	63
Tabelle 47: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFCR der Patienten von Arm B, Woche 4.....	64
Tabelle 48: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFUR der Patienten von Arm B, Woche 1.....	65
Tabelle 49: Vergleich der Plasmakonzentrationen von 5'-DFUR der Patienten von Arm B, Woche 4.....	66
Tabelle 50: Arm A, Woche 1, Tag 1 und 5, AUC_{0-120} von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR, R_{hCES} R_{CytDA}	68
Tabelle 51: Arm A, Woche 4, Tag 1 und 5, AUC_{0-120} von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR, R_{hCES} R_{CytDA}	68
Tabelle 52: Arm B, Woche 1, Tag 1 und 5, AUC_{0-120} von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR, R_{hCES} R_{CytDA}	69
Tabelle 53: Arm B, Woche 4, Tag 1 und 5, AUC_{0-120} von CCB, 5'-DFCR, 5'-DFUR, R_{hCES} R_{CytDA}	69
Tabelle 54: Vergleich von R_{hCES} bzw. R_{CytDA} , Arm A, jeweils Woche 1, Tag 1 mit Tag 5	70
Tabelle 55: Vergleich von R_{hCES} bzw. R_{CytDA} , Arm A, jeweils Woche 4, Tag 1 mit Tag 5	70
Tabelle 56: Vergleich von R_{hCES} bzw. R_{CytDA} , Arm B, jeweils Woche 1, Tag 1 mit Tag 5.....	71
Tabelle 57: Vergleich von R_{hCES} bzw. R_{CytDA} , Arm B, jeweils Woche 4, Tag 1 mit Tag 5.....	71

Tabelle 58: $C_{\max}$ von CCB, Patienten Arm A, Woche 1 und 4, jeweils Vergleich von Tag 1 und 5	72
Tabelle 59: $C_{\max}$ von CCB, Patienten Arm A, Vergleich von Woche 1 und 4	72
Tabelle 60: $C_{\max}$ von CCB, Patienten Arm B, Woche 1 und 4, jeweils Vergleich von Tag 1 und 5	73
Tabelle 61: $C_{\max}$ von CCB, Patienten Arm B, Vergleich von Woche 1 und 4	73
Tabelle 62: $C_{\max}$ von 5'-DFCR, Patienten Arm A, Woche 1 und 4, jeweils Vergleich von Tag 1 und 5	74
Tabelle 63: $C_{\max}$ von 5'-DFCR, Patienten Arm A, Vergleich von Woche 1 und 4	74
Tabelle 64: $C_{\max}$ von 5'-DFCR, Patienten Arm B, Woche 1 und 4, jeweils Vergleich von Tag 1 und 5	75
Tabelle 65: $C_{\max}$ von 5'-DFCR, Patienten Arm B, Vergleich von Woche 1 und 4	75
Tabelle 66: $C_{\max}$ von 5'-DFUR, Patienten Arm A, Woche 1 und 4, jeweils Vergleich von Tag 1 und 5	76
Tabelle 67: $C_{\max}$ von 5'-DFUR, Patienten Arm A, Vergleich von Woche 1 und 4	76
Tabelle 68: $C_{\max}$ von 5'-DFUR, Patienten Arm B, Woche 1 und 4, jeweils Vergleich von Tag 1 und 5	77
Tabelle 69: $C_{\max}$ von 5'-DFUR, Patienten Arm B, Vergleich von Woche 1 und 4	77
Tabelle 70: $C_{\max}$ von CCB, Vergleich Arm A Woche 1 mit Arm B Woche 4	78
Tabelle 71: $C_{\max}$ von 5'-DFCR und 5'-DFUR, jeweils Vergleich Arm A Woche 1 mit Arm B Woche 4	78
Tabelle 72: $C_{\max}$ von CCB, Vergleich Arm A Woche 4 mit Arm B Woche 1	79
Tabelle 73: $C_{\max}$ von 5'-DFCR und 5'-DFUR, jeweils Vergleich Arm A Woche 4 mit Arm B Woche 1	79
Tabelle 74: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Arm A, Woche 1, Tag 1 und 5	82
Tabelle 75: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Arm A, Woche 4, Tag 1 und 5	83
Tabelle 76: Pharmakokinetische Parameter von 5'-DFCR, Arm A, Woche 1, Tag 1 und 5 ..	84
Tabelle 77: Pharmakokinetische Parameter von 5'-DFCR, Arm A, Woche 4, Tag 1 und 5 ..	85
Tabelle 78: Pharmakokinetische Parameter von 5'-DFUR, Arm A, Woche 1, Tag 1 und 5 ..	86
Tabelle 79: Pharmakokinetische Parameter von 5'-DFUR, Arm A, Woche 4, Tag 1 und 5 ..	87
Tabelle 80: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Arm B, Woche 1, Tag 1 und 5	88
Tabelle 81: Pharmakokinetische Parameter von CCB, Arm B, Woche 4, Tag 1 und 5	89

Tabelle 82: Pharmakokinetsiche Parameter von 5'-DFCR, Arm B, Woche 1, Tag 1 und 5.. 90

Tabelle 83: Pharmakokinetsiche Parameter von 5'-DFCR, Arm B, Woche 4, Tag 1 und 5.. 91

Tabelle 84: Pharmakokinetsiche Parameter von 5'-DFUR, Arm B, Woche 1, Tag 1 und 5 . 92

Tabelle 85: Pharmakokinetsiche Parameter von 5'-DFUR, Arm B, Woche 4, Tag 1 und 5 . 93

Literaturverzeichnis

Austria Codex Fachinformation. (2013). 10: Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft M.B. H. Wien.

Bärlocher, F. (2008). *Biostatistik*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Bokemeyer, C. (8 2000). Irinotecan – klinischer Fortschritt in der Second-line-Therapie des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms. *Onkologie (International Journal for Cancer Research and Treatment)*, 23.

Buchner, P., Mihola, E., Sahmanovic, A., Steininger, T., Dittrich, C., & Czejka, M. (3 2013). Validation of a simple assay for the quantification of the capecitabine metabolites 5'-DFCR and 5'-DFUR for drug monitoring in patients receiving outpatient chemotherapy. *Anticancer Res.*, S. 881-886.

Bürger-Mildenberger, A. (2009). *Pflege Konkret Innere Medizin* (5. Auflage Ausg.). (I. Brandt, & N. Menche, Hrsg.) München: Urban & Fischer.

Bürger-Mildenberger, A., Menche, N., & Brandt, I. (2011). *Pflege Heute* (5. Ausgabe Ausg.). (N. Menche, Hrsg.) Urban & Fischer.

de Gramont, A., & al., e. (16. 8 2000). Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. (©. 2. Oncology, Hrsg.) *Journal of Clinical Oncology* (18).

Farkouh, A., Ettlinger, D., Schueller, J., Georgopoulos, A., Scheithauer, W., & Czejka, M. (2010). A Rapid and Simple HPLC Assay for Quantitation of Capecitabine for Drug Monitoring Purposes. *Anticancer Research*, S. 5207-11.

Gerlach, U., Wagner, H., & Wirth, W. (2011). *Inneremedizin für Gesundheits und Krankenpflege* (7.Auflage Ausg.). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

Gröne, J., & Kreis, M. E. (5. 2 2014). Leitliniengerechte Therapie des Kolonkarzinoms. (S.-V. B. 2014, Hrsg.) *coloproctology 2014* , S. 61-69.

<http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/guidetocancerdrugs/capecitabine>. (kein Datum). Abgerufen am Mai 2014

Katenkamp, D. (21. 10 2010). Histologische Klassifikation von Weichgewebstumoren und Stadieneinteilung gemäß TNM-System. *Der Pathologe 1 - 2011* , S. 8-13.

Peeters, M., & al., e. (1. 11 2010). Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* , S. 4706-4713.

Reinacher-Schick, A. (7. 3 2008). Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms. *Der Gastroenterologe* , S. 135-143.

Roche in Österreich. (12 2011). Abgerufen am 27. 4 2014 von <http://www.roche.at/portal/roche.at/Darm>

Roche, A. <http://www.ema.europa.eu/>. Abgerufen am 23. 5 2014 von Internetseite der europäischen Arzneimittelagentur:
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf

Scherübel, H. (4. 11 2010). Kolorektales Karzinom: Onkologie. *coloproctology* , S. 19-21.

Seufferlein, T., Lutz, M., & Adler, G. (11. 1 2003). Multimodale Therapiekonzepte beim Kolonkarzinom. *Internist 2003* (44), S. 322–335.

Statistik Austria. (31. 10 2013). Abgerufen am 19. 4 2014 von http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/index.html

Stintzing, S., Heinemann, V., Jung, A., Moosmann, N., Hiddemann, W., & Kirchner, T. (20. 3 2009). Behandlung des kolorektalen Karzinoms mit monoklonalen Antikörpern. *Deutsches Ärzteblatt*, S. 202-206.

Trojan, J. (1. 9 2011). Kolorektales Karzinom – aktuelle Standards der Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Versicherungsmedizin* (63.Jg., Nr. 03), S. 132.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Marie Kathrin Kitzmüller
Geburtsdatum: 07.06.1989
Geburtsort: Linz
Nationalität: Österreich
Familienstand: Ledig

Ausbildung

Oktober 2013: Diplomarbeit, Universität Wien
Pharmazeutische Chemie, Department klinische Pharmazie
17. Februar 2014: Abschluss der 2. Diplomprüfung
19. Juli 2010: Abschluss der 1. Diplomprüfung
seit Oktober 2007: Studium der Pharmazie, Universität Wien

September 1999– Bundesrealgymnasium, Fadingerstraße, 4020 Linz
Juni 2007: Schwerpunkt: Medienzweig
September 1995– Volksschule, 4202 Kirchschlag bei Linz
Juli 1999:

Ferialpraxis:

Juli 2006: Praktikum: Brau Union, Datenerfassung
09/2008: Praktikum: Sternapotheke Linz

09/2009: Praktikum: Sternapotheke Linz

09/2010: Praktikum: Sternapotheke Linz